

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 779**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2010 E 10703014 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2396330**

54 Título: **Pirimidinas fusionadas**

30 Prioridad:

13.02.2009 EP 09075072

16.02.2009 EP 09152914

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

26.08.2016

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

(100.0%)

Alfred-Nobel-Strasse 10

40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

VENNEMANN, MATTHIAS;

MAIER, THOMAS;

HÖLDER, SWEN;

BENEKE, GERRIT;

DEHMEL, FLORIAN;

ZÜLCH, ARMIN;

STRUB, ANDREAS;

BECKERS, BARBARA;

INCE, STUART;

REHWINKEL, HARTMUT;

LIU, NINGSHU;

BÖMER, ULF y

BÄR, THOMAS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 580 779 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

Pirimidinas fusionadas

Campo de aplicación de la invención

5 La invención se relaciona con compuestos de pirimidinas fusionadas, que se usan en la industria farmacéutica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

Antecedentes técnicos conocidos

10 El cáncer es la segunda causa de muerte más prevalente en los EE.UU., ya que provoca 450.000 muertes por año. Si bien se ha hecho un progreso sustancial en la identificación de algunas causas probables ambientales y hereditarias de cáncer, existe la necesidad de modalidades terapéuticas adicionales dirigidas al cáncer y enfermedades relacionadas. En particular, existe la necesidad de procedimientos terapéuticos para tratar enfermedades asociadas con un crecimiento/proliferación desregulado.

15 El cáncer es una enfermedad compleja que surge después de un proceso de selección de células con capacidades funcionales adquiridas, tal como una resistencia/supervivencia mejorada con relación a la apoptosis, y un potencial proliferativo ilimitado. Por consiguiente, es preferible desarrollar fármacos para la terapia contra el cáncer abordando las distintas características de los tumores establecidos.

20 Una vía que se ha mostrado que interviene en señales de supervivencia importantes para células de mamíferos comprende las tirosina quinasas receptoras, tales como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2/3 (HER2/3) o el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R). Después de la activación de los receptores respectivos por el ligando, estos receptores activan la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (Pi3K)/Akt. La vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (Pi3K)/proteína quinasa Akt es clave para el control del crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular, y dirige la progresión de los tumores. Entonces, dentro de la clase de las quinasas de señalización específicas para serina-treonina, Akt (proteína quinasa B; PKB) con las isoenzimas Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) y Akt3 (PKB γ) es de gran interés para la intervención terapéutica. Akt es activada principalmente de una manera dependiente de Pi3-quinasa, y la activación es regulada por el supresor de tumores PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), que funciona esencialmente como un antagonista funcional de Pi3K.

30 La vía Pi3K/Akt regula las funciones celulares fundamentales (por ejemplo, la transcripción, la traducción, el crecimiento y la supervivencia) y participa en enfermedades humanas que incluyen diabetes y cáncer. Comúnmente la vía está sobreactivada en una amplia serie de entidades tumorales, tales como los carcinomas de mama y próstata. La regulación positiva puede deberse a la sobreexpresión o la activación constitutiva de tirosina quinasas receptoras (por ejemplo EGFR, HER2/3), que aparecen corriente arriba y participan en su activación directa, o mutantes de ganancia o pérdida de función de algunos de los componentes, tales como la pérdida de PTEN. La vía es atacada por alteraciones genómicas que incluyen mutaciones, amplificaciones y reordenamientos con mayor frecuencia que cualquier otra vía en el cáncer humano, con la posible excepción de las vías de p53 y el retinoblastoma. Las alteraciones de la vía Pi3K/Akt desencadenan una cascada de acontecimientos biológicos que dirigen la progresión, la supervivencia, la angiogénesis y la metástasis tumoral.

40 La activación de las Akt quinasas promueve un incremento en la captación de nutrientes, la cual le confiere a las células un metabolismo dependiente de glucosa que redirige los precursores lipídicos y los aminoácidos a procesos anabólicos que contribuyen al crecimiento y la proliferación celular. Este fenotipo metabólico con Akt sobreactivada puede producir tumores malignos que presentan una conversión metabólica hacia la glicólisis aeróbica (el efecto Warburg). En este sentido, se ha establecido que la vía Pi3K/Akt es clave para la supervivencia a pesar de la presencia de condiciones desfavorables para el desarrollo, tales como el agotamiento de la glucosa o la hipoxia.

45 Otro aspecto de la vía PI3K/Akt activada es la protección de las células de la muerte celular programada ("apoptosis"), por lo que se considera que transduce una señal de supervivencia. Al actuar como modulador de la señalización anti-apoptótica en las células tumorales, la vía Pi3K/Akt, en particular, la propia Akt, es un blanco para la terapia contra el cáncer. La Akt activada fosforila y regula diversos blancos, por ejemplo, BAD, GSK3 o FKHL1, que afectan a distintas vías de señalización tales como la supervivencia de la célula, la síntesis de proteínas o el movimiento celular. Esta vía Pi3K/Akt también tiene una función importante en la resistencia de las células tumorales a las terapias anti-cáncer convencionales. Por lo tanto, el bloqueo de la vía Pi3K/Akt simultáneamente podría inhibir la proliferación de las células tumorales (por ejemplo, mediante la inhibición del efecto metabólico) y sensibilizarlas ante los agentes pro-apoptóticos.

50 La inhibición de Akt sensibilizó selectivamente las células tumorales a estímulos apoptóticos tales como Trail, Camptotecina y Doxorubicina. Según los antecedentes genéticos/los aspectos moleculares de los tumores, los inhibidores de Akt también podrían inducir la muerte de las células por apoptosis en una monoterapia.

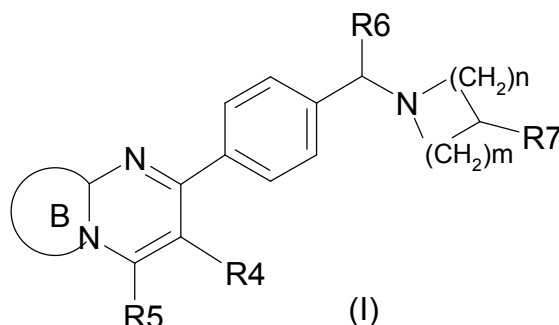
55 En las Solicitudes de Patente Internacionales WO2004096131, WO2005100344, WO2006036395, WO2006065601, WO2006091395 y WO2006135627 se describen inhibidores de Akt y se desvelan procedimientos para obtener

inhibidores de AKT. En una divulgación reciente, Y. Li *et al* (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 834-836 y en las referencias citadas en la misma) detallan la dificultad de hallar inhibidores óptimos de Akt. La aplicación potencial de inhibidores de Akt en múltiples situaciones de enfermedad, tal como por ejemplo, cáncer, hace que sea muy deseable la provisión de nuevos inhibidores de Akt alternativos de los que se pueden obtener actualmente.

5 Descripción de la invención

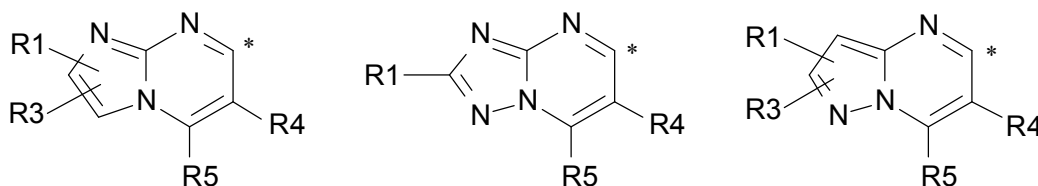
Una solución para el problema anterior es la provisión de inhibidores alternativos de Akt. Ahora se ha encontrado que los nuevos compuestos de pirimidinas fusionadas, que se describen con detalle más adelante, tienen actividad como inhibidores de Akt.

De acuerdo con un primer aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I)



10

en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



*marca el punto de la unión,

15

R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino), halógeno, amino, -SR2, -SO-R2, SO₂-R2, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueno, 2-4C-alquino, 1-4C-alcoxi (opcionalmente sustituido con halógeno), 3-7C-cicloalcoxi, NR10R11, -C(O)NR12R13, -C(NH)NH2, -C(O)OR2, o un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

20

R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,

R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno, 1-4C-alcoxi

R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo y en el que R4 está opcionalmente sustituido en forma independiente una o dos veces con R5A,

25

R5A es 1-4C-alquilo, halógeno o 1-4C-alcoxi o NR10R11,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, 1-4C-alcoxi, NR10R11 o 3-7C-cicloalquilo,

R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R7 es -W-Y,

30

W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre o un heteroarileno bicíclico que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros y el heteroarileno bicíclico están opcionalmente sustituidos con R8,

R8 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, 1-4C-alcoxi, ciano, halógeno o hidroxilo,

35

Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido en forma independiente una o más veces con R9 y opcionalmente también está sustituido con R9A

40

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, halógeno, hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano, o -C(O)NH₂

R9A es 1-4C-alquilo o halógeno

n es 1 o 2,
m es 1 o 2,
a condición de que cuando

- 5 - n es 2 y m es 2,
y
- W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros
y
- R4 es fenilo o tienilo
Entonces

10 A:

R1 debe ser SR2, SOR2 o SO2R2, o

B:

R4 debe sustituirse con R5A, o

C:

15 R5 debe ser halógeno o

D:

R9 debe ser hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano, o -C(O)NH2

20 R10, R11 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,
R12, R13 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, en los que

25 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino), halógeno, amino, -SR2, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueno, 2-4C-alquino, 1-4C-alcoxi (opcionalmente sustituido con halógeno), 3-7C-cicloalcoxi, NR10R11, -C(O)NR12R13, -C(NH)NH2, -C(O)OR2, o un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y
30 opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,

R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,

35 R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo y en el que R4 se sustituye opcionalmente con R5A,

R5A es 1-4C-alquilo, halógeno o 1-4C-alcoxi o NR10R11,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, 1-4C-alcoxi, NR10R11 o 3-7C-cicloalquilo,

R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R7 es -W-Y,

40 W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre o un heteroarileno bicíclico que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarileno bicíclico se sustituye opcionalmente con R8,

45 R8 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, 1-4C-alcoxi, ciano, halógeno o hidroxilo,

Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con R9,

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, halógeno, hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano, o -C(O)NH2

50 n es 1 o 2,

m es 1 o 2, a condición de que cuando n es 2 y m es 2, W no es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros,

R10, R11 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,

55 R12, R13 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,

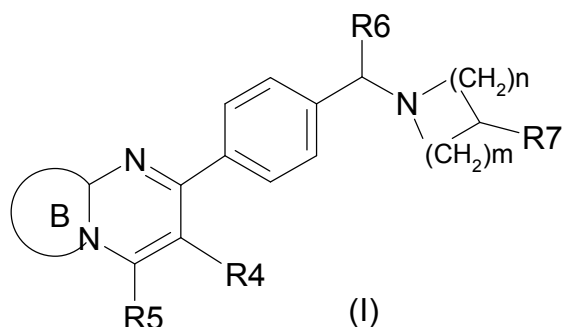
o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, en el que

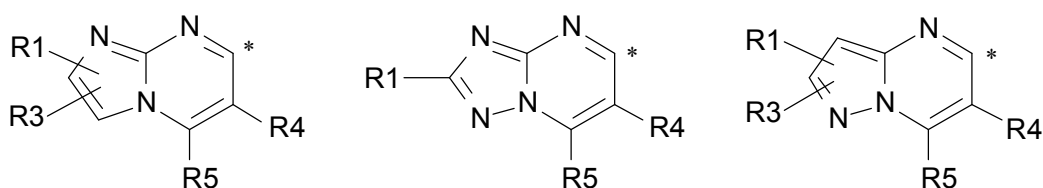
- 5 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino), halógeno, amino, -SR2, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueno, 2-4C-alquino, 1-4C-alcoxi (opcionalmente sustituido con halógeno), 3-7C-cicloalcoxi, NR10R11, -C(O)NR12R13, -C(NH)NH2, -C(O)OR2, o un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre,
- 10 R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,
R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,
R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo y en el que fenilo y tienilo se sustituyen con R5A y piridinilo, tiazolilo u oxazolilo están opcionalmente sustituidos con R5A,
- 15 R5A es 1-4C-alquilo, halógeno o 1-4C-alcoxi o NR10R11,
R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, 1-4C-alcoxi, NR10R11 o 3-7C-cicloalquilo,
R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
R7 es -W-Y,
W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre o un heteroarileno bicíclico que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarileno bicíclico se sustituye opcionalmente con R8,
- 20 R8 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, 1-4C-alcoxi, ciano, halógeno o hidroxilo,
Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con R9,
R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, halógeno, hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano, o -C(O)NH2
- 30 n es 1 o 2,
m es 1 o 2,
R10, R11 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,
R12, R13 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,
- 35

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero

Un compuesto de fórmula (I)

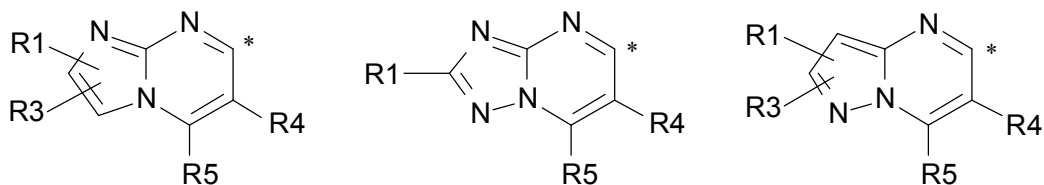


- 40 en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



* marca el punto de la unión,

- 5 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino), halógeno, amino, -SR2, -SO-R2, SO₂-R2, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-alcoxi, NR10R11, -C(O)NR12R13, -C(NH)NH₂, -C(O)OR2, o un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre,
- 10 R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,
R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno, 1-4C-alcoxi
R4 es fenilo, y en el que R4 está opcionalmente sustituido en forma independiente una o dos veces con R5A, R5A halógeno,
R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, NR10R11
R6 es hidrógeno
R7 es -W-Y,
- 15 W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre o un heteroarileno bicíclico que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarileno bicíclico están opcionalmente sustituidos con R8,
- 20 R8 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, 1-4C-alcoxi, ciano, halógeno o hidroxilo,
Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con R9 y opcionalmente también se sustituye con R9A
- 25 R9 es 1-4C-alquilo, halógeno,
n es 1 o 2,
m es 1 o 2,
a condición de que
- 30 cuando
- n es 2 y m es 2,
 - y
 - W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros
 - y
- 35 - R4 es fenilo o tienilo entonces
- A:
R1 debe ser SR2, SOR2 o SO₂R2, o
- B:
40 R4 debe sustituirse con R5A, o
- C:
R5 debe ser halógeno o
- D:
R9 debe ser hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano, o C(O)NH₂
- 45 R10, R11 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,
R12, R13 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,
o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
- 50 Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en los que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en el que

R1 es hidrógeno, halógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), NR10R11, -SR2, 3-7C-cicloalquilo, COOR2, o un heteroarileno monocíclico de 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno, 1-4C-

5 R2 es 1-4C-alquilo

R3 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilo, halógeno

R4 es fenilo y en el que R4 se sustituye opcionalmente una o dos veces con R5A,

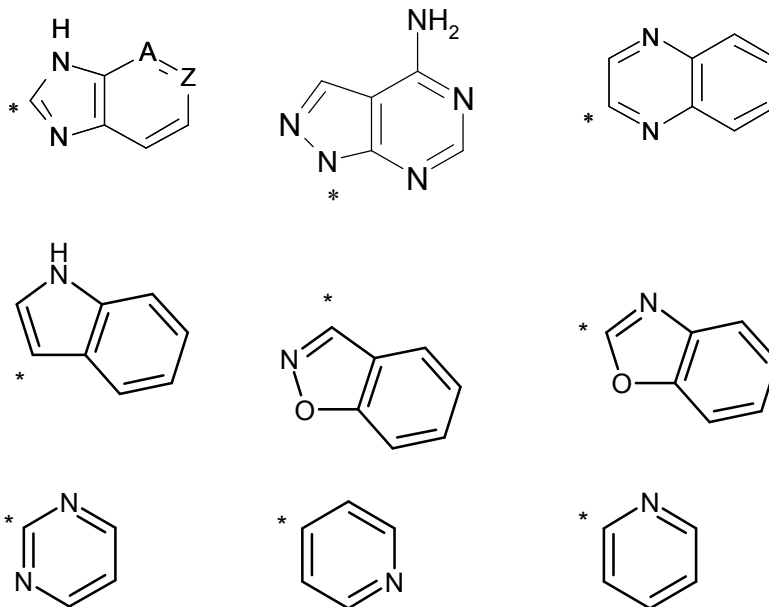
R5A es halógeno,

R5 es hidrógeno, NR10R11, 1-4C-alquilo,

10 R6 es hidrógeno

R7 W-Y

W es 1,2,4-triazolileno o un sistema de anillos fusionados seleccionado entre



en los que A es -N= o -CH=, y Z es -N= o -CR8=, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con R8

15 R8 es ciano, halógeno, trifluorometilo, amino, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilo
Y es hidrógeno, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo,
R9 es 1-4C-alquilo, halógeno

n es 1 o 2,

m es 1 o 2,

20 a condición de que
cuando

- n es 2 y m es 2,

y

- W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros

y

- R4 es fenilo o tienilo

25 entonces

A:

R1 debe ser SR2, SOR2 o SO2R2, o

B:

R4 debe sustituirse con R5A, o

C:

R5 debe ser halógeno o

5

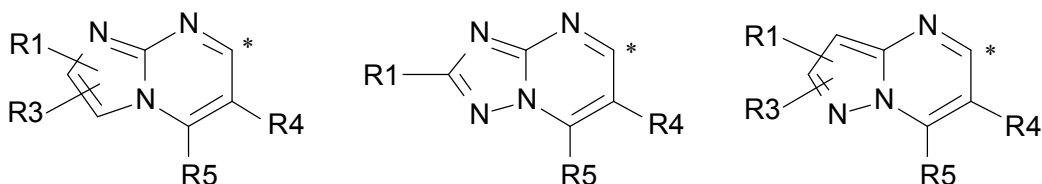
D:

R9 debe ser hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano, o -C(O)NH2

R10/R11 son en forma independiente hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

10 Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en los que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en los que

15 R1 es hidrógeno, halógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), NR10R11, -SR2, 3-7C-cicloalquilo, COOR2, o un heteroarileno monocíclico de 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno, 1-4C-alcoxi,

R2 es 1-4C-alquilo

R3 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilo, halógeno

R4 es fenilo y en el que R4 se sustituye opcionalmente una o dos veces con R5A,

20

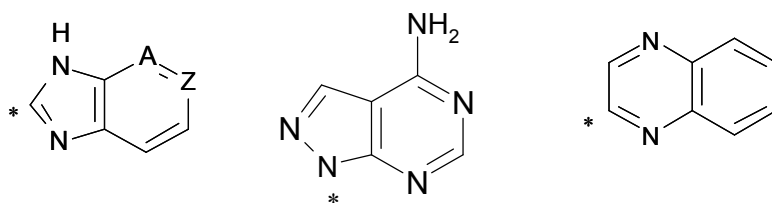
R5A es halógeno,

R5 es hidrógeno, NR10R11, 1-4C-alquilo,

R6 es hidrógeno

R7 W-Y

W es 1,2,4-triazolileno o un sistema de anillos fusionado seleccionado entre



25

en los que A es -N= o -CH=, y Z es -N= o -CR8=, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con R8

R8 es ciano, halógeno, trifluorometilo, amino, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilo

Y es hidrógeno, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo,

R9 es 1-4C-alquilo, halógeno

30

n es 1 o 2,

m es 1 o 2,

a condición de que

cuando

- n es 2 y m es 2,

y

35

- W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros

y

- R4 es fenilo o tienilo

entonces

A:

R1 debe ser SR2, SOR2 o SO2R2, o

B:

R4 debe sustituirse con R5A, o

5

C:

R5 debe ser halógeno o

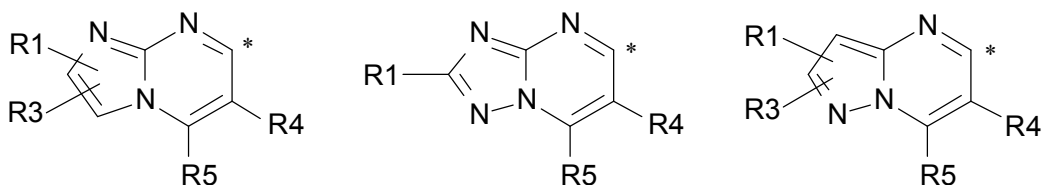
D:

R9 debe ser hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano, o -C(O)NH2

R10/R11 son en forma independiente hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo,

10 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en los que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en los que

15 R1 es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, 1-3C-alquilo, hidroximetilo, metoxi, NR10R11, -S-R2, -SOR2, SO2R2, 3-4C-cicloalquilo, COOR2, o un heteroarileno monocíclico de 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno,

R2 es metilo

R3 es hidrógeno, bromo, metoxi

R4 es fenilo y en el que R4 se sustituye opcionalmente una o dos veces con R5A,

20

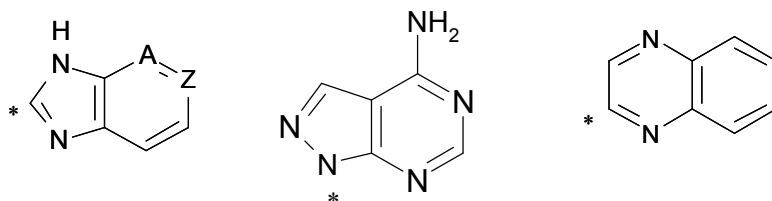
R5A es flúor,

R5 es hidrógeno, NR10R11, metilo,

R6 es hidrógeno

R7 W-Y

W es 1,2,4-triazolileno o un sistema de anillos fusionado seleccionado entre



25 en los que A es -N= o -CH=, y Z es -N= o -CR8=, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con R8

R8 es ciano, flúor, trifluorometilo, amino,

Y es hidrógeno, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo,

R9 es metilo, cloro

n es 1 o 2,

30

m es 1 o 2,

a condición de que

cuando

- n es 2 y m es 2,

y

35

- W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros

y

- R4 es fenilo o tienilo

entonces

A:

R1 debe ser SR2, o

B:

5 R4 debe sustituirse con R5A,

R10/R11 son en forma independiente hidrógeno, 1-3C-alquilo, ciclobutilo

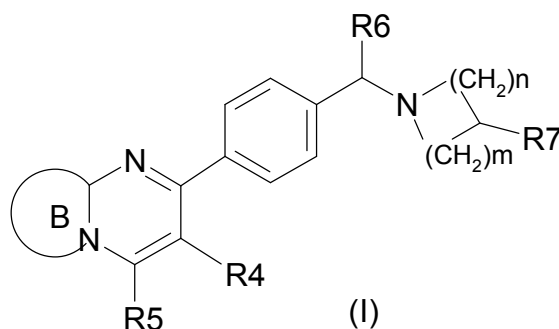
o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

10 Un aspecto preferido de la invención es el grupo de compuestos derivados de las subcombinaciones de todos los residuos de los ejemplos específicamente desvelados.

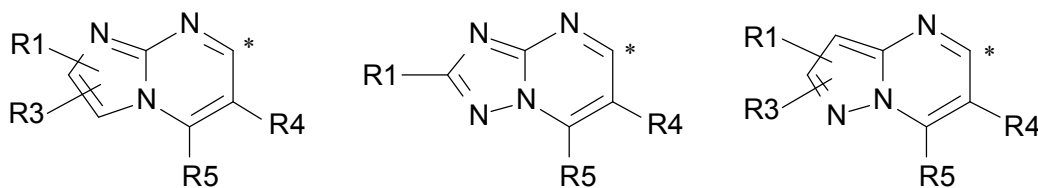
Según se hace referencia en los documentos de prioridad EP 09075072.0 y EP 09152914.9, algunos aspectos adicionales de la presente invención son:

• A:

compuestos de fórmula (I)



15 en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en los que

* marca el punto de la unión,

20 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino), halógeno, amino, -SR2, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, 1-4C-alcoxi (opcionalmente sustituido con halógeno), 3-7C-cicloalcoxi, NR10R11, -C(O)NR12R13, -C(NH)NH2, -C(O)OR2, o un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

25 R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,

R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,

30 R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo y en el que R4 se sustituye opcionalmente con R5A,

R5A es 1-4C-alquilo, halógeno o 1-4C-alcoxi o NR10R11,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, 1-4C-alcoxi, NR10R11 o 3-7C-cicloalquilo,

R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R7 es -W-Y,

35 W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno,

nitrógeno y azufre o un heteroarileno bicíclico que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarileno bicíclico se sustituye opcionalmente con R8,

R8 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, 1-4C-alcoxi, ciano, halógeno o hidroxilo,

Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con R9,

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, halógeno, hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano, o -C(O)NH₂

n es 1 o 2, m es 1 o 2, a condición de que cuando n es 2 y m es 2, W no es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros,

R10, R11 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,

R12, R13 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero,

- B:

compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en los que

R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo y en el que fenilo y tienilo se sustituyen con R5A y piridinilo, tiazolilo u oxazolilo están opcionalmente sustituidos con R5A,

y

R7 es -W-Y,

W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

Y es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el heteroarilo se sustituye con R9 y opcionalmente también está sustituido con R9A,

R9A es 1-4C-alquilo o halógeno,

n es 2,

m es 2,

y todos los otros residuos se definen en un aspecto A anterior.

- C:

compuestos de fórmula (I) como ha descrito anteriormente, en los que

R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino), halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-alcoxi (opcionalmente sustituido con halógeno), NR10R11, -C(O)NR12R13, o -C(O)OR2,

R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,

R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo y en el que R4 se sustituye opcionalmente con R5A,

R5A es 1-4C-alquilo, halógeno, 1-4C-alcoxi o NR10R11,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, 1-4C-alcoxi, NR10R11 o 3-7C-cicloalquilo,

R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R7 es -W-Y,

W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre o un heteroarileno bicíclico que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarileno bicíclico se sustituye opcionalmente con R8,

R8 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, 1-4C-alcoxi, ciano, halógeno o hidroxilo,

Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con R9,

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, halógeno, hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano o -C(O)NH₂,

n es 1 o 2,

m es 1 o 2, a condición de que cuando n es 2 y m es 2, W no es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros,

R10, R11 los cuales pueden ser iguales o diferentes son hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R12, R13 los cuales pueden ser iguales o diferentes son hidrógeno o 1-4C-alquilo,

5 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

• D:

compuestos de fórmula (I)
en los que

10 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino), halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-alcoxi (opcionalmente sustituido con halógeno), NR10R11, -C(O)NR12R13, o -C(O)OR2,

R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,

15 R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo y en el que fenilo y tienilo se sustituyen con R5A y piridinilo, tiazolilo u oxazolilo están opcionalmente sustituidos con R5A,

R5A es 1-4C-alquilo, halógeno, 1-4C-alcoxi o NR10R11,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, 1-4C-alcoxi, NR10R11 o 3-7C-cicloalquilo,

20 R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R7 es -W-Y,

W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

25 Y es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el heteroarilo se sustituye con R9 y opcionalmente también está sustituido con R9A,

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, halógeno, hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano o -C(O)NH2,

R9A es 1-4C-alquilo o halógeno,

n es 2,

30 m es 2,

R10, R11 los cuales pueden ser iguales o diferentes son hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R12, R13 los cuales pueden ser iguales o diferentes son hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero,

35 • E:

compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente,
en los que

40 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino), halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-alcoxi o NR10R11, R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,

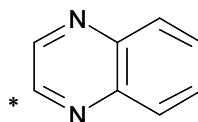
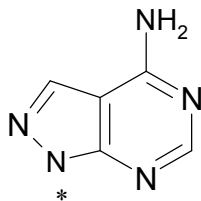
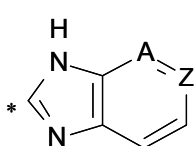
R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o NR10R11,

45 R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R7 es -W-Y,

W es 1,2,4-triazolileno o un heteroarileno bicíclico seleccionado entre



en los que

* marca el punto de conexión,

A es CH o N,

50 Z es N o CR8,

R8 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, 1-4C-alcoxi, ciano, halógeno o hidroxilo,
 Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de
 nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre
 oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con R9,
 R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, halógeno, hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano o -C(O)NH₂,
 n es 1 o 2,
 m es 1 o 2, a condición de que cuando n es 2 y m es 2, W no es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6
 miembros,
 R10, R11 los cuales pueden ser iguales o diferentes son hidrógeno o 1-4C-alquilo,
 R12, R13 los cuales pueden ser iguales o diferentes son hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido,
 tautómero o estereoisómero,

- F:

compuestos de acuerdo a fórmula (I) como se ha descrito anteriormente,
 en los que

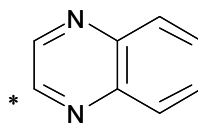
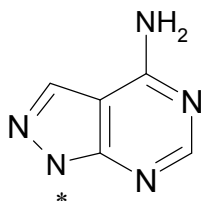
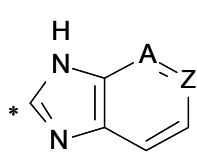
R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-
 alquilamino), halógeno, amino, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-alcoxi o NR10R11
 R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
 R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,
 R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo
 R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o NR10R11,
 R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
 R7 es -W-Y,
 W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y
 opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno,
 nitrógeno y azufre,
 Y es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente
 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno, azufre
 y en el que el heteroarilo se sustituye con R9,
 R9 es hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano o -C(O)NH₂,
 n es 2,
 m es 2,
 R10, R11 los cuales pueden ser iguales o diferentes son hidrógeno o 1-4C-alquilo,
 R12, R13 los cuales pueden ser iguales o diferentes son hidrógeno o 1-4C-alquilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido,
 tautómero o estereoisómero,

- G:

compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente,
 en los que

R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, halógeno
 R3 es hidrógeno,
 R4 es fenilo,
 R5 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
 R6 es hidrógeno,
 R7 es -W-Y,
 W es 1,2,4-triazolileno o un sistema de anillos fusionado seleccionado entre



en los que * marca el punto de conexión,

A es CH o N,
 Z es N o CR₈,

R8 es hidrógeno, halógeno, 1-4C-haloalquilo o ciano,
 Y es hidrógeno o piridin-2-ilo (opcionalmente sustituido con R9)
 R9 es 1-4C-alquilo,

5 m,n son ambos 1 o ambos 2,
 a condición de que cuando n es 2 y m es 2, W no es 1,2,4-triazolileno,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

• H:

10 compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente,
 en los que
 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, halógeno
 R3 es hidrógeno,
 R4 es fenilo,

15 R5 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
 R6 es hidrógeno,

R7 es -W-Y,
 W es 1,2,4-triazolileno,
 Y es piridinilo y en el que el piridinilo se sustituye con R9,
 R9 es hidroxilo o 1-4C-haloalquilo,

20 n es 2,
 m es 2,

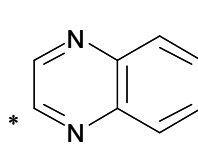
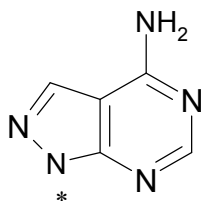
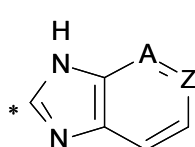
o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero,

• I:

25 compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, en los que
 R1 es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fluoro o cloro,
 R3 es hidrógeno,
 R4 es fenilo,

30 R5 es hidrógeno o metilo,
 R6 es hidrógeno,

R7 es -W-Y,
 W es 1,2,4-triazolileno o un sistema de anillos fusionado seleccionado entre



en los que * marca el punto de conexión,

35 A es CH o N,
 Z es N o CR8,
 R8 es hidrógeno, fluoro, trifluorometilo o ciano,
 Y es hidrógeno o piridin-2-ilo (opcionalmente sustituido con R9)
 R9 es metilo,
 m,n son ambos 1 o ambos 2,

40 a condición de que cuando n es 2 y m es 2, W no es 1,2,4-triazolileno,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

• J:

45 compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, seleccionados entre el grupo que consiste en

6-fenil-7-(4-[[3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il]metil]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina,
 2-metil-6-fenil-5-(4-[[3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-ciclobutil-6-fenil-5-(4-[[3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il]metil]fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-

- a]pirimidina,
 3-fluoro-6-fenil-7-(4-{{3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il}metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina,
 3-Cloro-6-fenil-7-(4-{{3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il}metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina,
 2-{1-[4-(6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-c]piridina,
 2-{1-[4-(6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina,
 7-{4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina,
 2-{1-[4-(6-Fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-benzimidazol-5-carbonitrilo,
 2-{1-[4-(6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina,
 1-{1-[4-(6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina,
 2-{1-[4-(6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-benzimidazol-5-carbonitrilo,
 5-{4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 5-{4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-{1-[4-(6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-imidazo(4,5-c]piridina,
 2-{1-[4-(6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-imidazo(4,5-b]piridina,
 6-fenil-5-{4-[4-(6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
 5-{4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
 1-{1-[4-(6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina,
 2-{1-[4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-benzimidazol-5-carbonitrilo,
 2-metil-6-fenil-5-{4-[4-(6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 1-{1-[4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina,
 5-{4-[4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero,

compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados entre el grupo que consiste en

- 2-metil-6-fenil-5-(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-metil-6-fenil-5-(4-{4-[5-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2,7-dimetil-6-fenil-5-(4-{4-[5-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 5-(5-{1-[4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-2-ol,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son los aspectos A-I anteriores en combinación con la siguiente condición:

- “cuando
 - n es 2 y m es 2,
 y
 - W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros
 y
 - R4 es fenilo o tienilo
 entonces

A:

R1 debe ser SR2, SOR2 o SO2R2, o

B:

- 50 R4 debe sustituirse con R5A, o

C:

R5 debe ser halógeno o

D:

R9 debe ser hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano, o -C(O)NH2”

Otro aspecto de la invención son los aspectos A, C y E en combinación a condición de que cuando n es 2 y m es 2, W no es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros.

La solicitud PCT/EP2008/060690 presentada el 14 de agosto de 2008, publicada el 19 de febrero de 2009 (documento WO2009/021992) es la base de la exclusión que se usa en este documento.

- 5 Un aspecto de la presente invención son los compuestos divulgados en los ejemplos así como también los intermediarios según se los usa para su síntesis.

Un aspecto de máxima preferencia son los compuestos que se enumeran a continuación:

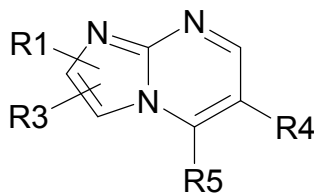
- 6-fenil-7-(4-{{3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il}metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina,
 2-metil-6-fenil-5-(4-{{3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il}metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-ciclobutil-6-fenil-5-(4-{{3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il}metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 3-fluoro-6-fenil-7-(4-{{3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il}metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina,
 3-Cloro-6-fenil-7-(4-{{3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il}metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina,
 2-{{1-[4-(6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-c]piridina,
 2-{{1-[4-(6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina,
 7-{{4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina,
 2-{{1-[4-(6-Fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-benzimidazol-5-carbonitrilo,
 2-{{1-[4-(6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina,
 1-{{1-[4-(6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina,
 2-{{1-[4-(6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-benzimidazol-5-carbonitrilo,
 5-{{4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 5-{{4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-{{1-[4-(6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-c]piridina,
 2-{{1-[4-(6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina,
 6-fenil-5-{{4-[4-(6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
 5-{{4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
 1-{{1-[4-(6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina,
 2-{{1-[4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-benzimidazol-5-carbonitrilo,
 2-metil-6-fenil-5-{{4-[4-(6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina,
 1-{{1-[4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina,
 5-{{4-[4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 (±)-2-metil-6-fenil-5-{{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-{{1-[4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina,
 3-metil-7-(4-{{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidina,
 3-bromo-2-metil-6-fenil-7-{{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidina,
 éster metílico del ácido 6-(2,6-difluorofenil)-5-(4-{{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico,
 éster metílico del ácido 6-(2,6-difluorofenil)-5-(4-{{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico,
 2-isopropil-6-fenil-5-{{4-[3-[5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-{{1-[4-(2-isopropil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina,
 2-isopropil-5-(4-{{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 éster metílico del ácido 6-(2,4-difluorofenil)-5-(4-{{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico,
 6-(4-fluorofenil)-7-{{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina,
 2-(1-{{4-[6-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina,
 6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-5-(4-{{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-{{1-[4-(6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina,
 2-{{1-[4-(2-metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina,
 2-metil-7-(4-{{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidina,
 2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-{{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-{{1-[4-(2-ciclopropil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina,
 2-ciclopropil-5-(4-{{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 3-etil-5-(4-{{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-{{1-[4-(3-etil-6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina,
 metil-(6-fenil-5-{{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-

amina,
 isopropil-(6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-amina,
 2,7-dimetil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 5 2,7-Dimetil-5-(4-{3-[5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil}-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 ciclobutil-(2-metil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-amina,
 10 metil-[2-metil-5-(4-{3-[5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil}-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-amina,
 isopropil-(2-metil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-amina,
 (2-ciclopropil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-metil-amina,
 15 2-metil-6-fenil-5-(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-metil-6-fenil-5-(4-{4-[5-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 20 2,7-dimetil-6-fenil-5-(4-{4-[5-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 5-(5-{1-[4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-2-ol, éster metílico del ácido 6-(2,6-difluorofenil)-5-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico,
 25 éster metílico del ácido 6-(2,6-difluorofenil)-5-(4-{4-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico,
 6-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 formiato de 6-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-{4-(5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 30 5-(4-{4-[5-(4-cloropiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-5-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 35 6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-5-(4-{4-(5-pirazin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-{4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 40 5-(4-{4-[5-(4-cloropiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 formiato de 6-(4-fluorofenil)-7-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina,
 formiato de 6-(4-fluorofenil)-7-(4-{4-(5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina,
 45 6-(4-fluorofenil)-7-(4-{4-(5-pirazin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina,
 3-bromo-6-(4-fluorofenil)-7-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina,
 3-cloro-6-(4-fluorofenil)-7-(4-{4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina,
 50 6-(2-fluorofenil)-7-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina,
 3-bromo-6-fenil-7-(4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina,
 2-metil-6-fenil-7-(4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina,
 55 3-bromo-2-metil-7-(4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil}-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidina,
 metil-(6-fenil-7-(4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-amina,
 (3-bromo-6-fenil-7-(4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-metilamina,
 60 metil-(2-metil-6-fenil-7-(4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-amina,
 metil-(2-metil-7-(4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil}-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-amina,
 65 (6-(2,6-difluorofenil)-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidin-1-ilmetil]-fenil}-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanol,

(6-(2,6-difluorofenil)-2-metoxi-5-{4-[3-[5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanol,
 [6-(2,6-difluorofenil)-2-metoxi-5-(4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanol,
 5 [6-(2,6-difluorofenil)-2-metoxi-5-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidín-1-ilmetil]-fenil}-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanol,
 (6-(2,6-difluorofenil)-2-metoxi-5-{4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidín-1-ilmetil]-fenil}-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanol,
 10 isopropil-(2-metil-6-fenil-7-{4-[3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-amina,
 isopropil-(2-metil-6-fenil-7-{4-[3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-amina,
 isopropil-(6-fenil-7-{4-[3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-amina,
 15 metil-(6-fenil-2-piridin-2-il-5-{4-[3-[5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-amina,
 isopropil-(6-fenil-2-piridin-2-il-5-{4-[3-[5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-amina,
 20 isopropil-(6-fenil-2-piridin-2-il-5-{4-[3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-amina,
 2-ciclopropil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 5-(4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-2-metilsulfanil-6-fenil-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 25 2-metilsulfanil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-metilsulfanil-6-fenil-5-{4-[4-(5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-metilsulfanil-6-fenil-5-{4-[4-(5-pirimidin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 30 2-metilsulfanil-6-fenil-5-{4-[4-(5-pirazin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 5-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidín-1-ilmetil]-fenil}-2-metilsulfanil-6-fenil-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 35 2-metansulfonil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 2-metansulfonil-6-fenil-5-{4-[4-(5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
 40 éster metílico del ácido 7-(4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-6-fenil-
 imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
 éster metílico del ácido 6-fenil-7-{4-[3-[5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
 6-fenil-7-{4-[3-[5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-metanol,
 45 6-(2,5-difluorofenil)-2-metil-5-{4-[4-(5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en los que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman el siguiente sistema de anillos

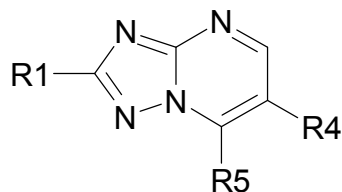


y R3 es hidrógeno,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

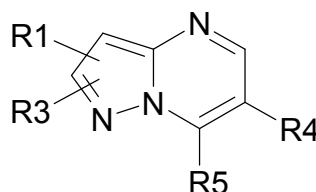
55

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman el siguiente sistema de anillos



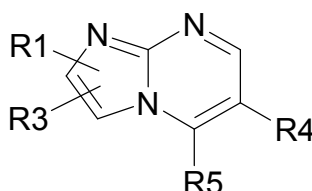
5 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

10 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman el siguiente sistema de anillos



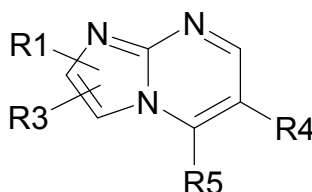
15 y R3 es hidrógeno, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman el siguiente sistema de anillos



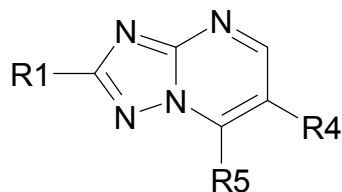
20 R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno y R4 es fenilo, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

25 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman el siguiente sistema de anillos



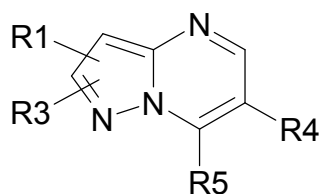
30 R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, m=n=2 y R4 es fenilo no sustituido y W no es un heteroarileno de 5 miembros, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman el siguiente sistema de anillos



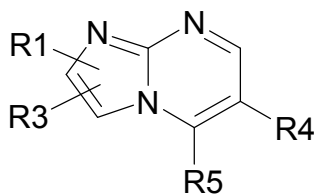
- 5 R6 es hidrógeno, y R4 es fenilo, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

10 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman el siguiente sistema de anillos



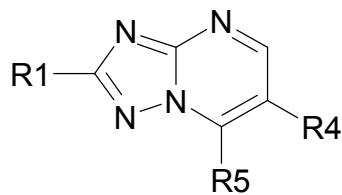
- 15 R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno y R4 es fenilo, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman el siguiente sistema de anillos



- 20 R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, $m=n=2$ y R4 es un fenilo mono o disustituido y W es un heteroarileno de 5 miembros, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en las reivindicaciones.

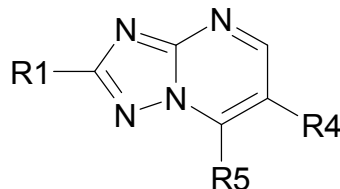
25 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman el siguiente sistema de anillos



- 30 R6 es hidrógeno, $m=n=2$ y R4 es un fenilo mono o disustituido y W es un heteroarileno de 5 miembros, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero los otros residuos se definen como se hace en las reivindicaciones o en las

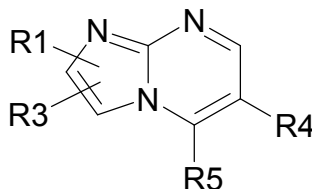
realizaciones relacionadas con un residuo específico a continuación.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman el siguiente sistema de anillos



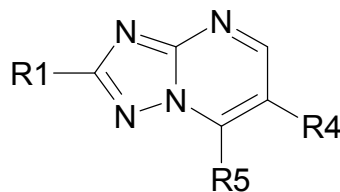
5 R6 es hidrógeno, $m=n=2$ y R4 es un fenilo disustituido y W es un heteroarileno de 5 miembros, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero los otros residuos se definen como se hace en las reivindicaciones o en las realizaciones relacionadas con un residuo específico a continuación.

10 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman el siguiente sistema de anillos



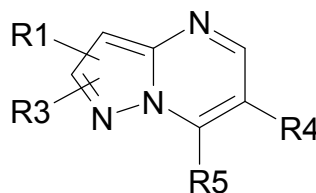
15 R3 es hidrógeno, R6 es metilo, y R4 es fenilo, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

20 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman el siguiente sistema de anillos



25 R6 es metilo, y R4 es fenilo, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

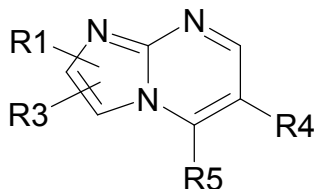
En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman el siguiente sistema de anillos



30 R3 es hidrógeno, R6 es metilo y R4 es fenilo,

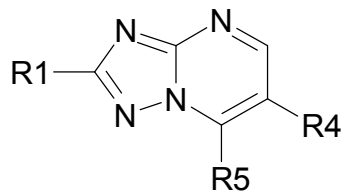
o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

5 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado es



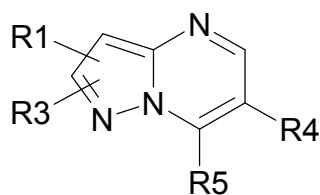
10 R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, e Y es piridin-2-ilo (opcionalmente sustituido con R9), o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado es



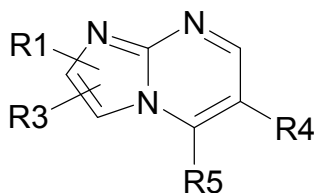
15 R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, e Y es piridin-2-ilo (opcionalmente sustituido con R9), o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

20 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado es



25 R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, e Y es piridin-2-ilo (opcionalmente sustituido con R9), o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado es

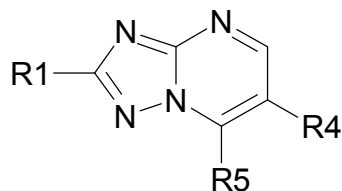


30 R3 es hidrógeno o halógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno e Y es piridin-2-ilo o

Y es hidrógeno y W es un heteroarileno bicíclico que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno adicionales opcionalmente sustituidos con R8, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

5

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado es

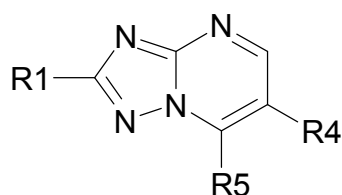


R1 es 1-4Calquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, SR2, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo o fenilo sustituido una o dos veces con R5A, R5 es 1-4Calquilo, NR10R11, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, e Y es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con metilo, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

10

En una realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado es

15

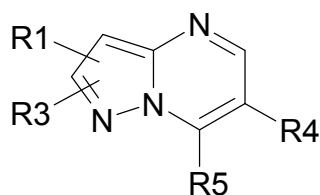


R1 es 1-4Calquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, SR2, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo o fenilo sustituido una o dos veces con R5A, R5 es 1-4Calquilo, NR10R11, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, e Y es piridin-2-ilo el cual se sustituye con metilo, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

20

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado es

25



R3 es hidrógeno, R6 es hidrógeno, R4 es fenilo, R7 es -W-Y, W es 1,2,4-triazolileno, quinoxalinileno, e Y es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con metilo, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero y los otros residuos se definen como se hace en todos los aspectos incluyendo los aspectos A-I o como en las reivindicaciones.

30

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que m es 1 y n es 1.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que m es 1 y n es 1 e Y es 2-piridinilo opcionalmente sustituido con R9.

35

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que m es 1 y n es 2.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que m es 2 y n es 2.

Otra realización de los aspectos previamente mencionados son compuestos de fórmula (I) en la que W es heteroarileno de 5 miembros el cual se sustituye con R8.

- 5 Una realización adicional de los aspectos previamente mencionados son compuestos de fórmula (I) en la que W es un heteroarileno de 6 miembros el cual se sustituye opcionalmente con R8.

Otra realización de los aspectos previamente mencionados son compuestos de fórmula (I) en la que R1 es -S-R2. Para aquellos compuestos no se aplica exclusión alguna.

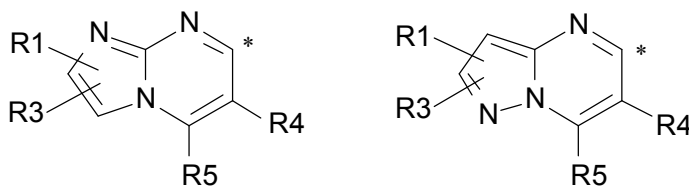
- 10 Otra realización de los aspectos previamente mencionados son compuestos de fórmula (I) en la que R1 es 1-4C-alquilo, 3-5C-cicloalquilo, preferentemente 3-4C-cicloalquilo.

Otra realización de los aspectos previamente mencionados son compuestos de fórmula (I) en la que R1 y R5 no son hidrógeno.

Otra realización de los aspectos previamente mencionados son compuestos de fórmula (I) en la que R4 es fenilo.

- 15 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R4 es fenilo el cual se sustituye dos veces con R5A.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



y los residuos R1 y R3 no son hidrógeno.

- 20 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R5 es NR10R11.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que Y es hidrógeno.

- 25 En otra realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) como un N-óxido de dicho compuesto.

En otra realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) como un tautómero de dicho compuesto.

En otra realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) como un estereoisómero de dicho compuesto.

- 30 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino), halógeno, amino, -SR2, -SOR2, -SO2R2, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueno, 2-4C-alquino, 1-4C-alcoxi (opcionalmente sustituido con halógeno), 3-7C-cicloalcoxi, NR10R11, C(O)NR12R13, -C(NH)NH2, -C(O)OR2.

- 35 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino), halógeno, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-alcoxi (opcionalmente sustituido con halógeno) o NR10R11.

- 40 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-alcoxi o NR10R11.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R1 es hidrógeno, metilo, etilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, 3-4C-cicloalquilo, metoxi, amino, o mono- o di-1-4C-alquilamino.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R3 es hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R4 es fenilo o tienilo.

- 5 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R5A es halógeno.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R5A es flúor.

- 10 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, 1-4C-alcoxi o NR10R11.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, amino o mono- o di-1-4C-alquilamino.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R5 es hidrógeno o 1-4C-alquilo.

- 15 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R5 es hidrógeno o metilo.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R6 es hidrógeno.

- 20 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R8 es hidrógeno, fluoro, trifluorometilo o ciano.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que W es 1,2,4-triazolileno.

- 25 En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que Y es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con R9 y R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, halógeno, hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano o -C(O)NH2.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que Y es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con R9 y R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, halógeno, hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, ciano o -C(O)NH2.

- 30

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno.

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R10, R11, los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo.

- 35

En una realización adicional de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R10, R11, los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo.

Definiciones

- 40 1-4C-Alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son metilo, etilo, *n* propilo, iso-propilo, *n* butilo, iso-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

Los radicales mono- o di-1-4C-alquilamino contienen además del átomo de nitrógeno, uno o dos de los radicales 1-4C-alquilo previamente mencionados. Algunos ejemplos son los radicales metilamino, etilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino.

- 45 Los radicales mono- o di-1-4C-alquilaminocarbonilo contienen además del grupo carbonilo uno de los radicales mono- o di-1-4C-alquilamino previamente mencionados. Algunos ejemplos son N-metilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N-etilaminocarbonilo, N-propilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo y N-isopropilaminocarbonilo.

Halógeno dentro del significado de la presente invención es yodo, bromo, cloro o flúor.

- 1-4C-Haloalquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono en el cual al menos un hidrógeno se sustituye con un átomo de halógeno. Algunos ejemplos son clorometilo o 2-bromoetilo. Para un grupo C1-C4-alquilo parcial o totalmente fluorado, se consideran los siguientes grupos parcial o totalmente fluorados, por ejemplo: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, y pentafluoroetilo. Se considera que los grupos C1-C4-alquilo parcial o totalmente fluorados están abarcados por el término 1-4C-haloalquilo.
- 1-4C-Alcoxi representa radicales, los cuales además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los radicales butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi.
- 3-7C-Cicloalquilo significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.
- 3-7C-Cicloalquiloxi significa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o cicloheptiloxi.
- 2-4C-Alquenilo es un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son los radicales but-2-enilo, but-3-enilo (homoalilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo) y etenilo (vinilo).
- 2-4C-Alquinilo es un radical alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son los radicales but-2-inilo, but-3-inilo (homopropargilo), prop-1-inilo, 1-metilprop-2-inilo (1-metilpropargilo), prop-2-inilo (propargilo) y etinilo.
- El término "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros" comprende, sin restringirse a, los radicales heteroarilo de 5 miembros furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo) y oxadiazolilo (1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo), así como también los radicales heteroarilo de 6 miembros piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo. Los radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros preferidos son furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. Radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros más preferidos son furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-2-ilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo.
- La expresión "heteroarileno monocíclico de 5 miembros" es un radical divalente en el cual se elimina arbitrariamente un átomo de hidrógeno a partir del "heteroarilo" previamente descrito y puede incluir, sin restringirse a, los radicales heteroarilo de 5 miembros furileno, tienileno, pirrolileno, oxazolileno, isoxazolileno, tiazolileno, isotiazolileno, imidazolileno, pirazolileno, triazolileno (1,2,4-triazolileno, 1,3,4-triazolileno o 1,2,3-triazolileno), tiadiazolileno (1,3,4-tiadiazolileno, 1,2,5-tiadiazolileno, 1,2,3-tiadiazolileno o 1,2,4-tiadiazolileno) y oxadiazolileno (1,3,4-oxadiazolileno, 1,2,5-oxadiazolileno, 1,2,3-oxadiazolileno o 1,2,4-oxadiazolileno). Los radicales heteroarilo de 5 miembros preferidos son triazolileno, pirazolileno o imidazolileno. Radicales heteroarilo de 5 miembros más preferidos son 1,2,4-triazolileno, pirazolileno o imidazolileno.
- El grupo NR10R11 incluye, por ejemplo, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂, N(H)CH₂CH₃ y N(CH₃)CH₂CH₃.
- El grupo C(O)NR12R13 incluye, por ejemplo, C(O)NH₂, C(O)N(H)CH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)N(H)CH₂CH₃, C(O)N(CH₃)CH₂CH₃ o C(O)N(CH₂CH₃)₂.
- En general y a menos que se mencione de otro modo, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. De este modo, a modo de ejemplo ilustrativo no restrictivo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.
- Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria, pueden estar sustituidos, a menos que se indique de otra manera, una o más veces, de forma independiente entre sí en cualquier posición posible. De manera análoga, se comprenderá que es posible unir cualquier grupo heteroarilo, si fuera químicamente apropiado, al resto de la molécula a través de cualquier átomo adecuado.
- Los grupos heteroarílicos o heteroarilénicos mencionados en la presente memoria pueden estar sustituidos por sus sustituyentes dados o grupos moleculares de origen, a menos que se indique lo contrario, en cualquier posición posible, tal como por ejemplo, en cualquier átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno del anillo que sea sustituible.
- A menos que se indique lo contrario, los anillos que contienen átomos de nitrógeno en el anillo tipo amino o imino cuaternizables (-N=) preferentemente no se cuaternizan en estos átomos de nitrógeno del anillo tipo amino o imino por los sustituyentes mencionados o grupos moleculares de origen.

A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier heteroátomo de un anillo heteroarílico o heteroarilénico con valencias libres que se mencione en la presente memoria tiene el/los átomo/s de hidrógeno para corresponderse con las valencias.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

- 5 En general, y a menos que se mencione de otra manera, los radicales heteroarílico o heteroarilénico incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros de posición de los mismos. Así, a modo de ejemplo ilustrativo no limitativo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.
- 10 Las sales de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen todas las sales de adición de ácido inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases, especialmente todas las sales de adición de ácido inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases farmacéuticamente aceptables, en particular todas las sales de adición de ácido inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases farmacéuticamente aceptables que son de uso común en farmacia.
- 15 Un aspecto de la invención son sales de los compuestos de acuerdo con la invención que incluyen todas las sales de adición de ácido inorgánicas y orgánicas, en especial todas las sales de adición de ácido inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, en particular todas las sales de adición inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia. Otro aspecto de la invención son las sales con ácidos di y tricarbóxicos.
- 20 Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen, pero sin limitación, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, sales de ácido sulfámico, formatos, acetatos, propionatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, salicatos, sulfosalicilatos, lactatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, malonatos, piruvatos, acetoacetatos, tartaratos, estearatos, benzensulfonatos, toluensulfonatos, metansulfonatos, trifluorometansulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, bencensulfonatos, naftalindisulfonatos y trifluoroacetatos.
- 25 Los ejemplos de sales con bases incluyen, pero sin limitación, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, meglumina, amonio, sales opcionalmente derivadas NH₃ o aminas orgánicas que tienen entre 1 y 16 átomos de carbono tales como por ejemplo sales de etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisine, etilendiamina, N-metilpiperidina y guanidinio.
- 30 Las sales incluyen sales insolubles en agua y, en particular, sales solubles en agua.
- De acuerdo con los especialistas en la técnica, los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención, así como sales de los mismos, pueden contener, por ejemplo, cuando se los aísla en forma cristalina, cantidades variables de solventes. Por consiguiente, el alcance de la invención incluye todos los solvatos, y en particular, todos los hidratos de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención, y también todos los solvatos, y en particular, todos los hidratos de las sales de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención.
- 35 En la presente invención, el término “combinación” se usa de una manera conocida por los especialistas en la técnica, y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un conjunto de partes.
- En la presente invención, una “combinación fija” se usa de una manera conocida por los especialistas en la técnica, y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosificación individual o una sola entidad. Un ejemplo de una “combinación fija” es una composición farmacéutica en la que están presentes dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo combinados para una administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una “combinación fija” es una combinación farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en una unidad, pero no combinados.
- 40 En la presente invención, una combinación no fija o un “conjunto de partes” se usa de una manera conocida por los especialistas en la técnica, y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un conjunto de partes es una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes separados. Los componentes de la combinación no fija o el conjunto de partes pueden administrarse de manera separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente.
- 45 La expresión “agentes (quimioterapéuticos) contra el cáncer” incluye, sin limitación, (i) agentes alquilantes/carbamilantes, tales como Ciclofosfamida (Endoxan®), Ifosfamida (Holoxan®), Tiotepa (Tiotepa Lederle®), Melfalán (Alqueran®) o cloroetilnitrosourea (BCNU); (ii) derivados de platino, tales como cis-platino (Platinex® BMS), oxaliplatino (Eloxatin®), satraplatino o CARBOPLATINO (Cabroplat® BMS); (iii) agentes antimetabólicos/inhibidores de la tubulina, tales como alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina), taxanos, tales como Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®), y análogos, y también nuevas formulaciones y
- 50

conjugados de estos (tales como la formulación nanoparticulada Abraxane®, con paclitaxel unido a albúmina), epotilonas, tales como Epotilona B (Patupilone®), Azaepotilona (Ixabepilone®) o ZK-EPO, un análogo de epotilona B completamente sintéticos; (iv) inhibidores de la topoisomerasa, tales como antraciclinas (por ejemplo, Doxorubicina/Adriplastina®), epipodofilotoxinas (por ejemplo, Etopósido/Etopophos®) y camptotecina y análogos de camptotecina (por ejemplo, Irinotecano/Camptosar® o Topotecán/Hicamtina®); (v) antagonistas de pirimidina, tales como 5-fluorouracilo (5-FU), Capecitabina (Xeloda®), Arabinosilicosisina/Citarabina (Alexan®) o Gemcitabina (Gemzar®); (vi) antagonistas de purinas, tales como 6-mercaptopurina (Puri-Nethol®), 6-tioguanina o fludarabina (Fludara®), y (vii) antagonistas de ácido fólico, tales como metotrexato (Farmitrexat®) o premetrexed (Alimta®).

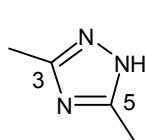
La expresión “agente contra el cáncer con especificidad por el blanco” incluye, pero sin limitación, (i) inhibidores de quinasa, tales como, por ejemplo, Imatinib (Glivec®), ZD-1839/Gefitinib (Iressa®), Bay43-9006 (Sorafenib, Nexavar®), SU11248/Sunitinib (Sutent®), OSI-774/Erlotinib (Tarceva®), Dasatinib (Sprycel®), Lapatinib (Tykerb®), o véase también más adelante, Vatalanib, Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (ii) inhibidores de proteasomas, tales como PS-341/Bortezumib (Velcade®); (iii) inhibidores de histona desacetilasa, tales como SAHA (Zolinza®), PXD101, MS275, MGCD0103, Depsipeptido/FK228, NVP-LBH589, ácido valproico (VPA), CRA/PCI 24781, ITF2357, SB939 y butiratos, (iv) inhibidores de la proteína de choque térmico 90, tales como 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG) o 17-dimetilaminogeldanamicina (17-DMAG); (v) agentes de direccionamiento vascular (VTA), tales como fosfato de combretastina A4 o AVE8062/AC7700, y fármacos anti-angiogénicos, tales como anticuerpos contra el VEGF, tales como Bevacizumab (Avastin®), o inhibidores de la KDR tirosina quinasa, tales como PTK787/ZK222584 (Vatalanib®) o Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (vi) anticuerpos monoclonales, tales como Trastuzumab (Herceptina®), Rituximab (MabThera/Rituxan®), Alemtuzumab (Campath®), Tositumomab (Bexxar®), C225/Cetuximab (Erbix®), Avastina (véase la descripción anterior) o Panitumumab (Vectibix®), y también mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, por ejemplo, Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) o Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), y fragmentos de anticuerpos; (vii) agentes terapéuticos basados en oligonucleótidos, tales como G-3139/Oblimersen (Genasense®) o el inhibidor de DNMT1 MG98; (viii) agonistas del receptor de tipo Toll/TLR 9, tales como Promune®, agonistas de TLR 7, tales como Imiquimod (Aldara®) o Isatoribine, y análogos de estos, o agonistas de TLR 7/8, tales como Resiquimod, y también ARN inmunoestimulador usado como agonista de TLR 7/8; (ix) inhibidores de proteasas; (x) agentes terapéuticos hormonales, tales como anti-estrógenos (por ejemplo Tamoxifeno o Raloxifeno), anti-andrógenos (por ejemplo, Flutamida o Casodex), análogos de LHRH (por ejemplo, Leuprolida, Goserelina o Triptorelina), e inhibidores de aromatasa (por ejemplo, Femara, Arimedex o Aromasina).

Otros “agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco” incluyen bleomicina, retinoides, tales como el ácido retinoico completamente trans (ATRA), inhibidores de la ADN metiltransferasa, tales como la 5-Aza-2'-deoxicidina (Decitabina, Dacogen®) y la 5-azacitidina (Vidaza®), alanosina, citoquinas, tales como la interleuquina 2, interferones, tales como el interferón $\alpha 2$ o el interferón γ , antagonistas de bcl2 (por ejemplo, ABT-737 o análogos), agonistas del receptor de muerte, tales como TRAIL, anticuerpos agonistas de DR4/5, agonistas de FasL y TNF-R (por ejemplo, agonistas del receptor TRAIL, tales como mapatumumab o lexatumumab).

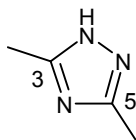
Los ejemplos específicos incluyen, sin limitación, 5 FU, actinomicina D, ABARELIX, ABCIXIMAB, ACLARUBICINA, ADAPALENO, ALEMTUZUMAB, ALTRETAMINA, AMINOGLUTETIMIDA, AMIPRILOSA, AMRUBICINA, ANASTROZOLE, ANCITABINA, ARTEMISININA, AZATIOPRINA, BASILIXIMAB, BENDAMUSTINA, BEVACIZUMAB, BEXXAR, BICALUTAMIDA, BLEOMICINA, BORTEZOMIB, BROXURIDINA, BUSULFAN, CAMPATH, CAPECITABINA, CARBOPLATINO, CARBOQUONA, CARMUSTINA, CETRORELIX, CLORAMBUCILO, CLORMETINA, CISPLATINO, CLADRIBINA, CLOMIFENO, CICLOFOSFAMIDA, DACARBAZINA, DACLIZUMAB, DACTINOMICINA, DASATINIB, DAUNORUBICINA, DECITABINA, DESLORELINA, DEXRAZOXANO, DOCETAXEL, DOXIFLURIDINA, DOXORRUBICINA, DROLOXIFENO, DROSTANOLONA, EDELFOFINA, EFLORNITINA, EMITEFUR, EPIRUBICINA, EPITIOSTANOL, EPTAPLATINO, ERBITUX, ERLOTINIB, ESTRAMUSTINA, ETOPÓSIDO, EXEMESTANO, FADROZOL, FINASTERIDE, FLOXURIDINA, FLUCITOSINA, FLUDARABINA, FLUOROURACILO, FLUTAMIDA, FORMESTANO, FOSCARNET, FOSFESTROL, FOTEMUSTINA, FULVESTRANT, GEFITINIB, GENASENSE, GEMCITABINA, GLIVEC, GOSERELINA, GUSPERIMUS, HERCEPTINA, IDARRUBICINA, IDOXURIDINA, IFOSFAMIDA, IMATINIB, IMPROSULFAN, INFLIXIMAB, IRINOTECAN, IXABEPILONA, LANREOTIDE, LAPATINIB, LETROZOL, LEUPRORELINA, LOBAPLATINO, LOMUSTINA, LUPROLIDE, MELFALÁN, MERCAPTOPURINA, METOTREXATO, METUREDEPA, MIBOPLATINO, MIFEPRISTONA, MILTEFOSINA, MIRIMOSTIM, MITOGUAZONA, MITOLACTOL, MITOMICINA, MITOXANTRONA, MIZORIBINA, MOTEXAFINA, MILOTARG, NARTOGRASTIM, NEBAZUMAB, NEDAPLATINO, NILUTAMIDA, NIMUSTINA, OCTREOTIDE, ORMELOXIFENO, OXALIPLATINO, PACLITAXEL, PALIVIZUMAB, PANITUMUMAB, PATUPILONA, PAZOPANIB, PEGASPARGASA, PEGFILGRASTIM, PEMETREXED, PENTETREOTIDA, PENTOSTATINA, PERFOSFAMIDA, PIPOSULFAN, PIRARRUBICINA, PLICAMICINA, PREDNIMUSTINA, PROCARBAZINA, PROPAGERMANIO, CLORURO DE PROSPIDIO, RALOXIFENO, RALTITREXED, RANIMUSTINA, RANPIRNASIA, RASBURICINA, RAZOXANO, RITUXIMAB, RIFAMPICINA, RITROSULFAN, ROMURTIDE, RUBOXISTAURINA, SARGAMOSTIM, SATRAPLATINO, SIROLIMUS, SOBUZOXANO, SORAFENIB, ESPIROMUSTINA, ESTREPTOZOCINA, SUNITINIB, TAMOXIFENO, TASONERMINA, TEGAFUR, TEMOPORFINA, TEMOZOLOMIDA, TENIPÓSIDO, TESTOLACTONA, TIOTEPA, TIMALFASINA, TIAMIPRINA, TOPOTECÁN, TOREMIFENO, TRAIL, TRASTUZUMAB, TREOSULFÁN, TRIAZIQUONA, TRIMETREXATO,

TRIPTORELINA, TROFOSFAMIDA, UREDEPA, VALRUBICINA, VATALANIB, VANDETANIB, VERTEPORFINA, VINBLASTINA, VINCISTINA, VINDESINA, VINOELBINA, VOROZOL, ZEVALINA y ZOLINZA.

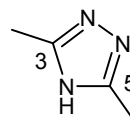
- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales pueden existir en la forma de tautómeros que están incluidos en las realizaciones de la invención. En particular, aquellos compuestos de la invención que contienen una unidad de pirazol, por ejemplo, pueden existir como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso una mezcla de los dos tautómeros en cualquier cantidad, o un resto de 1,2,4-triazol, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, un tautómero 2H o un tautómero 4H, o incluso una mezcla de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H en cualquier cantidad:



1H-tautómero

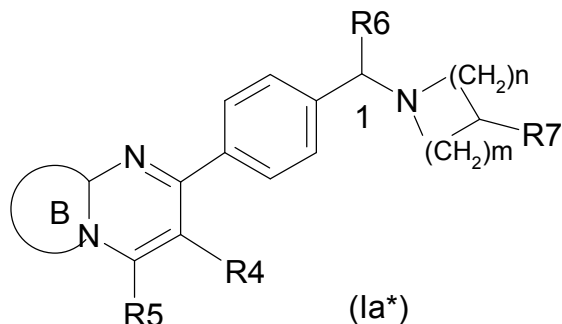


2H-tautómero



4H-tautómero

- 10 Los compuestos de acuerdo con la invención y las sales de los mismos incluyen estereoisómeros. Cada uno de los centros estereogénicos presentes en dichos estereoisómeros puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S (de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog). Por lo tanto, los estereoisómeros (1S) y (1R) en el caso de un compuesto de la fórmula (Ia*)



- 15 en la que el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado, R4, R5, R6, R7, m y n son como se definieron previamente, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Además, la invención incluye todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados previamente, en forma independiente de la relación, incluyendo los racematos.

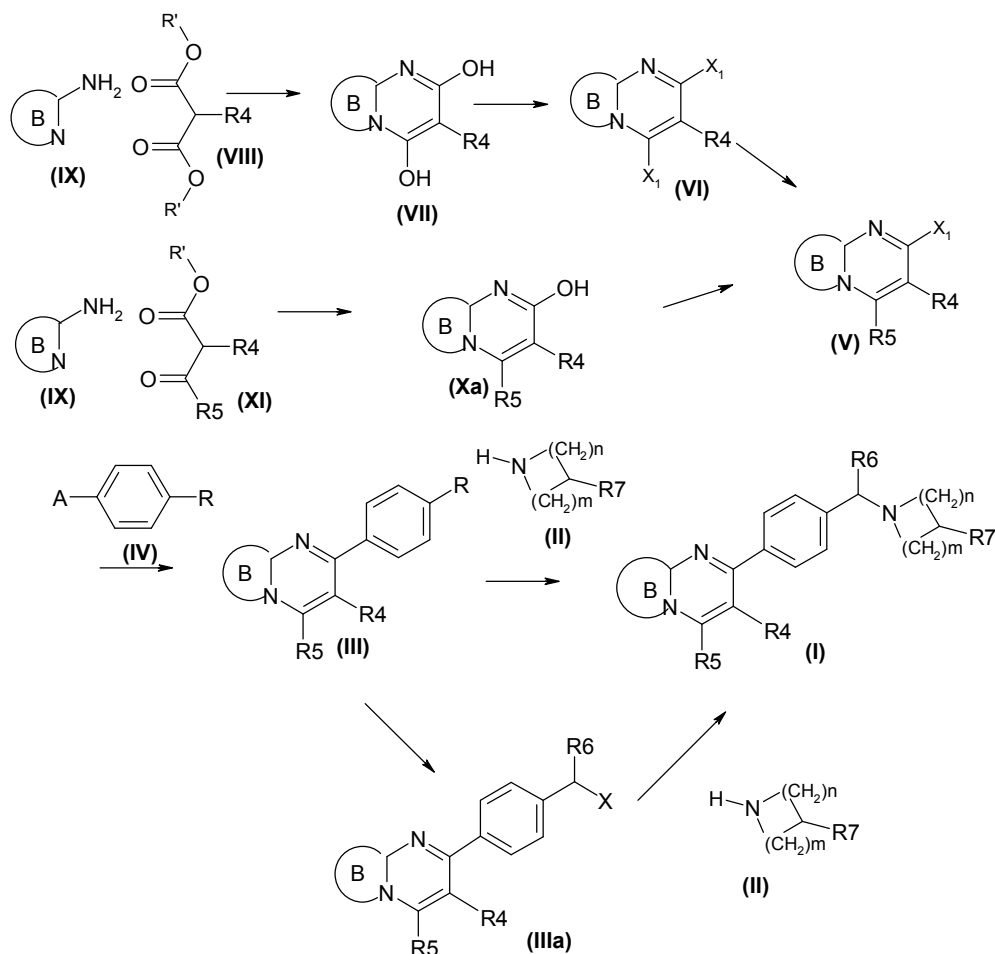
- 20 Algunos de los compuestos y las sales de acuerdo con la invención pueden existir en distintas formas cristalinas (formas polimórficas) que se hallan dentro del alcance de la invención.

- 25 Además, la invención desvela derivados de los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos que se convierten en un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en un sistema biológico (bioprecursores o pro-fármacos). Dicho sistema biológico es, por ejemplo, un organismo mamífero, en particular un sujeto humano. El bioprecursor, por ejemplo, se convierte en el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en procesos metabólicos.

- 30 Los intermediarios usados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-4 que se describen a continuación, así como su uso para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-4 son un aspecto adicional de la presente invención. Son intermediarios preferidos los ejemplos de intermediarios, divulgados más adelante.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar como se indica a continuación.

- 35 Como se ilustra en el esquema de reacción 1, los compuestos de la fórmula (I) en la que el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, R4, R5, R7, m y n tienen los significados mencionados previamente, y R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, se pueden obtener mediante la reacción de aminación reductora de un compuesto de la fórmula (III) correspondiente, en la que R significa -C(O)R6, con un derivado de piperidina de la fórmula (II), en la que R7 tiene los significados mencionados previamente. La aminación reductora puede efectuarse de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante el uso de NaBH(OAc)3 o NaBH3CN en un solvente apropiado, por ejemplo, DMF, MeOH, THF o NMP, o mezclas de los mismos.

Esquema de reacción 1:

Los derivados de amina de la fórmula (II), en la que R7, m y n tienen los significados mencionados previamente son conocidos o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos (en determinados casos, pueden contener uno o más grupos protectores para proteger otras funcionalidades, tales como, sin limitación, funciones NH). Los derivados amina de la fórmula (II) se pueden preparar como una sal adecuada, tal como, por ejemplo una sal clorhidrato, donde la sal clorhidrato puede ser un monoclóridato o un diclorhidrato. Las reacciones que emplean sales de los derivados amina de la fórmula (II) requieren de la adición de una base adecuada, tal como, por ejemplo trietilamina. A menos que se indique de otra manera, con el fin de calcular las cantidades de base necesarias para las reacciones con las sales de derivados amina de la fórmula (II), se asume que la sal del derivado amina de la fórmula (II) es una sal divalente, tal como, por ejemplo la sal diclorhidrato.

Los compuestos de la fórmula (II), o las sales de los mismos, se usan para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-4.

Los compuestos de la fórmula (III) en la que R significa $-C(O)H$ se pueden obtener a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula (III), en la que R significa $-C(O)O(1-4C\text{-alquilo})$, en un procedimiento de una o dos etapas. En el procedimiento de una etapa, el grupo éster es sometido a una reducción selectiva para proporcionar el grupo aldehído de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) a baja temperatura, por ejemplo entre -80 y -60 °C. Como alternativa, en el procedimiento de dos etapas, el grupo éster se reduce en el grupo alcohol ($-CH_2OH$) de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo, mediante el uso de $LiAlH_4$ o $NaBH_4$, y luego, el alcohol resultante se somete a una oxidación selectiva para proporcionar el grupo $-C(O)H$ de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, con complejo de SO_3 -piridina o peryodinato de Dess-Martin.

Como alternativa a la secuencia de reacción descrita anteriormente, los compuestos de la fórmula (I) en la que el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, R4, R5, R7, m y n tienen los significados mencionados previamente, y R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo se pueden obtener mediante la reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula (IIIa), en la que X es un grupo saliente apropiado, tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno o un éster de sulfona, con derivados de amina de la fórmula (II), en la que R7, m y n tienen los significados mencionados previamente. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un solvente inerte, tal como, por ejemplo, DMF, a una

temperatura de entre 60 y 100 °C en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina.

Los compuestos de la fórmula (IIIa) en la que X es un grupo saliente apropiado, por ejemplo, un átomo de halógeno, se pueden obtener a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula (III), en la que R es $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{OH}$ y R_6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, por medio de una reacción de halogenación. Esta reacción de halogenación puede efectuarse, por ejemplo, mediante el uso de PBr_3 en diclorometano.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula (IIIa) en la que X es un grupo saliente apropiado, por ejemplo, un átomo de halógeno, se pueden obtener mediante la halogenación bencílica de los compuestos correspondientes de la fórmula (III), en la que R es $-\text{CH}_2\text{R}_6$ y R_6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo. La halogenación bencílica puede efectuarse, por ejemplo, mediante el uso de N-bromosuccinimida (NBS).

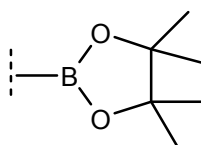
Los compuestos de la fórmula (III) en la que R es $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{OH}$ y R_6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo se pueden obtener, por ejemplo, a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula (III), en la que R es $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, por medio de una reducción con NaBH_4 o LiAlH_4 .

Como alternativa, los compuestos de la fórmula (III) en la que R es $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{OH}$ y R_6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo se pueden obtener a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula (III), en la que R es $-\text{CH}_2\text{R}_6$, por medio de una oxidación bencílica, la cual se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante el uso de cantidades catalíticas o equimolares de SeO_2 .

En otra alternativa, los compuestos de la fórmula (III) en la que R es $-\text{CH}(1\text{-4C-alquilo})\text{OH}$ se pueden obtener a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula (III), en la que R es $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, mediante la adición de un reactivo metálico orgánico apropiado, tal como, pero sin limitación, los reactivos de Grignard o litio.

Si fuera necesario para las reacciones en el esquema de reacción 1, en la síntesis de los compuestos de la fórmula (III) en la que el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, R_4 y R_5 tienen los significados mencionados previamente, y R es $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ o $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{OH}$, se pueden proteger estos grupos en algunos o todos los precursores con grupos protectores apropiados conocidos por los especialistas en la técnica. Los compuestos de la fórmula (III) en la que el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, R_4 , y R_5 tienen los significados mencionados previamente, y R es un grupo cetona, aldehído o alcohol protegido, se pueden desproteger eliminando los grupos protectores de forma conocida en la técnica, para generar los compuestos correspondientes desprotegidos.

Los compuestos de la fórmula (III) en la que el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, R_4 y R_5 tienen los significados mencionados previamente, R es $-\text{C}(\text{O})\text{O}(1\text{-4C-alquilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{R}_6$, y R_6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, se pueden obtener mediante la formación de enlaces C-C, catalizada con metales de transición, de un compuesto correspondiente de la fórmula (V), en la que X_1 es Cl, Br, I, o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, con un compuesto correspondiente de la fórmula (IV), en la que A es, por ejemplo, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{Sn}(1\text{-4C-alquilo})_3$, $-\text{ZnCl}$, $-\text{ZnBr}$, $-\text{ZnI}$, o



Esta reacción de formación de enlaces C-C, catalizada con metales de transición, puede efectuarse, por ejemplo, si A significa $-\text{B}(\text{OH})_2$, en una mezcla de 1,2-dimetoxietano y una solución de Na_2CO_3 a una temperatura de entre 60 y 100 °C, y empleando un catalizador de Pd, tal como, sin limitación, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Los compuestos de la fórmula (IV) se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de compuestos disponibles comercialmente empleando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (V) en la que el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, y R_4 tienen los significados mencionados previamente, X_1 es un halógeno o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, y R_5 es hidrógeno, se pueden obtener por medio de la reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula (VI). Esta reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, con un par de cinc/cobre en una mezcla de ácido acético glacial, metanol y tetrahidrofurano (THF), a temperaturas elevadas de entre 70 y 130 °C. Como alternativa, esta reacción se puede conseguir por medio de una reacción con cinc en una mezcla de solución de amoníaco, diclorometano y solución salina, a temperaturas elevadas de entre 0 y 80 °C.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula (V) en la que R_5 es amino o mono o di-1-4C-alquilamino se pueden obtener mediante la reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula (VI) con el compuesto de amino respectivo correspondiente, por ejemplo, NH_2CH_3 .

5 Como alternativa, los compuestos de la fórmula (V) en la que R5 es 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo se pueden obtener mediante la reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula (VI) con reactivos apropiados para la formación de enlaces C-C catalizada o no catalizada, tales como, pero sin limitación, ácidos borónicos, reactivos de cinc, reactivos de estaño, sales de cianuro y reactivos de Grignard. Los catalizadores apropiados para estas conversiones son, por ejemplo, determinados complejos de Pd o Cu, tales como Pd(PPh3)4.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula (V) en la que R5 es un 1-4C-alcoxilo se pueden obtener mediante la reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula (VI) con los compuestos de la fórmula NaO(1-4C-alquilo) respectivos en los solventes respectivos de la fórmula HO(1-4C-alquilo).

10 Como una alternativa adicional, los compuestos de la fórmula (V) en la que el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, y R4 tienen los valores indicados previamente, X1 es un halógeno o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, y R5 significa 1-4C-alquilo o 3-7-cicloalquilo se pueden preparar, por ejemplo, a partir de los compuestos de la fórmula (Xa) correspondientes, mediante tratamiento con POCl_3 en el caso de que X1 signifique Cl, PBr_3 o POBr_3 en el caso de que X1 signifique Br, y/o mediante un tratamiento con anhídrido de ácido trifluorometansulfónico si X1 significa $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$.

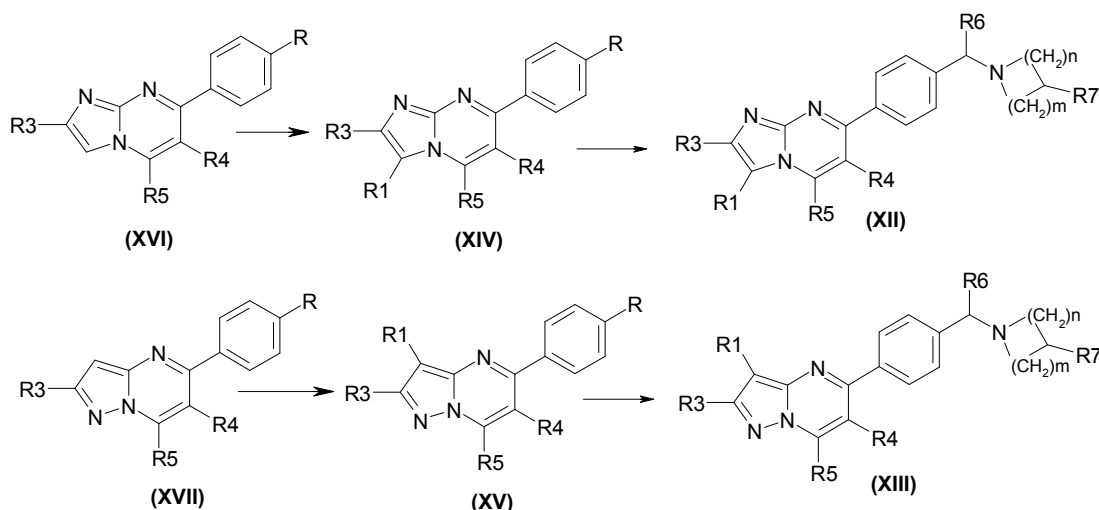
15 Los compuestos de la fórmula (VI) en la que el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, y R4 tienen los valores indicados previamente, y X1 es halógeno o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ se pueden sintetizar a partir de los compuestos de la fórmula (VII) correspondientes, por ejemplo, con POCl_3 , PBr_3 , POBr_3 o anhídrido de ácido trifluorometansulfónico.

20 Los compuestos de la fórmula (VII), en la que el anillo B y la pirimidina a la cual está fusionado y R4 tienen los valores indicados previamente, se pueden preparar con la condensación del correspondiente amino heterociclo de la fórmula (IX) y los ésteres malonato de la fórmula (VIII), en la que R' significa 1-4C alquilo. Esta reacción puede efectuarse, por ejemplo, en DMF a temperaturas elevadas de entre 80 y 200 °C, y empleando una base tal como diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undecano (DBU) o tributilamina.

25 Los compuestos de la fórmula (Xa) en la que el anillo B y la pirimidina a la que está fusionado, y R4 tienen los significados mencionados previamente, y R5 es 1-4C-alquilo o 3-7-cicloalquilo se pueden preparar, por ejemplo, a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula (XI), con los compuestos de la fórmula (IX) correspondientes. Esta reacción se puede efectuar, por ejemplo, en DMF a temperaturas elevadas de entre 80 y 200 °C, y empleando una base tal como DBU o tributilamina.

30 Los compuestos de las fórmulas (VIII), (IX) y (XI) se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de compuestos disponibles comercialmente, de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica.

Esquema de reacción 2



35 Los compuestos de las fórmulas (XII) y (XIII) en el esquema de reacción 2, en el que R1, R3, R4, R5, R6 y R7, m y n tienen los valores indicados previamente, se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de las fórmulas (XIV) y (XV), en las que R es $-\text{C}(\text{O})\text{O}(1\text{-}4\text{C}\text{-alquilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{R}_6$, y R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, por medio de una reacción de aminación reductora, de una manera análoga a la descrita previamente para la conversión de los compuestos de la fórmula (III) en los compuestos de la fórmula (I) en el esquema de reacción 1.

40 Los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), en la que R3, R4 y R5 tienen los significados mencionados previamente y R es $-\text{C}(\text{O})\text{O}(1\text{-}4\text{C}\text{-alquilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{R}_6$ y R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo y R1 es halógeno,

se pueden sintetizar directamente mediante una reacción de halogenación de los correspondientes compuestos de la fórmula (XVI) y (XVII). Por ejemplo, por tratamiento con N-bromosuccinimida si R1 significa Br o N-clorosuccinimida si R1 significa Cl o N-yodosuccinimida si R1 significa I. Si R1 significa F en los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV), esta conversión se puede lograr, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos de la fórmula (XVI) y (XVI), respectivamente, con bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano, por ejemplo en cloroformo a temperaturas tales como 80-130 °C.

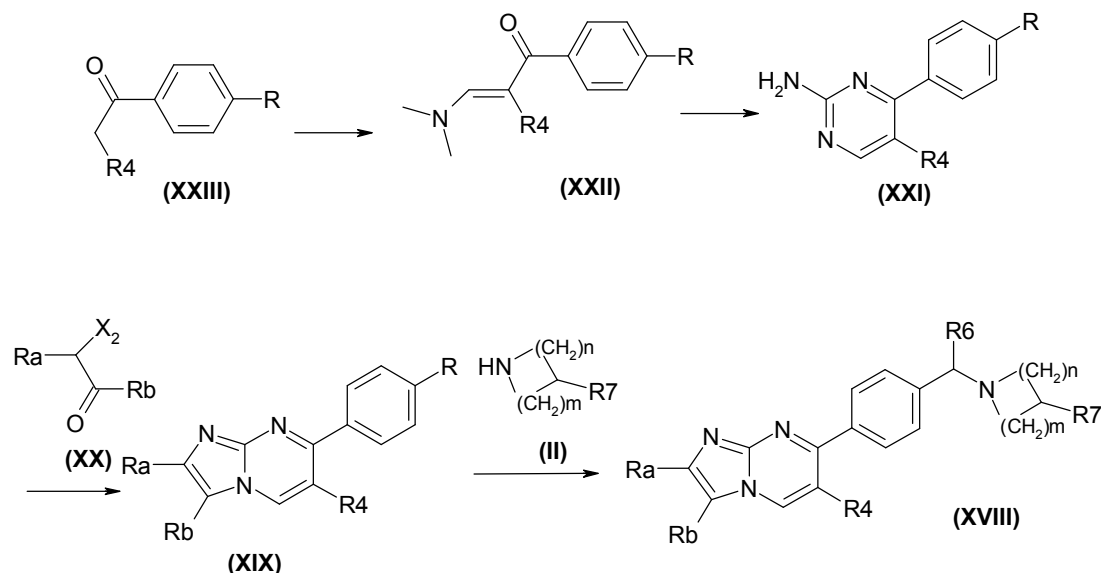
Los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV) en las que R1 significa 1-3C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, -CN, 2-4C-alqueno y 2-4C-alquino se pueden obtener a partir de los compuestos correspondientes de las fórmulas (XIV) y (XV), en las que R1 significa halógeno, mediante la reacción con un reactivo metálico orgánico, tal como, sin limitación, 1-3C-alquil-B(OH)₂, 1-3C-alquil-ZnCl, 1-3C-alquil-ZnBr, 1-3C-alquil-ZnI, 3-7C-cicloalquil-B(OH)₂, 3-7C-cicloalquil-ZnCl, 3-7C-cicloalquil-ZnBr, 3-7C-cicloalquil-ZnI, 2-4C-alquenoil-B(OH)₂, 2-4C-alquenoil-ZnCl, 2-4C-alquenoil-ZnBr, 2-4C-alquenoil-ZnI, 2-4C-alquinoil-B(OH)₂, 2-4C-alquinoil-ZnCl, 2-4C-alquinoil-ZnBr, 2-4C-alquinoil-ZnI, Zn(CN)₂ y 2-4C-alquinos con un enlace triple terminal, por ejemplo, empleando catalizadores de Pd conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ o 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio.

Los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV) en las que R1 significa 1-4C-alquilo se pueden sintetizar a partir de los compuestos las formulas (XIV) y (XV) respectivos, en las que R1 significa 1-4C-alqueno o 1-4C-alquino, por ejemplo, por hidrogenación.

Los compuestos de las fórmulas (XVI) y (XVII) en el esquema de reacción 2, en el que R₃, R₄ y R₅ tienen el significado descrito previamente y R es -C(O)O(1-4C-alquilo), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆, y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo se pueden preparar como se describe en el esquema de reacción 1 para los compuestos de la fórmula (III).

Si fuera necesario para las reacciones en el esquema de reacción 2, en la síntesis de los compuestos de las fórmulas (XII) y (XIII) en las que R es -C(O)R₆ o -CH(R₆)OH, y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo, se pueden proteger estos grupos en algunos o todos los precursores con grupos protectores apropiados conocidos por los especialistas en la técnica. Los compuestos de las fórmulas (XII) y (XIII) en las que R es un grupo cetona, aldehído o alcohol protegido, se pueden desproteger eliminando los grupos protectores de manera conocida en la técnica, para generar los compuestos correspondientes desprotegidos.

Esquema de reacción 3



Como se ilustra en el esquema de reacción 3, los compuestos de la fórmula (XVIII) en la que uno de Ra y Rb significa R1, y el otro R3, y en el que R1, R3, R4, R6, R7, m y n tienen los significados indicados previamente, se pueden preparar por medio de una reacción de aminación reductora de los compuestos de la fórmula (XIX) correspondientes, en la que R es -C(O)O(1-4C-alquilo), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆, y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo, con un compuesto de la fórmula (II). Esta reacción de aminación reductora se puede llevar a cabo de una manera análoga a la descrita previamente en el esquema de reacción 1 para la conversión de los compuestos de la fórmula (III) en los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (XIX) en la que uno de Ra y Rb significa R1, y el otro, el de R3, en la que R1, R3, R4 tienen los valores indicados previamente, y en la que R es -C(O)O(1-4C-alquilo), -C(O)R₆, -CH(R₆)OH o -CH₂R₆ y R₆ es hidrógeno o 1-4C-alquilo, se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XX), en la que X₂ significa halógeno o un éster de sulfona, con un compuesto de la fórmula (XXI) correspondiente. Esta

reacción se puede conducir, por ejemplo, en etanol a reflujo.

Los compuestos de la fórmula (XX) se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de compuestos disponibles comercialmente empleando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica.

5 Los compuestos de la fórmula (XXI) en la que R4 tiene el significado descrito previamente y R tiene los significados de $-C(O)O(1-4C\text{-alquilo})$, $-C(O)R6$, $-CH(R6)OH$ o $-CH_2R6$ y R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo se pueden preparar, por ejemplo, a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula (XXII), mediante una reacción con clorhidrato de guanidina y $NaOCH_3$ en metanol.

10 Los compuestos de la fórmula (XXII) en la que R4 tiene el significado descrito previamente y R significa $-C(O)O(1-4C\text{-alquilo})$, $-C(O)R6$, $-CH(R6)OH$ o $-CH_2R6$, y R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula (XXIII). Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, por medio de una reacción con dimetilacetal de N,N-dimetilformamida en DMF, a una temperatura elevada de entre 80 y 120 °C.

Los compuestos de la fórmula (XXIII) se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de compuestos disponibles comercialmente empleando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica.

15 Si fuera necesario para las reacciones en el esquema de reacción 3, para la síntesis de los compuestos de la fórmula (XIX), en la que R es $-C(O)O(1-4C\text{-alquilo})$, $-C(O)R6$ o $-CH(R6)OH$, y R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo, se pueden proteger estos grupos en algunos o todos los precursores con grupos protectores apropiados conocidos por los especialistas en la técnica. Los compuestos de la fórmula (XIX) en la que R es un grupo cetona, aldehído o alcohol protegido se pueden desproteger eliminando los grupos protectores de manera conocida en la técnica, para generar los compuestos correspondientes desprotegidos.

20 Un aspecto preferido de la invención es el proceso para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-4 de acuerdo con los ejemplos.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en sus sales, u opcionalmente, las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en los compuestos libres. Los procesos correspondientes son conocidos por los especialistas en la técnica.

25 Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en sus N-óxidos. El N-óxido también se puede introducir por medio de un intermediario. Los N-óxidos se pueden preparar por tratamiento de un precursor apropiado con un agente oxidante, tal como ácido meta-cloroperbenzoico, en un solvente apropiado, tal como diclorometano, a temperaturas adecuadas, tal como entre 0 °C y 40 °C, en general se prefiere temperatura ambiente. Otros procesos correspondientes para formar N-óxidos son conocidos por el especialista.

30 Los especialistas en la técnica han de saber que, si hay una cantidad de centros reactivos en un compuesto de partida o intermediario, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos de manera temporal por grupos protectores para permitir que una reacción tenga lugar específicamente en el centro de reacción deseado. Se encuentra una descripción detallada del uso de una gran cantidad de grupos protectores efectivos, por ejemplo, en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3ª edición, o en P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2000.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida *per se*, por ejemplo, eliminando el solvente por destilación al vacío y recristalizando el residuo obtenido a partir de un solvente apropiado, o sometiéndolo a uno de los procedimientos de purificación convencionales, tal como una cromatografía en columna en un material de soporte apropiado.

40 Las sales de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden obtener disolviendo el compuesto libre en un solvente apropiado (por ejemplo, una cetona, tal como acetona, metilacetona o metilisobutilcetona, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como metanol, etanol o isopropanol) que contiene el ácido o la base deseada, o al cual se le agrega posteriormente el ácido o la base deseada. El ácido o la base se pueden emplear en la preparación de la sal, dependiendo de si se desea un ácido o una base mono o polibásica, y dependiendo de qué sal se desea, en una relación cuantitativa equimolar o una que difiere de ésta. Las sales se obtienen realizando una filtración, una nueva precipitación o una precipitación con una sustancia que no es solvente para la sal, o evaporando el solvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres, que a su vez, se pueden convertir en las sales. De este modo, las sales no farmacéuticamente aceptables que se pueden obtener, por ejemplo, como productos de un proceso de fabricación a escala industrial, se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables en procesos conocidos por los especialistas en la técnica.

45 Los diastereómeros puros y los enantiómeros puros de los compuestos y las sales de acuerdo con la invención se pueden obtener, por ejemplo, por síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en la síntesis, y separando las mezclas enantioméricas y diastereoméricas obtenidas en la síntesis.

55

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden separar en los enantiómeros puros y los diastereómeros puros de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica. Preferentemente, las mezclas diastereoméricas se separan por cristalización, en particular, cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas se pueden separar, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y eliminando el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, por ejemplo, se pueden usar ácidos quirales tales como por ejemplo ácido mandélico para separar las bases enantioméricas, y se pueden usar bases quirales para separar los ácidos enantioméricos, por medio de la formación de sales diastereoméricas. Además, pueden formarse derivados diastereoméricos, tales como ésteres diastereoméricos, a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Además, se pueden usar complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar las mezclas enantioméricas. Como alternativa, las mezclas enantioméricas se pueden separar usando columnas de separación quiral en cromatografía. Otro procedimiento apropiado para aislar enantiómeros es la separación enzimática.

Utilidad comercial

Los compuestos de la fórmula (I) y los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se mencionarán de aquí en adelante como compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacéuticas valiosas que favorecen su uso comercial. En particular, inhiben la vía Pi3K/Akt y presentan actividad en las células. Se espera que tengan aplicación comercial en la terapia de enfermedades (por ejemplo, enfermedades dependientes de la sobreactivación de Pi3K/Akt). Se considera que una activación anómala de la vía PI3K/AKT es una etapa esencial para el comienzo y el mantenimiento de tumores humanos y por lo tanto su inhibición, por ejemplo con inhibidores de AKT, constituye un enfoque válido para el tratamiento de tumores humanos. Por una revisión reciente, véase Garcia-Echeverría *et al* (*Oncogene*, 2008, 27, 551-5526).

La actividad celular y términos análogos en la presente invención se usan como es conocido por los especialistas en la técnica, como un ejemplo, la inhibición de la fosforilación, la inhibición de la proliferación celular, la inducción de apoptosis o la quimiosensibilización.

La quimiosensibilización y los términos análogos en la presente invención se usan de una manera conocida por los especialistas en la técnica. Estos estímulos incluyen, por ejemplo, efectores del receptor de muerte y las vías de supervivencia, y también agentes citotóxicos/quimioterapéuticos y dirigidos, y finalmente radioterapia. La inducción de la apoptosis y los términos análogos de acuerdo con la presente invención se usan para identificar un compuesto que ejecuta una muerte celular programada en las células en contacto con dicho compuesto, o en combinación con otros compuestos de uso rutinario en terapia.

En la presente invención, la apoptosis se usa de una manera conocida por los especialistas en la técnica. La inducción de la apoptosis en las células en contacto con el compuesto de esta invención puede no estar ligada necesariamente a la inhibición de la proliferación celular. Preferentemente, la inhibición de la proliferación y/o la inducción de la apoptosis son específicas para las células con crecimiento celular aberrante.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben la actividad de la proteína quinasa en las células y los tejidos, lo que provoca una desviación hacia las proteínas sustrato desfosforiladas, y como consecuencia funcional, por ejemplo, la inducción de la apoptosis, la detención del ciclo celular y/o la sensibilización frente a fármacos quimioterapéuticos o fármacos contra el cáncer con especificidad por el blanco. En una realización preferida, la inhibición de la vía Pi3K/Akt induce efectos celulares como los mencionados en la presente memoria, sola o en combinación con fármacos citotóxicos o fármacos contra el cáncer dirigidos convencionales.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan propiedades anti-proliferativas, pro-apoptóticas y/o de quimiosensibilización. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, en particular, el cáncer. Entonces, los compuestos de la presente invención se usan en la producción de un efecto anti-proliferativo, pro-apoptótico y/o de quimiosensibilización en mamíferos, tales como seres humanos, que sufren trastornos hiperproliferativos tal como el cáncer.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan propiedades anti-proliferativas y/o pro-apoptóticas en mamíferos, tales como seres humanos, debido a la inhibición metabólica de las células cancerosas que pueden sobrevivir a pesar de condiciones desfavorables para el desarrollo, tales como el agotamiento de la glucosa, la hipoxia, u otra tensión química.

Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para tratar, mejorar o prevenir enfermedades de comportamiento benigno o maligno como se describe en la presente memoria, tal como, por ejemplo, para inhibir la neoplasia celular.

En la presente invención, la neoplasia se usa de una manera conocida por los especialistas en la técnica. Una neoplasia benigna se describe como la hiperproliferación de células incapaces de formar un tumor metastásico agresivo *in vivo*. Por el contrario, una neoplasia maligna se describe como células con múltiples anomalías celulares y bioquímicas, capaces de formar una enfermedad sistémica, por ejemplo, capaces de formar metástasis tumorales

en órganos distantes.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar preferentemente para el tratamiento de las neoplasias malignas. Los ejemplos de neoplasias malignas que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen tumores sólidos y hematológicos. Los tumores sólidos pueden ser, por ejemplo, tumores de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo, la tiroides y la corteza adrenal), esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesoteliomas, tumores de ovario, páncreas, próstata, recto, renales, de intestino delgado, tejido blando, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen los tipos de cáncer hereditarios, por ejemplo, el retinoblastoma y el tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen los tumores primarios en dichos órganos y los tumores secundarios correspondientes en órganos distantes ("metástasis tumorales"). Los tumores hematológicos pueden ser, por ejemplo, formas agresivas e indoloras de leucemia y linfoma, a saber, el linfoma no Hodgkin, la leucemia mieloide crónica y aguda (CML/AML), la leucemia linfoblástica aguda (ALL), la enfermedad de Hodgkin, el mieloma múltiple y el linfoma de células T. También se incluye el síndrome mielodisplásico, la neoplasia de células plasmáticas, los síndromes paraneoplásicos y los cánceres de sitio primario desconocido, y también los tumores malignos relacionados con el SIDA.

Cabe destacar que una neoplasia maligna no requiere necesariamente la formación de metástasis en órganos distantes. Determinados tumores ejercen efectos devastadores sobre el órgano primario mismo debido a sus propiedades de crecimiento agresivas. Esto puede provocar la destrucción del tejido y la estructura del órgano, lo que finalmente resulta en el fallo de la función de órgano asignada y la muerte.

La resistencia a fármacos es particularmente importante con relación al fallo frecuente de las terapias convencionales contra el cáncer. Esta resistencia a fármacos es causada por diversos mecanismos celulares y moleculares. Un aspecto de la resistencia a fármacos es provocado por la activación constitutiva de señales de supervivencia anti-apoptóticas con PKB/Akt como una quinasa de señalización clave. La inhibición de la vía Pi3K/Akt resulta en una resensibilización por agentes quimioterapéuticos convencionales o agentes terapéuticos contra el cáncer específicos de diana. Como consecuencia, la aplicación comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención no se limita al tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer. En una realización preferida, los pacientes con cáncer con resistencia a agentes quimioterapéuticos contra el cáncer o fármacos contra el cáncer con especificidad por el blanco también son susceptibles a un tratamiento con estos compuestos, por ejemplo, ciclos de tratamiento de segunda o tercera línea. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar en combinación con fármacos quimioterapéuticos o dirigidos convencionales para resensibilizar los tumores a estos agentes.

En el contexto de sus propiedades, funciones y utilidades mencionadas en la presente memoria, los compuestos de acuerdo con la presente invención se distinguen por los efectos inesperadamente valiosos y deseables relacionados con ellos, tales como, por ejemplo, una ventana terapéutica superior, una biodisponibilidad superior (tal como, por ejemplo, una buena absorción oral), una toxicidad baja, y/u otros efectos beneficiosos relacionados con sus cualidades terapéuticas y farmacéuticas.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención sirven para el tratamiento, la prevención o la mejora de las enfermedades de comportamiento benigno y maligno como se ha descrito previamente, tales como, por ejemplo, la neoplasia benigna o maligna, particularmente el cáncer, en especial un cáncer que es sensible a la inhibición de la vía Pi3K/Akt.

Además, la presente invención incluye un procedimiento para el tratamiento, la prevención o la mejora de mamíferos, incluyendo seres humanos, que sufren una de las condiciones, alteraciones, trastornos o enfermedades mencionadas previamente. El procedimiento se caracteriza por que se administra una cantidad con actividad farmacológica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención al sujeto que necesita el tratamiento.

Además, la presente invención desvela un procedimiento para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades que responden a la inhibición de la vía Pi3K/Akt en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

Además, la presente invención desvela un procedimiento para tratar enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo cáncer, en particular, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas previamente, en un mamífero, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

Además, la presente invención desvela un procedimiento para inhibir la hiperproliferación celular o detener el crecimiento celular aberrante en un mamífero, que comprende administrarle una cantidad con actividad farmacológica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

Además, se desvela un procedimiento para inducir la apoptosis en la terapia de neoplasias benignas o malignas, en particular cáncer, que comprende administrar una cantidad con actividad farmacológica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a un sujeto que necesita dicha terapia.

- 5 Además, se desvela un procedimiento para inhibir la actividad de la proteína quinasa en células, que comprende administrar una cantidad con actividad farmacológica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a un paciente que necesita dicha terapia.

- 10 Además, se desvela un procedimiento para sensibilizar un mamífero ante los agentes quimioterapéuticos o los agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, que comprende administrar una cantidad con actividad farmacológica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

- 15 Además, se desvela un procedimiento para tratar una neoplasia benigna y/o maligna, particularmente un cáncer, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar una cantidad con actividad farmacológica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención a dicho mamífero.

Además, la presente invención se relaciona con los compuestos para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento, la profilaxis y/o mejora de una o más de las enfermedades mencionadas.

- 20 Además, la presente invención se relaciona con los compuestos para la fabricación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasias benignas o malignas, en particular, cáncer.

Además, la presente invención se relaciona con los compuestos de acuerdo con esta invención para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento, la prevención o la mejora de una neoplasia benigna o maligna, particularmente un cáncer, tal como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas previamente.

- 25 Además, la invención se relaciona con un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo cáncer.

- 30 La invención se relaciona además con el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención o la mejora de una enfermedad mediada por una función desregulada de una sola proteína quinasa o múltiples proteína quinasas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis.

- 35 Además, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo cáncer.

Además, la presente invención se relaciona con el uso de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar para provocar sensibilización a agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco.

- 40 Además, la presente invención se relaciona con el uso de compuestos de acuerdo con la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar para provocar sensibilización a la terapia con radiación de aquellas enfermedades mencionadas en la presente memoria, en particular cáncer.

- 45 Además, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas que se pueden usar en el tratamiento de enfermedades sensibles a la terapia de inhibición de la proteína quinasa y distintas de la neoplasia celular. Estas enfermedades no malignas incluyen, pero sin limitación, hiperplasia prostática benigna, neurofibromatosis, dermatosis y síndromes mielodisplásicos.

Además, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con esta invención y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 50 Además, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con esta invención y adyuvantes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención se preparan por procesos conocidos *per se* y familiares para los especialistas en la técnica. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (= compuestos activos) se emplean solos o preferentemente en combinación con adyuvantes y/o excipientes farmacéuticos apropiados, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, píldoras,

5 pastillas, gránulos, cápsulas, comprimidos oblongos, supositorios, parches (por ejemplo, TTS), emulsiones (tales como, por ejemplo, micro-emulsiones o emulsiones lipídicas), suspensiones (tales como, por ejemplo, nano suspensiones), geles, solubilizados o soluciones (por ejemplo, soluciones estériles), o se encapsulan en liposomas o se preparan como complejos de inclusión de beta-ciclodextrina o derivados de beta-ciclodextrina, o similares, siendo el contenido de compuesto activo ventajosamente de entre 0,1 y 95 %, y donde, mediante la selección apropiada de adyuvantes y/o excipientes, es posible obtener una forma de administración farmacéutica (por ejemplo, una forma de liberación retardada o una forma entérica) adaptada exactamente al compuesto activo y/o al inicio de la acción deseado.

10 Los especialistas en la técnica están familiarizados con los adyuvantes, los vehículos, los excipientes, los diluyentes, los transportadores o los coadyuvantes que son apropiados para las formulaciones, las preparaciones o las composiciones farmacéuticas deseadas, en virtud de su conocimiento experto. Además de los solventes, se pueden usar formadores de gel, bases de ungüentos y otros excipientes para compuestos activos, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes (tales como, por ejemplo, triricinoleato de polioxi-etilenglicerol 35, PEG 400, Tween 80, Captisol, Solutol HS15, o similares), colorantes, agentes formadores de complejos, promotores de la permeación, estabilizadores, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes disgregantes, tampones, reguladores del pH (por ejemplo, para obtener formulaciones neutras, alcalinas o ácidas), polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propulsores, agentes para ajustar la tonicidad, agentes tensioactivos, aromatizantes, edulcorantes o colorantes.

20 En particular, se usan adyuvantes y/o excipientes de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo de administración deseado.

La administración de los compuestos, las composiciones farmacéuticas o las combinaciones de acuerdo con la invención puede realizarse de acuerdo con cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados disponibles en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de modos de administración incluyen la administración intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Se prefiere la administración oral e intravenosa.

25 En general, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden administrarse de modo que la dosis del compuesto activo se halle en el intervalo usual para los inhibidores de la vía Pi3K/Akt. En particular, se prefiere una dosis en el intervalo de entre 0,01 y 4000 mg de compuesto activo por día, para un paciente adulto promedio que tiene un peso corporal de 70 kg. Con relación a esto, vale destacar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, la especie tratada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto tratado, el modo y el cronograma de administración, la velocidad de excreción, la gravedad de la enfermedad a tratar, y la combinación de fármacos.

35 La composición farmacéutica puede administrarse en una sola dosis por día o en varias subdosis, por ejemplo, entre 2 y 4 dosis por día. Una unidad de dosis individual de la composición farmacéutica puede contener, por ejemplo, entre 0,01 mg y 4000 mg, preferentemente entre 0,1 mg y 2000 mg, más preferentemente entre 0,5 y 1000 mg, más preferentemente entre 1 y 500 mg del compuesto activo. Además, la composición farmacéutica puede adaptarse para una administración semanal, mensual o con una frecuencia aún menor, por ejemplo, usando un implante, por ejemplo, un implante subcutáneo o intramuscular, usando el compuesto activo en forma de una sal apenas soluble, o usando el compuesto activo unido a un polímero.

40 La elección del régimen de dosificación y la duración de la medicación óptima, en particular la dosis y el modo de administración óptima de los compuestos activos necesarios en cada caso, puede ser determinada por los especialistas en la técnica.

45 Además, la presente invención se relaciona con combinaciones que comprenden uno o más primeros principios activos seleccionados entre los compuestos de la invención, y uno o más segundos principios activos seleccionados entre agentes quimioterapéuticos contra el cáncer y agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de la vía Pi3K/Akt, tales como las enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, y/o los trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, particularmente el cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas previamente.

50 Además, la invención se relaciona con el uso de una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de acuerdo con esta invención como único(s) ingrediente(s) activo(s) y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable en la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas previamente.

55 Según la enfermedad particular para tratar o prevenir, opcionalmente se pueden coadministrar agentes adicionales con actividad terapéutica que normalmente se administran para tratar o prevenir dicha enfermedad, con los compuestos de acuerdo con esta invención. Según se usan en la presente memoria, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad particular son conocidos como apropiados para la enfermedad que se trata.

Los agentes contra el cáncer mencionados previamente en la presente memoria como asociados de combinación de los compuestos de acuerdo con esta invención han de incluir los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como, por ejemplo, sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Los especialistas en la técnica han de conocer la o las dosificaciones diarias totales y la o las formas de administración de los uno o más agentes terapéuticos adicionales coadministrados. Dichas dosificaciones diarias totales pueden variar dentro de un intervalo amplio.

10 Al practicar la presente invención, los compuestos de acuerdo con esta invención pueden administrarse en combinación con otra terapia, de manera separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente (tal como, por ejemplo, como formas de dosificación unitarias combinadas, formas de dosificación unitarias separadas, formas de dosificación unitarias discretas adyacentes, combinaciones fijas o no fijas, conjuntos de partes, o mezclas), con uno o más agentes terapéuticos convencionales (agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco), en particular, agentes contra el cáncer conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados previamente.

15 En este contexto, la presente invención se relaciona también con una combinación que comprende un primer principio activo, que es al menos un compuesto de acuerdo con esta invención, y un segundo principio activo, que es al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los agentes mencionados previamente en la presente memoria, para un uso separado, consecutivo, simultáneo, concurrente o escalonado cronológicamente en una terapia, tal como, por ejemplo, la terapia de cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente memoria.

20 Además, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un primer principio activo, que es al menos un compuesto de acuerdo con esta invención, y un segundo principio activo, que es al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados previamente, y opcionalmente, un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable, para un uso separado, consecutivo, simultáneo, concurrente o escalonado cronológicamente en una terapia.

25 Además, la presente invención se relaciona con un producto de combinación que comprende

- 30 a) al menos un compuesto de acuerdo con esta invención formulado con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable, y
b) al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados previamente en la presente memoria, formulados con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Además, la presente invención se relaciona con un conjunto de partes que comprende una preparación de un primer principio activo, que es un compuesto de acuerdo con esta invención, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable; una preparación de un segundo principio activo, que es un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como uno de los mencionados previamente, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable; para un uso simultáneo, concurrente, consecutivo, separado o escalonado cronológicamente en una terapia. Opcionalmente, dicho conjunto comprende instrucciones para su uso en terapia, por ejemplo, para tratar enfermedades hiperproliferativas y enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de la vía Pi3K/Akt, tales como, por ejemplo, neoplasias benignas o malignas, en particular cáncer, más precisamente, cualquiera de las enfermedades cancerosas descritas previamente.

40 Además, la presente invención se relaciona con una preparación combinada que comprende al menos un compuesto de acuerdo con esta invención y al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, para una administración simultánea, concurrente, consecutiva o separada.

Además, la presente invención se relaciona con combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o conjuntos de acuerdo con la presente invención que tienen actividad de inhibición de la vía Pi3K/Akt.

45 Además, se desvela un procedimiento de tratamiento en una terapia de combinación de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en un paciente, que comprende administrar una combinación, una composición, una formulación, una preparación o un conjunto como se describe en la presente memoria a dicho paciente que lo necesita.

50 Además, se desvela un procedimiento para tratar enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en un paciente, que comprende administrar en una terapia de combinación de manera separada, simultánea, concurrente, consecutiva o escalonada cronológicamente una cantidad con actividad farmacéutica, terapéuticamente eficaz y tolerable de una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con esta invención y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad con actividad farmacéutica, terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más agentes contra el cáncer conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, uno o más de los mencionados en la presente memoria, a dicho paciente que lo necesita.

55

Además, se desvela un procedimiento para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, una neoplasia benigna o maligna, por ejemplo, un cáncer, en particular, cualquiera de las enfermedades cancerosas mencionadas en la presente memoria, en un paciente, que comprende administrar de manera separada, simultánea, concurrente, consecutiva o escalonada cronológicamente a dicho paciente que no necesite una cantidad de un primer compuesto activo que es un compuesto de acuerdo con la presente invención, y una cantidad de al menos un segundo compuesto activo, siendo dicho al menos un segundo compuesto activo un agente terapéutico convencional, particularmente al menos un agente contra el cáncer conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los agentes quimioterapéuticos y los agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco mencionados en la presente memoria, en el que las cantidades del primer compuesto activo y dicho segundo activo dan como resultado un efecto terapéutico.

Además, se desvela un procedimiento para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, una neoplasia benigna o maligna, por ejemplo, un cáncer, en particular, cualquiera de las enfermedades cancerosas mencionadas en la presente memoria, en un paciente, que comprende administrar una combinación de acuerdo con la presente invención.

Además, la presente invención se relaciona con el uso de una composición, una combinación, una formulación, una preparación o un conjunto de acuerdo con esta invención en la fabricación de un producto farmacéutico, tal como, por ejemplo, un envase comercial o un medicamento, para el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades hiperproliferativas, tales como, por ejemplo, el cáncer, y/o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, en particular, aquellas enfermedades mencionadas en la presente memoria, tales como, por ejemplo, la neoplasia maligna o benigna.

Además, la presente invención se relaciona con un envase comercial que comprende uno o más compuestos de la presente invención, junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, consecutivo o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en la presente memoria.

Además, la presente invención se relaciona con un conjunto de elementos comercial que consiste esencialmente en uno o más compuestos de la presente invención como único principio activo, junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, consecutivo o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en la presente memoria.

Además, la presente invención se relaciona con un envase comercial que comprende uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes contra el cáncer con especificidad por el blanco, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados en la presente memoria, junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, consecutivo o separado con uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención.

Las composiciones, las combinaciones, las preparaciones, las formulaciones, los conjuntos o los envases mencionados en el contexto de la terapia de combinación de acuerdo con esta invención también pueden incluir más de uno de los compuestos de acuerdo con esta invención y/o más de uno de los agentes contra el cáncer conocidos en la técnica que han sido mencionados.

El primer y el segundo principio activo de una combinación o un conjunto de partes de acuerdo con esta invención pueden proporcionarse como formulaciones separadas (es decir, una en forma independiente de la otra) que se combinan posteriormente para un uso simultáneo, concurrente, consecutivo, separado o escalonado cronológicamente en una terapia de combinación; o se envasan y se presentan juntos como componentes separados de una envase de combinación, para un uso simultáneo, concurrente, consecutivo, separado o escalonado cronológicamente en una terapia de combinación.

El tipo de formulación farmacéutica del primer y el segundo principio activo de una combinación o un conjunto de partes de acuerdo con esta invención puede ser concordante, es decir, ambos ingredientes están formulados en comprimidos o cápsulas separadas, o pueden ser diferentes, es decir, apropiados para distintas formas de administración, tales como, por ejemplo, un principio activo está formulado como un comprimido o una cápsula, y el otro está formulado, por ejemplo, para una administración intravenosa.

Las cantidades del primer y el segundo principio activo de las combinaciones, las composiciones o los conjuntos de acuerdo con esta invención pueden constituir juntas una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento, la profilaxis o la mejora de una enfermedad hiperproliferativa y/o un trastorno que responde a la inducción de la apoptosis, particularmente una de las enfermedades mencionadas en la presente memoria, tales como, por ejemplo, una neoplasia maligna o benigna, especialmente un cáncer, tal como cualquiera de las enfermedades cancerosas mencionadas en la presente memoria.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar en el tratamiento pre o postquirúrgico del cáncer.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con una terapia con radiación.

Una combinación de acuerdo con esta invención puede hacer referencia a una composición que comprende el o los compuestos de acuerdo con esta invención y el o los otros agentes activos contra el cáncer en una combinación fija (forma de dosificación individual fija), o un medicamento envasado que comprende los dos o más principios activos como formas de dosificación discretas separadas (combinación no fija). En el caso de un envase de medicamento que comprende los dos o cada tarjeta de blíster preferentemente contiene los medicamentos que han de ser tomados en un día del tratamiento. Si los medicamentos han de ser tomados en distintos momentos del día, los medicamentos pueden hallarse en distintas secciones de la tarjeta de blíster, de acuerdo con los distintos intervalos de horas del día en los que deben tomarse los medicamentos (por ejemplo, la mañana y la tarde, o la mañana, el mediodía y la tarde). Las cavidades en forma de blíster para los medicamentos que han de ser tomados juntos en un momento particular del día están acomodadas en función de los intervalos de horas del día respectivos. Por supuesto, las diversas horas del día también se indican en el blíster de una manera claramente visible. Por supuesto, también es posible, por ejemplo, indicar un período en el que han de tomarse los medicamentos, por ejemplo, indicando las horas.

Las secciones diarias pueden representar una línea de la tarjeta de blíster, y entonces, las horas del día se identifican en una secuencia cronológica en esta columna.

Los medicamentos que han de tomarse en un momento del día en particular están colocados juntos bajo la hora apropiada en la tarjeta de blíster, preferentemente separados por una distancia pequeña, lo que permite sacarlos a presión del blíster con facilidad, y que tiene el efecto adicional de que no se olvide retirar la forma de dosificación del blíster.

En los siguientes ejemplos se ilustra la invención con mayor detalle sin restringirla. De manera análoga, es posible preparar otros compuestos de acuerdo con la invención, cuya preparación no se describe de manera explícita.

Los compuestos que se mencionan en los ejemplos y sus sales representan realizaciones preferidas de la invención así como la reivindicación que abarca todas las subcombinaciones de los residuos del compuesto de la fórmula (I) según se desvela en los ejemplos específicos.

La expresión "de acuerdo con" dentro de la sección experimental se utiliza en el sentido de que el procedimiento en cuestión se utilizará en "forma análoga".

Parte experimental:

En la siguiente tabla se indican las abreviaturas usadas en este párrafo y la sección de ejemplos, siempre que no estén explicadas en el cuerpo del texto. Se indican las formas de los picos de NMR como aparecen en los espectros, no se han considerado los posibles efectos de orden superior. Los nombres químicos se generaron usando AutoNom2000, tal como está implementado en MDL ISIS Draw. En algunos casos se usaron los nombres aceptados en general de reactivos disponibles comercialmente en lugar de los nombres generados con AutoNom2000. Puede ser necesario purificar los compuestos y los intermediarios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por los especialistas en la técnica, y puede haber diversas formas para purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria una purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden eliminarse por agitación usando un solvente apropiado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa. En algunos casos, los procedimientos de purificación que se describieron previamente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en la forma de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, por ejemplo una sal trifluoroacetato o formiato o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, por ejemplo una sal de amonio. Una sal de este tipo se puede transformar en la forma de su base libre o de su ácido libre, respectivamente, utilizando diversos procedimientos conocidos por el especialista en la técnica o se pueden usar como sales en los subsiguientes ensayos biológicos. Se podrá comprender que la forma específica (por ejemplo, la sal, la base libre...) de un compuesto de la presente invención aislado como se describe en la presente no es necesariamente la única forma en la cual se puede emplear dicho compuesto en un ensayo biológico con el fin de cuantificar la actividad biológica específica.

Abreviatura	Significado
Ac	acetilo
ACN	Acetonitrilo
br	amplio
d	Doblete

(continuación)

Abreviatura	Significado
DBU	diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undecano
dd	doble de doblete
DCM	diclorometano
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Eq	equivalente
ESI	ionización por electronebulización
EtOAc	acetato de etilo
HBTU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
EM-CL	Espectrometría de masas de cromatografía líquida
m	Multiplete
EM	espectrometría de masas
NBS	N-bromosuccinimida
NIS	N-yodosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidinona
NMR	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se expresan como ppm.
q	cuarteto
qn	quinteto
rf	a reflujo
t.a. o ta	temperatura ambiente
TR	tiempo de retención (en minutos), medido por UPLC con un procedimiento convencional, a menos que se indique
s	singulete
t	Triplete
TLC	cromatografía en capa fina
THF	Tetrahidrofurano

Otras abreviaturas tienen los significados conocidos *per se* por el especialista.

5 Los diversos aspectos de la invención que se describen en esta solicitud se ilustran con los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la invención en modo alguno.

Ejemplos

Procedimiento convencional UPLC-MS

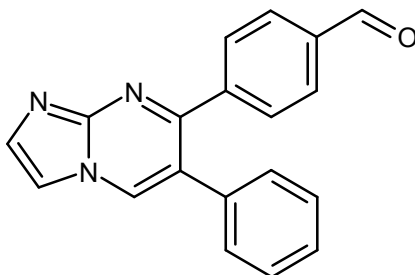
Se condujo un UPLC-MS analítico bajo las siguientes condiciones a menos que se indique de otra manera.

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm; Eluyente A: agua + ácido fórmico 0,05 %; eluyente B: acetonitrilo/ácido fórmico 0,05 %; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % de B, 1,6-2,0 min 99 % de B; Caudal 0,8 ml/min; Temperatura: 60 °C; Inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm.

5 Las masas (m/z) se informan por ionización por electronebulización en modalidad positiva a menos que se indique la modalidad negativa (ES-)

Ejemplos de Intermediarios

Ejemplo de Intermediario 1.0: 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído



Paso 1: 6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-5,7-diol

10 Se disolvieron 18,3 g (0,0776 mol) de malonato de dietilfenilo y 20,5 g (0,0776 mol) de sulfato de 2-aminoimidazol en 93 ml de DMF y 35 ml de DBU y la mezcla se calentó a 100 °C durante 15 h. El solvente se eliminó, el residuo se disolvió en agua y se precipitó nuevamente ajustando el pH a 1 con 2 mol/l de HCl. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener el producto deseado.
MS (M+1): 228

15 Paso 2: 5,7-dicloro-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

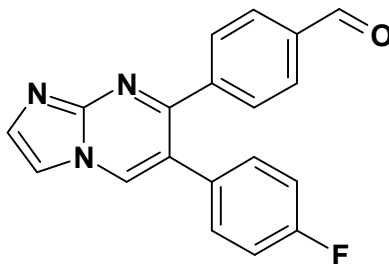
Se disolvieron 8 g de 6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-5,7-diol en 40 ml de POCl₃ y 6,7 ml (52,8 mmol) de dimetilalanina. La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. El solvente se eliminó, el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano, agua y hielo, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase de diclorometano combinada se lavó con solución de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para dar el producto deseado.
20 MS (M+1) 264
Señales de 1H RMN características (200 MHz, d6-DMSO): 8,1 (d, 1H); 7,9 (d, 1H)

Paso 3: 7-cloro-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

25 Se suspendieron 10 g de 5,7-dicloro-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina y 7,3 g de par cinc/cobre en 5 ml de ácido acético glacial, 10 ml de metanol y 60 ml de THF y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se filtró sobre celite, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para obtener el producto en bruto, una mezcla del producto deseado y 6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina. Esta mezcla se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.
30 MS (M+1): 230/232
Señales de 1H RMN características (200 MHz, d6-DMSO): 9,1 ppm (s, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,9 (d, 1H)

Step4: 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído

35 A una mezcla de 6 g del producto en bruto obtenido en el paso 3 y 5,1 g de ácido 4-formilfenilborónico en 210 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 0,96 g de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano aducto y 42 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p. La mezcla resultante se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de gas inerte durante 15 h. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de la reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo de la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se suspendió en acetato de etilo y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto se recogió mediante filtración y se usó sin purificación adicional.
40 MS (M+1): 300
Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10 ppm (s, 1H), 9,1 ppm (s, 1H), 8,0 ppm (d, 1H)

Ejemplo de Intermediario 1.1: 4-[6-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-benzaldehído**Paso 1: 6-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-5,7-diol**

5 Se disolvieron 7,2 g (39,3 mmol) de sulfato de 1H-imidazol-2-ilamina en 45 ml de DMF. Se agregaron 10 g (39,3 mmol) de (4-fluorofenil)malonato de dietilo. Después de la adición por goteo de 17,6 ml (118 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno la mezcla de la reacción se agitó a 100 °C durante una noche. El DMF se eliminó y el residuo oleoso marrón oscuro se trató con 150 ml de agua (disolución completa). Se agregó HCl 2 M (60 ml) a temperatura ambiente hasta alcanzar un pH de 1. Después de agitar durante 1 h con enfriamiento en baño de hielo los cristales formados se recogieron mediante filtración para dar el producto (5,78 g = 53,9 %), el cual se usó sin purificación adicional. Se obtuvo otra cosecha de 0,48 g (4,5 %) mediante tratamiento del residuo sólido en el matraz con agua y HCl 2 M. Después de agitar durante una hora se recogieron los cristales.

MS (Cl, M+1): 246

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 10,90-12,70 (ancho, 2H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H).

Paso 2: 5,7-dicloro-6-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

15 Se disolvieron 6,2 g (25,3 mmol) de 6-(4-Fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-5,7-diol en 28,7 ml (308 mmol) de POCl₃ y 5,1 ml (40,5 mmol) de N,N-dimetilanilina. La mezcla se calienta a 100 °C durante 2 h. Se evaporó el POCl₃ y el residuo oleoso se trató con agua helada (precaución: fue necesario agitar y enfriar debido al fuerte desarrollo de calor). Se formó un precipitado. Después de la adición de 30 ml de diclorometano el precipitado se recogió mediante filtración mediante un filtro de microfibras de vidrio y se lavó con diclorometano/ agua. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 5,78 g (77 %) del producto deseado. El material filtrado se extrajo dos veces con diclorometano (150 ml cada). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄). Después de la evaporación del solvente el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol) para dar otros 0,43 g (6 %) del derivado dicloro.

MS (Cl, M+1): 282

25 ¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 8,22 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H).

Paso 3: 7-cloro-6-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina

30 Se colocaron 5,3 g (18,9 mmol) de 5,7-dicloro-6-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina en 480 ml de etanol, 184 ml de THF y 342 ml de agua. Después de la adición de 4,7 g (89,5 mmol) de NH₄Cl y 7,9 g (120 mmol) de cinc la mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante dos horas y media. La mezcla de la reacción se filtró mediante un filtro de microfibras de vidrio y se lavó con exceso de metanol. El solvente se eliminó y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (1 l). Después de lavar dos veces con salmuera el solvente se evaporó (sin secado previo debido al material sólido en el solvente). Se obtuvieron 3,83 g (81,8 %) del producto deseado con 11 % del compuesto bisdescloro el cual se usa sin purificación adicional.

MS (Cl, M+1): 248

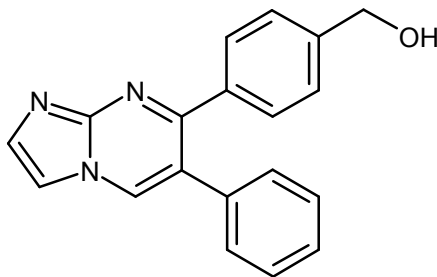
35 ¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,09 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,29-7,40 (m, 2H).

Paso 4: 4-[6-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-benzaldehído

40 Se colocaron 2,8 g (11,3 mmol) de 7-Cloro-6-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina en 39 ml de dimetoxietano (no completamente disuelto). Se agregaron 1,86 g (12,4 mmol) de ácido 4-formilfenilborónico y 22 ml de solución de Na₂CO₃ (10 %). Después de la adición de 0,42 g (0,51 mmol) 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio(II) la mezcla de la reacción se purgó 3x con argón y se calentó a 90 °C. Después de agitar durante 22 h a 90 °C ocurrió la disolución completa. La mezcla de la reacción se enfrió y se trató con 100 ml de agua y 150 ml de diclorometano. Después de la agitación enérgica a temperatura ambiente durante una hora la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (100 ml cada una). Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (50 ml cada una), se secó (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano/ metanol). Se obtuvo 1,52 g (42,4 %) del compuesto puro y dos fracciones más (224,6 mg = 6,3 % y 456,9 mg = 12,7 %) con producto contaminado.

MS (Cl, M+1): 318

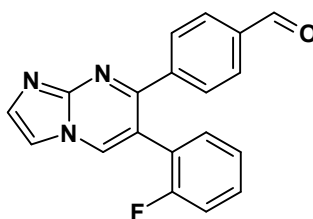
45 ¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,98 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,76-7,88 (m, 3H), 7,48-7,59 (m, 2H), 7,12-7,34 (m, 4).

Ejemplo de Intermediario 1.2: 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)fenil]-metanol

Se suspenden 2,2 g (7,35 mmol) de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído (Ejemplo de Intermediario 1.0) en 44 ml de etanol y 11 ml de diclorometano. Se agregan 0,56 g (14,7 mmol) de NaBH₄ en porciones a -10 °C, después de lo cual la suspensión se disuelve, y la mezcla de la reacción se agita durante 90 minutos a esta temperatura. La reacción se detiene con 50 ml de agua, el baño de frío se elimina y la agitación se continúa durante 30 minutos. Los solventes se evaporan y el residuo (fase acuosa) se extrae tres veces con diclorometano (50 ml cada una). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera y se secan (Na₂SO₄). Después de la filtración y evaporación del solvente el residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol). Se obtienen 1,41 g (62,1 %) del alcohol deseado.

MS (CI, M+1): 302

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,40 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39-7,49 (m, 2H), 7,18-7,39 (m, 7H), 4,70 (s, 2H).

Ejemplo de Intermediario 1.3: 4-[6-(2-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-benzaldehído**Paso 1: 6-(2-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-5,7-diol**

Se disuelven 5 g (27,5 mmol) de sulfato de 1H-imidazol-2-ilamina en 31,7 ml de DMF. Se agregan 7 g (27,5 mmol) de (2-fluorofenil)malonato de dietilo. Después de la adición por goteo de 12,3 ml (82,6 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno la mezcla de la reacción se agita a 100 °C durante una noche. El DMF se evapora y el residuo oleoso marrón oscuro se trata con 150 ml de agua (disolución completa). Se agrega HCl 2M (60 ml) a temperatura ambiente hasta alcanzar un pH de 1. Después de agitar durante 1 h con enfriamiento en baño de hielo los cristales formados se recogen mediante filtración para dar el producto (3,43 g = 48,3 %), el cual se usa sin purificación adicional. Se obtiene otra cosecha de 0,41 g (6,1 %) evaporando el solvente, tratando el residuo oleoso con agua y HCl 2M. Después de agitar durante cinco horas los cristales se recogen y se lava con agua.

MS (CI, M+1): 246

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 12,52 (ancho, 1H), 11,12 (ancho, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20-7,32 (m, 2H), 7,05-7,18 (m, 2H).

Paso 2: 5,7-dicloro-6-(2-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina

Se disuelven 3,63 g (14,8 mmol) de 6-(2-Fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-5,7-diol en 16,8 ml (180 mmol) de POCl₃ y 2,9 ml (23,7 mmol) de N,N-dimetilanilina. La mezcla se calienta a 100 °C durante 6 h. Se agregan 18,4 ml de POCl₃ y 1,5 ml de N,N-dimetilanilina adicionales y la mezcla se calienta a 100 °C durante dos días. El calentamiento se continúa durante otros dos días a 120 °C. El POCl₃ se evapora y el residuo oleoso se trata con agua helada (precaución: se necesita agitación y enfriamiento debido al fuerte desarrollo de calor). Se forma un precipitado. Después de la adición de 30 ml de diclorometano y la agitación durante diez minutos el precipitado se recoge mediante filtración, se lava con diclorometano/ agua y se seca. El producto en bruto (1,4 g, fuertemente contaminado) se trata con 30 ml de NaOH 2N y se agita enérgicamente durante una hora. El precipitado se retira por filtración, se lava con exceso de agua y se seca. Se obtienen 0,96 g (23,1 %) del producto deseado (contaminado). El material filtrado se descarta.

MS (CI, M+1): 282

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 8,10 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,48-7,67 (m, 2H), 7,32-7,48 (m, 2H).

Paso 3: 7-cloro-6-(2-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina

Se colocan 0,86 g (3,05 mmol) de 5,7-dicloro-6-(2-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina en 1,5 ml de metanol y 8,6 ml

de THF. Después de la adición de 0,589 g (4,6 mmol) de par cinc/cobre la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se filtra mediante un filtro de microfibra de vidrio y se lava con exceso de metanol. El solvente se evapora y el residuo se trata y se evapora tres veces con tolueno. Después de la cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes diclorometano/ metanol) se obtienen 672,4 mg (89 %) del producto deseado con el compuesto bisdescloro el cual se usa sin purificación adicional.

5

MS (Cl, M+1): 248

Paso 4: 4-[6-(2-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-benzaldehído

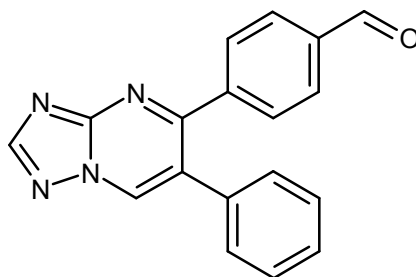
Se colocan 665 mg (2,68 mmol) de 7-cloro-6-(2-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina en 9,2 ml de dimetoxietano (no completamente disuelto). Se agregan 442,9 mg (2,95 mmol) de ácido 4-formilfenilborónico y 5,3 ml de solución Na_2CO_3 (10 %). Después de la adición de 98,6 mg (0,12 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaldio(II) la mezcla de la reacción se purga 3x con argón y se calienta a 90 °C durante 20 horas. La mezcla de la reacción se enfría y se trata con 30 ml de agua y 150 ml de diclorometano. Después de la agitación enérgica a temperatura ambiente durante 90 minutos la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se seca (Na_2SO_4). El solvente se elimina y el producto en bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano/ metanol). Se obtienen 404,8 mg (47,5 %) del producto deseado (contaminado).

10

15

MS (Cl, M+1): 318

Ejemplo de Intermediario 2.0: 4-(6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído



Paso 1: 6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

Una solución de 10 g de 1,2,4-triazol-3-amina y 33,7 g de fenilmalonato de dietilo en N,N-dibutilbutan-1-amina se agitó a 185 °C durante una noche. La solución se diluyó con solución de NaOH al 10 % p/p, la mezcla resultante se agitó durante 30 min y la fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico, se acidificó con HCl concentrado hasta que se completó la precipitación del producto y el precipitado se recogió mediante filtración para dar el producto, el cual se usó sin purificación adicional.

25

MS (M+1): 229

Señales de 1H RMN (200 MHz, d_6 -DMSO) características: 8,7 ppm (s, 1H)

Paso 2: 5,7-dicloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se suspendieron 2,45 g de 6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 4,1 ml de POCl_3 y la mezcla se agitó durante 4 h a 100 °C. El solvente se eliminó, el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano, agua y hielo, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase de diclorometano combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

30

MS (M+1): 265

Señales de 1H RMN (200 MHz, d_6 -DMSO) características: 8,8 ppm (s, 1H)

Paso 3: 5-cloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Una mezcla de 0,5 g de 5,7-dicloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, 0,22 ml de ácido acético glacial, 0,5 ml de metanol, 3 ml de THF y 366 mg de par Zn/Cu se agitaron durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite, se evaporó hasta secar y el residuo se purificó sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo) para dar el producto deseado.

40

MS (M+1): 231/233

Señales de 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) características: 9,6 ppm (s, 1H); 8,8 ppm (s, 1H)

Paso 4: 4-(6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

A una mezcla de 130 mg de 5-cloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 93 mg de ácido 4-formilfenilborónico en 5 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 1,2 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p y 65 mg de tetrakis (trifenilfosfin) paladio(0) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C bajo una atmósfera de gas inerte durante 18 h. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de la reacción con agua y diclorometano, separando las fases y

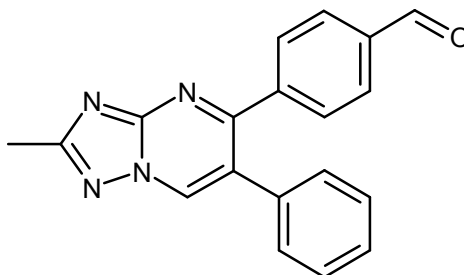
45

extrayendo de la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporó y el residuo se suspendió en metanol. El producto cristalino se aisló mediante filtración para dar el producto deseado. El material filtrado se evaporó hasta secar, se disolvió en acetato de etilo y se precipitó producto adicional mediante la adición de éter de petróleo.

5 MS (M+1): 301

Señales de 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) características: 10 ppm (s, 1H), 9,6 ppm (s, 1H); 8,8 ppm (d, 1H)

Ejemplo de Intermediario 3.0: 4-(2-Metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído



Paso 1: 2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

10 Una solución de 25,0 g de 3-amino-5-metiltriazol y 66,0 ml de fenilmalonato de dietilo en 100 ml de N,N-dibutilbutan-1-amina se agitó a 185 °C durante 20 h. La mezcla de la reacción consistió en dos capas después de enfriar a temperatura ambiente. La capa superior se retiró y la capa inferior se diluyó con solución de NaOH al 10 % p/p y agua. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico y se acidificó con HCl concentrado hasta completarse la precipitación del producto. El precipitado se recogió mediante filtración para dar el producto, el cual se usó sin purificación adicional.

15 MS (M+1): 243

Señales de 1H RMN (200 MHz, d6-DMSO) características: 7,4 ppm (m, 2H); 7,3 ppm (m, 2H); 7,2 ppm (m, 1H); 2,4 ppm (s, 3H)

Paso 2: 5,7-dicloro-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

20 Se suspendieron 35,0 g de 2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 80 ml de POCl₃ y se agregaron 27,47 ml de N,N-dimetilanilina. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. El exceso de POCl₃ se retiró y el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano, agua y hielo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

25 MS (M+1): 279

Paso 3: 5-cloro-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

30 Se disolvieron 34,5 g de 5,7-dicloro-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina en 500 ml de diclorometano. Se agregaron 500 ml de salmuera, 250 ml de solución acuosa de amoníaco al 25 % y 34,0 g de polvo de cinc y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase de diclorometano combinada se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ acetato de etilo) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 245

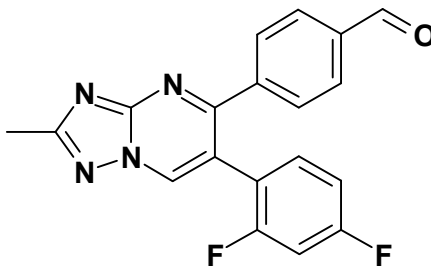
Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 9,45 ppm (s, 1H); 2,6 ppm (s, 3H)

35 **Paso 4: 4-(2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído**

40 A una mezcla de 6,90 g de 5-cloro-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 4,65 g de ácido 4-formilfenilborónico en 100 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 55 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p y 1,03 g de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). La mezcla resultante se calentó a 90 °C bajo una atmósfera de gas inerte durante 18 h. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de la reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo de la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol) para dar el producto deseado.

MS (M+1): 315

45 Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,4 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

Ejemplo de Intermediario 3.1: 4-[6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-benzaldehído**Paso 1: 6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol**

Se agitan 4 g (40,95 mmol) de 3-amino-5-metil-1,2,4-triazol, 10 g de (2,4-difluorofenil)malonato de dietilo y 9 g de tributilamina a 180 °C durante una noche. La solución se diluye con Solución NaOH 2 N y agua y la mezcla resultante se extrae tres veces con éter metílico *terc*-butílico. Estos extractos orgánicos se descartan. La fase acuosa se acidifica a 0 °C con HCl concentrado. El precipitado se recoge mediante filtración, se lava con agua y se seca. Este producto (4,47 g = 33,4 %) se usa sin purificación adicional.

MS (Cl, M+1): 279

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 7,25-7,61 (m, 1H), 7,09-7,22 (m, 1H), 6,95-7,09 (m, 1H), 2,40 (s, 3H).

Paso 2: 5,7-dicloro-6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se agitan 4,45 g (16 mmol) de -(2,4-Difluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol, 8,9 ml (95,96 mmol) de POCl₃ y 3 ml (23,8 mmol) de N,N-dimetilanilina a 100 °C durante una noche. La mezcla se vierte lentamente y cuidadosamente (fuerte desarrollo de calor) sobre una gran cantidad de agua helada. Después de la agitación enérgica durante una hora el precipitado se recoge mediante filtración y se purifica mediante cromatografía (2,85 g = 48 %)

MS (Cl, M+1): 315

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 7,48-7,68 (m, 2H), 7,25-7,42 (m, 1H), 2,57 (s, 3H).

Paso 3: 5-cloro-6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se colocan 2,35 g (7,5 mmol) de 5,7-dicloro-6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina en 189 ml de etanol, 135 ml de agua y 73 ml de THF. Se agregan 1,89 g (35,3 mmol) de NH₄Cl y 3,1 g (47,7 mmol) de polvo de cinc y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de la reacción se filtra y los solventes orgánicos se eliminan. El residuo se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purifica mediante cromatografía. Se obtienen 1,2 g (51,6 %) del producto deseado.

MS (Cl, M+1): 280;

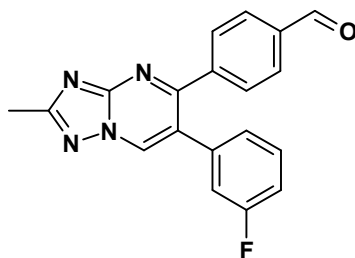
¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,58 (s, 1H), 7,53-7,65 (m, 1H), 7,40-7,53 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 2,52 (s, 3H).

Paso 4: 4-[6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-benzaldehído

A una mezcla de 1 g (3,56 mmol) de la 5-cloro-6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina descrita en el paso 3 y 587,6 mg (3,9 mmol) de ácido 4-formilfenilborónico en 12 ml de 1,2-dimetoxietano se agregan 131 mg (0,16 mmol) de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y 6,9 ml de una solución de carbonato de sodio (10 %). La mezcla resultante se calienta a 90 °C bajo una atmósfera de gas inerte durante 2 h. La mezcla de la reacción se diluye con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio; el solvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol) para dar 1,01 g (77 %) del aldehído deseado.

MS (Cl, M+1): 351

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,90 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,50-7,65 (m, 3H), 7,16-7,27 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

Ejemplo de Intermediario 3.2: 4-[6-(3-fluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-benzaldehído**Paso 1:** 6-(3-fluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

Se agitan 5 g (51,87 mmol) de 3-amino-5-metil-1,2,4-triazol, 16,2 g (67,4 mmol) de (3-fluorofenil)malonato de dietilo y 20,4 ml de tributilamina a 180 °C durante una noche. La mezcla se diluye con solución de NaOH 2 N y agua y se extrae tres veces con éter metílico *terc*-butílico. Estos extractos orgánicos se descartan. La fase acuosa se acidifica a 0 °C con HCl concentrado hasta pH 3. El precipitado blanco se recoge mediante filtración, se lava con agua (4 l) y se seca al vacío a 50 °C. Se obtienen 11,97 g (88,7 %) del producto y se utilizan sin purificación adicional.

MS (Cl, ES+): 261

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 6,88-7,39 (m, 4H), 2,39 (s, 3H).

Paso 2: 5,7-dicloro-6-(3-fluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se colocan 11,97 g (46 mmol) de (3-Fluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 8,76 ml (69 mmol) de N,N-dimetilanilina. Se agregan 25,7 ml (276 mmol) de POCl₃ lentamente manteniendo la temperatura a 20 °C (baño de hielo). Después de retirar el baño de hielo la mezcla de la reacción se calienta a 100 °C durante dos horas. La mezcla cambió su color a gris-verde. Se vierte lentamente y cuidadosamente (fuerte desarrollo de calor) sobre una gran cantidad de agua helada y se agita durante una noche. El precipitado se recoge mediante filtración y se seca. Se obtienen 10,4 g (76,1 %) del producto deseado.

MS (Cl, ES+): 297

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 7,52-7,68 (m, 1H), 7,23-7,44 (m, 3H), 2,56 (s, 3H).

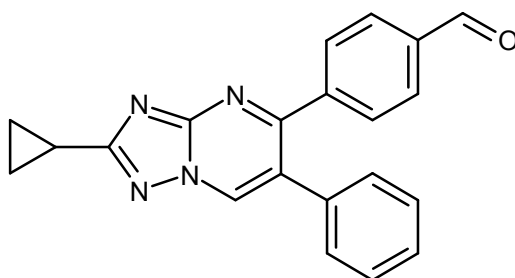
Paso 3: 5-cloro-6-(3-fluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se colocan 10,4 g (35 mmol) de 5,7-dicloro-6-(3-fluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina en 898 ml de etanol. Se agregan 8,8 g (164,5 mmol) de NH₄Cl, 630 ml de agua, 340 ml de THF y 14,6 g (224 mmol) de polvo de cinc. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de la reacción se filtra y los solventes orgánicos se eliminan. El residuo se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del solvente el residuo se purifica mediante cromatografía para dar 0,73 g (7,9 %) del producto deseado. debido a este bajo rendimiento las tortas de filtrado de cinc y Na₂SO₄ se extraen con metanol para dar 2,3 g de material de partida.

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,50 (s, 1H), 7,50-7,61 (m, 1H), 7,28-7,48 (m, 3H), 2,50 (s, 3H).

Paso 4: 4-[6-(3-fluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-benzaldehído

A una mezcla de 0,73 g (2,8 mmol) de 5-cloro-6-(3-fluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 458,3 mg (3,1 mmol) de ácido 4-formilfenilborónico en 14 ml de 1,2-dimetoxietano se agregan 5,2 ml de una solución de carbonato de sodio (10 %) y 102 mg (0,13 mmol) de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). La mezcla resultante se calienta a 90 °C bajo una atmósfera de gas inerte durante una noche. La mezcla de la reacción se diluye con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del solvente el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) para dar 0,85 g (87,3 %) del aldehído deseado.

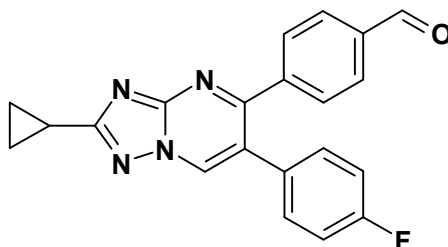
Ejemplo de Intermediario 4.0: 4-(2-ciclopropil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído

Este compuesto se preparó de una manera acorde a 4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído usando 5-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-amina en el primer paso.

MS (M+1): 341

5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,96 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,30-7,34 (m, 3H), 7,21-7,27 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 0,99-1,13 (m, 4H)

Ejemplo de Intermediario 4.1: 2-ciclopropil-4-[6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-benzaldehído



Paso 1: 2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

10 Se agitan 10,2 g (81,9 mmol) de 5-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-ilamina, 25 g (98,3 mmol) de (4-fluorofenil)malonato de dietilo y 32,2 ml (135,2 mmol) de tributilamina a 180 °C durante 18 horas. La solución se diluye con 120 ml de solución de NaOH 2 N y 120 ml de agua y la mezcla resultante se extrae tres veces con éter metílico *tert*-butílico. Estos extractos orgánicos se descartan. La fase acuosa se acidifica a pH 1 con HCl 2 N. El precipitado se recoge mediante filtración, se lava con exceso de agua y se seca. Este material (13,5 g = 57,6 %) se usa sin purificación adicional.

15 MS (Cl, M+1): 287

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7,35-7,52 (m, 2H), 6,98-7,18 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 1H), 0,90-1,18 (m, 4H).

Paso 2: 5,7-dicloro-2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

20 Se agitan 13,5 g (47,2 mmol) de 2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol, 53,5 ml (574,3 mmol) de POCl_3 y 9,6 ml (74,5 mmol) de N,N-dimetilanilina a 100 °C durante 21 horas. Se agregan 26,7 ml de POCl_3 y 4,8 ml de N,N-dimetilanilina adicionales y la mezcla de la reacción se calienta (100 °C) durante otras 18 horas. La mezcla se vierte lentamente y cuidadosamente (fuerte desarrollo de calor) sobre una gran cantidad de agua helada. Después de la agitación enérgica durante una hora el precipitado se recoge mediante filtración. El material precipitado adicional se recoge y se seca también. Los precipitados combinados dan 7,81 g = 50,7 % del producto.

25 MS (Cl, M+1): 323

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7,32-7,58 (m, 4H), 2,18-2,30 (m, 1H), 0,95-1,20 (m, 4H).

Paso 3: 5-cloro-2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

30 Se colocan 7,78 g (24,1 mmol) de 5,7-dicloro-2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina en 612 ml de etanol, 435 ml de agua y 234 ml de THF. Después de la adición de 6,1 g (114 mmol) de NH_4Cl , se agregan 10,1 g (154 mmol) de polvo de cinc y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La agitación se continúa durante una noche. La mezcla de la reacción se filtra mediante un filtro de microfibras de vidrio y el filtro se lava con exceso de metanol. La suspensión de cinc se agita dos veces con acetato de etilo/ metanol (250 ml cada una) y los filtrados orgánicos combinados se evaporan. El residuo se extrae con acetato de etilo (1 l). La fase orgánica se lava dos veces con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . Después de la evaporación del solvente, el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes diclorometano/ metanol) para dar 0,76 g (10,4 %) del producto deseado. Adicionalmente se obtienen 3,57 g los cuales son una mezcla del producto deseado y el derivado bis descloro (relación 6:4).

35 MS (Cl, M+1): 289

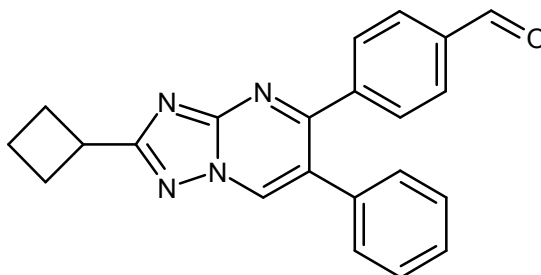
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) del producto puro: 9,40 (s, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,29-7,42 (m, 2H), 2,10-2,28 (m, 1H), 0,92-1,18 (m, 4H).

40 **Paso 4: 2-ciclopropil-4-[6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-benzaldehído**

45 A una mezcla de 3,57 g de la 5-cloro-2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (60 % pura) descrita en el paso 3 y 1,22 g (8,1 mmol) de ácido 4-formilfenilborónico en 25 ml de 1,2-dimetoxietano se agregan 273 mg (0,33 mmol) de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y 14,5 ml de una solución de carbonato de sodio (10 %). La mezcla resultante se calentó a 90 °C bajo una atmósfera de gas inerte durante 20 h. La mezcla de la reacción se diluye con 100 ml de agua y 250 ml de diclorometano. Después de la agitación enérgica durante una hora, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio. El solvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol) para dar 1,68 g (31,6 %) del aldehído deseado contaminado con 2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina. A pesar de la impureza el aldehído se

usa en la siguiente reacción.

Ejemplo de Intermediario 5.0: 4-(2-ciclobutil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído

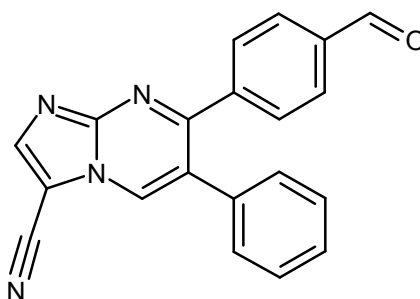


5 Este compuesto se preparó de una manera acorde a 4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído usando 5-ciclobutil-1,2,4-triazol-3-amina en el primer paso.

MS (M+1): 355

1H RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,97 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,31-7,33 (m, 3H), 7,22-7,25 (m, 2H), 3,77 (qn, 1H), 2,35-2,42 (m, 4H), 1,90-2,12 (m, 2H)

Ejemplo de Intermediario 6.0: 7-(4-formilfenil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo



10

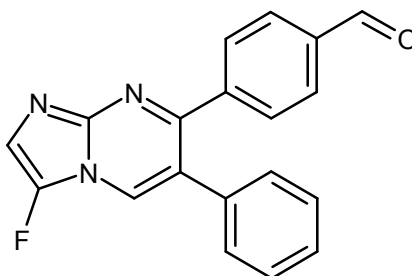
Se suspendieron 350 mg de 4-(3-bromo-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído, 5,6 mg de Zn, 63,7 mg de Zn(CN)₂ y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano aducto en dimetilacetamida y la mezcla se calentó durante 45 min bajo irradiación de microondas a 160 °C. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla con agua y diclorometano, extrayendo la capa acuosa dos veces y secando las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. El compuesto se aisló mediante evaporación del solvente y cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol).

15

MS (M+1): 325

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10,0 ppm (s,1H), 9,1 ppm (s,1H), 8,7 ppm (s,1H);

Ejemplo de Intermediario 7.0: 4-(3-fluoro-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído



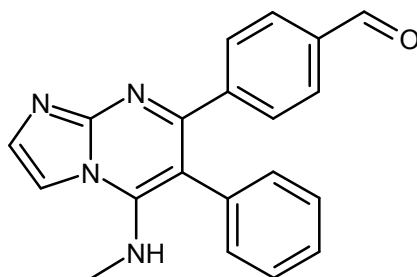
20

Se disolvieron 500 mg de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído y 880 mg de bistetrafluoroborato de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano en 25 ml de cloroformo y se calentó bajo irradiación de microondas a 120 °C. Después de 45 min y 4 h se agregaron porciones adicionales de 200 mg de bistetrafluoroborato de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano y el calentamiento se continuó a 120 °C. La reacción se procesó después de 5 h diluyendo con agua y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo).

25

MS (M+1): 318

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 8,9 ppm (s,1H); 7,6 ppm (d, 1H);

Ejemplo de Intermediario 8.0: 4-(5-metilamino-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído**Paso 1: 7-cloro-N-metil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-5-amina**

5 Se disolvieron 850 mg de 5,7-dicloro-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina (preparada como se describe en el ejemplo 1) en 18 ml de una solución 8 M de MeNH₂ en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El producto precipitó después de la dilución con agua y enfriamiento a 0 °C. El material sólido se recogió mediante filtración y se lavó dos veces con agua para dar el material deseado.

MS (M+1): 259

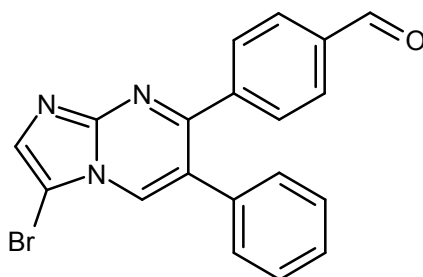
Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 8,0 ppm (d, 1H); 2,3 ppm (d, 3H)

10 Paso 2: 4-[5-(metilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]benzaldehído

A una mezcla de 550 mg del producto de Paso 1 y 350 mg de ácido 4-formilfenilborónico en 10 ml de 1,2-dimetoxietano, se agregaron 55 mg de tetrakis (trifenilfosfin) paladio(0) y 4 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p y la mezcla resultante se calentó mediante microondas durante 2 h. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de la reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo de la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se suspendió en acetato de etilo y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto se recogió mediante filtración y se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 329

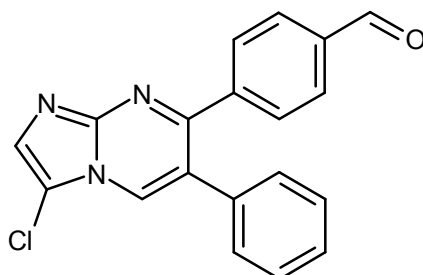
Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 9,9 ppm (s, 1H), 2,4 ppm (d, 3H)

20 Ejemplo de Intermediario 9.0: 4-(3-bromo-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído

Se sometieron a reflujo 1,5 g de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído y 0,9 g de NBS en 30 ml de cloroformo durante 1 h. El solvente se eliminó mediante destilación y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano / metanol).

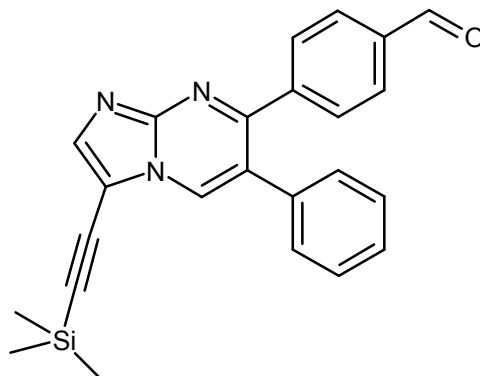
25 MS (M+1): 378/380

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10 ppm (s, 1H), 9,7 ppm (s, 1H); 8,0 (s, 1H)

Ejemplo de Intermediario 10.0: 4-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído

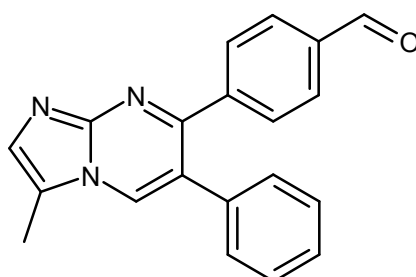
El compuesto se sintetizó de una manera acorde a 4-(3-bromo-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído usando NCS en lugar de NBS.

Ejemplo de Intermediario 11.0: 4-{6-fenil-3-[(trimetilsilil)etnil]imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il}benzaldehído



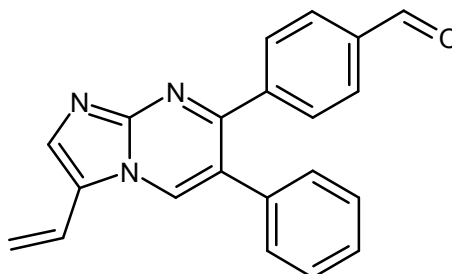
- 5 Se suspendieron 400 mg de 4-(3-bromo-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído, 820 mg de trimetil[(tributilestanil)etnil]silano y 60 mg de Pd(PPh₃)₄ en 8 ml de tolueno bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó (microondas) a 130 °C durante 1 h. El solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano / metanol)
MS (M+1): 396
- 10 Señales de 1H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) características: 10 ppm (s, 1H), 8,7 ppm (s, 1H); 8,2 ppm (s, 1H); 0,3 ppm (s, 9H)

Ejemplo de Intermediario 12.0: 4-(3-metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído

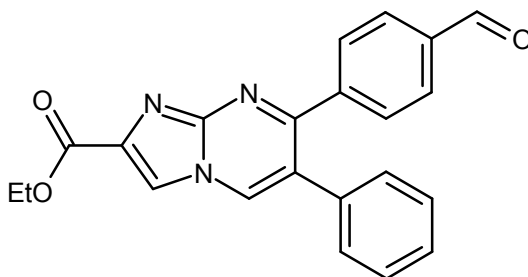


- 15 El compuesto se sintetizó de una manera acorde a 7-(4-formilfenil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo usando MeZnCl en lugar de Zn y ZnCN₂.

Ejemplo de Intermediario 13.0: 4-(6-fenil-3-vinilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído



- 20 Se suspendieron 500 mg de 4-(3-bromo-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído, 180 mg de K₂CO₃, 215 mg de Et₄NCl, 25 mg de PdCl₂(PPh₃)₂ y 620 mg de tributil(vinil)estano en 10 ml de THF. La mezcla se calentó a 110 °C durante 45 min. Esta mezcla se procesó diluyendo con agua y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / diclorometano).
MS (M+1): 326
- 25 Señales de 1H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,1 ppm (s, 1H); 8,2 ppm (s, 1H), 6,0 ppm (d, 1H) 5,4 ppm (d, 1H),

Ejemplo de Intermediario 14.0: 7-(4-formilfenil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo**Paso 1: 1-[4-(dimetoximetil)fenil]-2-feniletanol**

5 Una mezcla de 2,4 g de limaduras de Mg (0,1 mol) y 2 ml de 1-bromo-4-(dimetoximetil)benceno (0,012 mol) en THF (10 ml) se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que la reacción comenzó. Subsiguientemente se agregaron 14,71 ml más de 1-bromo-4-(dimetoximetil)benceno (0,088 mol) disuelto en 30 ml de THF lentamente y la reacción se mantuvo a reflujo durante 1 h y se mezcló para completar la formación del agente de Grignard. Se agregó una solución de 11,70 ml de fenilacetaldehído (0,1 mol) en 100 ml de THF a 0 °C y la reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h al completarse la adición. La mezcla se procesó vertiéndola en NH₄Cl acuoso saturado y extrayendo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. El producto oleoso marrón-negro se usó para el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: 1-[4-(dimetoximetil)fenil]-2-feniletanona

15 Se agregaron 29,16 g (0,183 mol) de complejo trióxido de azufre piridina en porciones a una solución de 33 g de 1-[4-(dimetoximetil)fenil]-2-feniletanol en diclorometano (540 ml), DMSO (140 ml) y trietilamina (25,5 ml) a 10 °C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se agregó agua y la fase orgánica se separó, se lavó con HCl 1 mol/l, 3 veces con solución de tiosulfato de sodio al 5 % p/p y solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-Hexano/EtOAc) para dar el producto deseado.

20 MS (M+1): 271
Señales de 1H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) características: 8,1 ppm (d, 2H); 7,6 ppm (d, 2H); 5,4 ppm (s, 1H), 4,3 ppm (s, 2H)

Paso 3: 1-[4-(dimetoximetil)fenil]-3-(dimetilamino)-2-fenilprop-2-en-1-ona

25 Se agitaron 5 g de 1-[4-(dimetoximetil)fenil]-2-feniletanona y 4,43 g de N,N-dimetilformamida dimetilacetal durante 18 h a 100 °C en DMF. El solvente se eliminó y el producto en bruto se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 326.

Paso 4: 4-[4-(dimetoximetil)fenil]-5-fenilpirimidin-2-amina

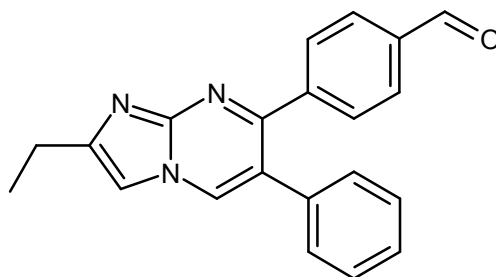
30 Se disolvieron 5 g del producto de Paso 3 y 3 g de clorhidrato de guanidina en 100 ml de metanol y se agregaron 2,7 g de NaOMe. La mezcla se calentó a reflujo durante 17 h. El producto se precipitó al cabo de la dilución de la mezcla con agua y se recogió mediante filtración y se lavó dos veces con agua.

MS (M+1): 322

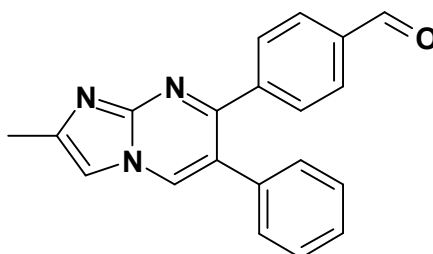
Paso 5: 7-(4-formilfenil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo

35 Se suspendieron 200 mg del producto de paso 2 en 5 ml de EtOH y se agregaron 183 mg de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo y la solución se agitó bajo reflujo durante 5 h. El solvente se evaporó, el residuo se suspendió en una mezcla de agua e isopropanol, se agitó durante 24 h y finalmente se recogió mediante filtración.

MS (M+1): 372

Ejemplo de Intermediario 15.0: 4-(2-etil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído

Este compuesto se preparó de una manera acorde a 7-(4-formilfenil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo usando 1-bromobutan-2-ona en lugar de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo en el paso 5.

5 Ejemplo de Intermediario 15.1: 4-(2-metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído**Paso 1: 2-metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-5,7-diol**

Se disuelven 18 g (135 mmol) de 5-Metil-1H-imidazol-2-ilamina en 155 ml de DMF y se agregan 31,8 g (135 mmol) de fenilmalonato de dietilo. Después de la adición por goteo de 61,5 g (404 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno la mezcla de la reacción se agita a 100 °C durante 16 h. Se eliminó el DMF y el residuo oleoso marrón oscuro se trata con 150 ml de agua (disolución completa). Se agrega HCl 2M (250 ml) a temperatura ambiente hasta alcanzar un pH de 1. Después de agitar durante 1 h con enfriamiento en baño de hielo los cristales formados se recogen mediante filtración para dar el producto (10,2 g = 31 %), el cual se usa sin purificación adicional.

MS (Cl, M+1): 242

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 12,25 (ancho, 1H), 10,97 (ancho, 1H), 7,33-7,48 (m, 2H), 7,18-7,30 (m, 3H), 7,05-7,18 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

Paso 2: 5,7-dicloro-2-metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidina

Se disuelven 10,2 g (42,3 mmol) de 2-Metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-5,7-diol en 48 ml (515 mmol) de POCl₃ y 8,6 ml (67,6 mmol) de N,N-dimetilanilina. La mezcla se calienta a 100 °C durante 16 h. Debido a la presencia de material de partida se agregan 18,4 ml de POCl₃ y 1,5 ml de N,N-dimetilanilina adicionales. El calentamiento se continúa durante dos días. El POCl₃ se evapora y el residuo oleoso se trata con agua helada (precaución: se necesita agitación y enfriamiento debido al fuerte desarrollo de calor). Se forma un precipitado. Después de la adición de 30 ml de diclorometano el precipitado se recoge mediante filtración y se lava con diclorometano/ agua. El precipitado en bruto se agita con NaOH 2 N (200 ml) durante una hora y se recoge mediante filtración, se lava con agua y se seca. Se obtienen 10,54 g (89,6 %) del producto deseado.

MS (Cl, M+1): 278

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 7,82 (s, 1H), 7,38-7,58 (m, 5H), 2,40 (s, 3H).

Paso 3: 7-cloro-2- metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidina

Se disuelven 8,3 g (30 mmol) de 5,7-dicloro-2-metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidina en 14,5 ml de metanol y 85 ml de THF. Después de la adición de 3,4 ml de ácido acético se agregan 5,8 g (45 mmol) de par cinc/cobre en porciones y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas y media. La mezcla de la reacción se filtra mediante un filtro de microfibra de vidrio y se lavó con exceso de metanol. El solvente se elimina y el residuo se disuelve nuevamente en acetato de etilo. Después de lavar dos veces con salmuera y secar sobre Na₂SO₄, el solvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) para dar solo 260 mg del compuesto deseado. Se agrega NaOH 2N a la suspensión de cinc/cobre de la reacción hasta un pH de 8. Luego la suspensión se trata cuatro veces con 300 ml de acetato de etilo/ metanol (1 %) cada vez. La mezcla de solventes se decanta cada vez y los extractos se combinan. Después de la evaporación de los solventes se obtienen 3,1 g del producto deseado. La repetición de este proceso da 2,32 g adicionales de producto. Conjuntamente se obtiene 74,4 % del material deseado.

MS (Cl, M+1): 244

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 8,99 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40-7,58 (m, 5H), 2,35 (s, 3H).

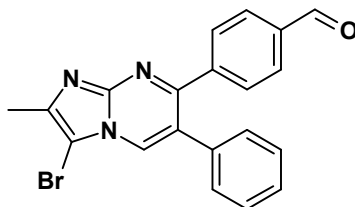
Paso 4: 4-(2-metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído

5 Se coloca 2,3 g (9,4 mmol) de 7-Cloro-2-metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidina en 32 ml de dimetoxietano (no completamente disuelto). Se agregan 18,5 ml de solución de Na₂CO₃ (10 %) y 1,56 g (10,4 mmol) de ácido 4-formilfenilborónico. Después de la adición de 0,35 g (0,43 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio(II) la mezcla de la reacción se purga 3x con argón y se calienta a 90 °C. Después de agitar durante 18 h a 90 °C tiene lugar la disolución completa. La mezcla de la reacción se enfría y se trata con 100 ml de agua y 150 ml de diclorometano. Después de la agitación enérgica a temperatura ambiente durante una hora la fase orgánica se separa, se lava dos veces con agua (100 ml cada vez) y se seca (Na₂SO₄). Después de la eliminación del solvente el producto en bruto se purifica mediante cromatografía (Isolute, diclorometano/ metanol). Se obtienen 1,82 g (61,5 %)

10 MS (Cl, M+1): 314

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,98 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,75-7,82 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,18-7,28 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo de Intermediario 15.2: 4-(3-bromo-2-metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído

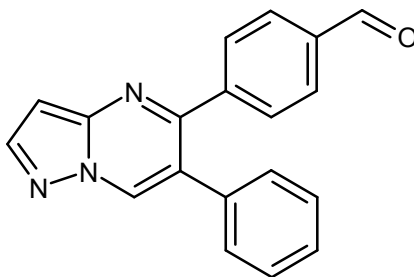


20 Se disuelven 0,2 g (0,64 mmol) de 4-(2-Metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído, descrito en el Ejemplo de Intermediario 15.1, en 2,8 ml de cloroformo y se trata con 170 mg (0,96 mmol) de N-bromosuccinimida. La mezcla se calienta durante 2,5 horas a reflujo. El solvente se elimina y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano/ metanol). Se obtienen 198,4 mg (75,3 %) del compuesto deseado.

MS (Cl, M+1): 392

25 ¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 9,97 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,75-7,86 (m, 2H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,21-7,39 (m, 5H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo de Intermediario 16.0: 4-(6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído



Paso 1: 6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

30 Una solución de 9 g de 3-amino pirazol y 25,6 g de fenilmalonato de dietilo en N,N-dibutilbutan-1-amina se agitó a 185 °C durante una noche. La mezcla de la reacción consistía en dos capas después de enfriar a temperatura ambiente. La capa superior se retiró y la capa inferior se diluyó con diclorometano y metanol. La solución resultante se concentró y se extrajo con una mezcla de éter dietílico y solución de NaOH al 10 % p/p. La capa orgánica se descartó y la capa acuosa se acidificó con HCl concentrado. El producto precipitado se recogió mediante filtración.

35 MS (M+1): 228

Señales de 1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) características: 7,9 ppm (d, 1H),

Paso 2: 5,7-dicloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

40 Se suspendieron 3 g de 6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 6 ml de POCl₃ y la mezcla se agitó durante 20 h a 100 °C durante 2 h. El solvente se eliminó, el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano, agua y hielo, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía de

columna sobre gel de sílice (diclorometano / metanol).

MS (M+1): 264

Señales de 1H RMN (d6-DMSO, 300 MHz) características: 8,4 ppm (d, 1H), 6,9 ppm (d, 1H),

Paso 3: 5-cloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

- 5 Una mezcla de 1 g de 5,7-dicloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina, 0,5 ml ácido acético glacial, 1 ml de metanol, 6 ml de THF y 730 mg de par Zn/Cu se agitaron durante 3 h a 50 °C. La mezcla se filtró a través de celite, se evaporó hasta secar y el residuo se purificó sobre gel de sílice (hexanos / acetato de etilo) para dar 550 mg de una mezcla 1:1 del producto deseado y el material de partida, la cual se usó sin purificación adicional.
MS (M+1): 230

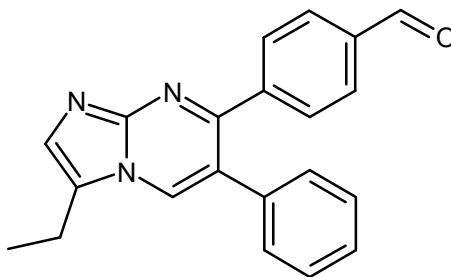
10 **Paso 4:** 4-(6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

- A una mezcla de 300 mg de la mezcla del paso 3 y 360 mg de ácido 4-formilfenilborónico en 9 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 1,8 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p y 36 mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de gas inerte durante 18 h. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de la reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo de la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol). El producto se cristalizó a partir de acetato de etilo.

MS (M+1): 300

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10 ppm (s, 1H), 9,2 ppm (s, 1H); 8,3 ppm (m, 1H)

20 **Ejemplo de Intermediario 17.0:** 4-(3-etil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído

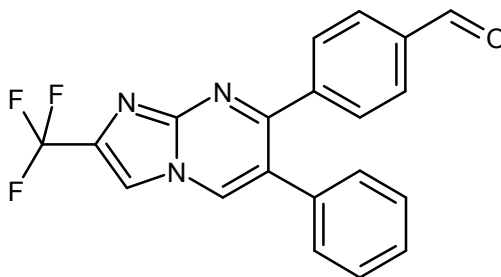


- Se disolvieron 100 mg de 4-(6-fenil-3-vinilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído (preparado como se describe bajo Ejemplo de Intermediario 13) en una mezcla de 5 ml de THF y 5 ml de EtOH. Se agregaron 10 mg de Pd/C al 10 % y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite, el solvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol).

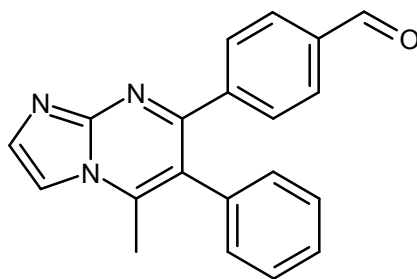
MS (M+1): 328

Señales de 1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) características: 10,0 ppm (s, 1H); 8,8 ppm (s, 1H); 7,7 ppm (s, 1H); 3,0 ppm (qu, 2H); 1,3 ppm (t, 3H)

Ejemplo de Intermediario 18.0: 4-(6-Fenil-2-trifluorometil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído



- 30 Este compuesto se preparó de una manera acorde a 7-(4-formilfenil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo usando 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona en lugar de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo en el paso 5.

Ejemplo de Intermediario 19.0: 4-(5-metil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído**Paso 1: 5-metil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-ol**

5 Una solución de 3,8 g de 1*H*-imidazol-2-ilamina y 6 g de 3-oxo-2-fenilbutanoato de etilo se suspendió en una mezcla de 32 ml de DMF y 32 ml de *N,N*-dibutilbutan-1-amina y se calentó mediante irradiación de microondas a 180 °C durante 10 h. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y diclorometano, las fases se separaron, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, diclorometano / metanol).

10 MS (M+1): 226

Señales de 1H RMN (d₆-DMSO, 400 MHz) características: 7,1 ppm (d, 1H); 2,3 ppm (s, 3H)

Paso 2: 7-cloro-5-metil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

15 Se calentaron 250 mg del producto de Paso 1 y 10 ml de POCl₃ a 100 °C durante 1 h. El exceso de POCl₃ se retiró mediante destilación y el residuo se trató con hielo y se diluyó con diclorometano. Las fases se separaron, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto.

MS (M+1): 244

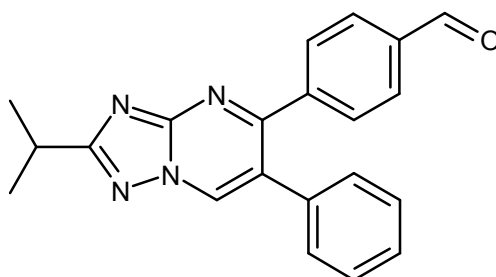
Señales de 1H RMN (d₆-DMSO, 300 MHz) características: 8,4 ppm (d, 1H); 8,3 ppm (d, 1H); 2,6 ppm (s, 3H)

Paso 3: 4-(5-metil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído

20 A una mezcla de 220 mg del producto obtenido en el paso 2 y 131 mg de ácido 4-formilfenilborónico en 10 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 25 mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano aducto y 7 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p y la mezcla resultante se calentó a 120 °C mediante irradiación de microondas bajo una atmósfera de gas inerte durante 1 h. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de la reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo de la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol).

25 MS (M+1): 314

Señales de 1H RMN (d₆-DMSO, 300 MHz) características: 10,0 ppm (s, 1H); 8,1 ppm (d, 1H); 7,8 ppm (d, 2H); 7,5 ppm (d, 2H); 2,6 ppm (s, 3H)

30 Ejemplo de Intermediario 20.0: 4-(2-Isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído**Paso 1: 2-Isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol**

35 Una solución de 5,00 g de 3-amino-5-isopropil-1,2,4-triazol y 11,24 g de fenilmalonato de dietilo en 18 ml de *N,N*-dibutilbutan-1-amina se agitó a 185 °C durante una noche. La solución se diluyó con solución de NaOH al 20 % p/p, la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La capa acuosa se lavó con éter dietílico, se acidificó a 0 °C con HCl concentrado hasta completarse la precipitación del producto. El precipitado se recogió mediante filtración para dar el producto, el cual se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 271

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 3,1 (s, 1H); 1,3 (d, 6H)

Paso 2: 5,7-Dicloro-2-isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

5 Se suspendieron 6,1 g de 2-isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 13 ml de POCl₃. Se agregaron 4,20 g de N,N-dimetilanilina y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. El solvente se eliminó y el residuo se trató con hielo y agua hasta la precipitación del producto. El precipitado se recogió mediante filtración para dar el producto, el cual se usó sin purificación adicional

MS (M+1): 307

Señales de 1H RMN (200 MHz, d6-DMSO) características: 7,6 ppm (m, 3H); 7,4 ppm (m, 2H); 1,4 ppm (d, 6H)

10 **Paso 3:** 5-Cloro-2-isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se disolvieron 6,00 g de 5,7-dicloro-2-isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina en 360 ml de diclorometano. Se agregaron 360 ml de salmuera, 120 ml de solución de amoníaco al 25 % p/p y 6,00 g de polvo de cinc y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto en bruto contenía 5,7-dicloro-2-isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina. El producto en bruto se disolvió nuevamente en diclorometano: se agregaron 360 ml de salmuera, 120 ml de solución de amoníaco al 25 % p/p y 6,00 g de polvo de cinc y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 273

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 9,5 ppm (s, 1H); 1,4 ppm (d, 6H)

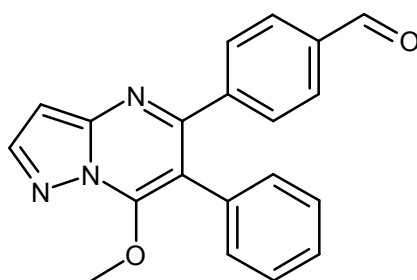
Paso 4: 4-(2-Isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

25 A una mezcla de 5,30 g de 5-cloro-2-isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 3,80 g de ácido 4-formilfenilborónico en 160 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 33 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p y 0,71 g de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C bajo una atmósfera de gas inerte durante 18 h. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de la reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo de la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el solvente se evaporó y el residuo se suspendió en acetato de etilo. El sólido insoluble se filtró y el material filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo) para dar el producto.

MS (M+1): 343

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10 ppm (s, 1H); 9,5 ppm (s, 1H); 1,4 ppm (d, 6H)

35 **Ejemplo de Intermediario 21.0:** 4-(7-metoxi-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído



Paso 1: 5-Cloro-7-metoxi-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

40 Se disolvió 1,00 g de 5,7-dicloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (preparada como se ha descrito anteriormente) en 20 ml de metanol y 20 ml de diclorometano. Se agregaron 1,2 g de metilato de sodio a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se diluyó con agua y diclorometano. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 260

Señales de 1H RMN (d6-DMSO, 400 MHz) características: 8,3 ppm (d, 1H); 6,7 ppm (d, 1H); 4,1 ppm (s, 3H)

45 **Paso 2:** 4-(7-Metoxi-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

A una solución de 1,00 g de 5-cloro-7-metoxi-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina y 0,69 g de ácido 4-formilfenilborónico

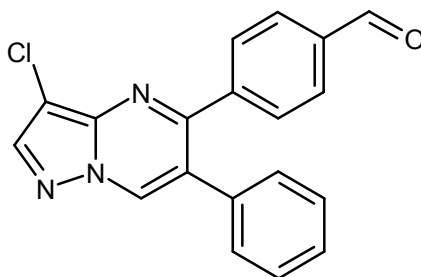
en 20 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 7,3 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p y 0,14 g de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). La mezcla se calentó durante 45 min bajo irradiación de microondas a 120 °C. Esta mezcla se procesó diluyendo con agua y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (metanol / diclorometano).

5

MS (M+1): 330

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 8,3 ppm (d, 1H); 6,7 ppm (d, 1H)

Ejemplo de Intermediario 22.0: 4-(3-Cloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

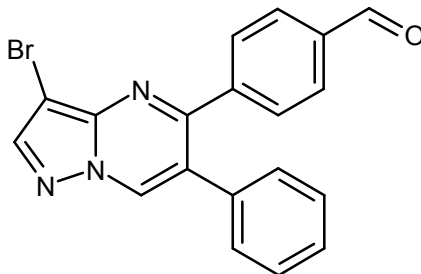


10 Se sometieron a reflujo 0,4 g de 6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído (preparado como se ha descrito anteriormente) y 0,19 g de N-clorosuccinimida en 10 ml de cloroformo durante 5d. El solvente se eliminó mediante destilación y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo).

MS (M+1): 334

15 Señales de 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,3 ppm (s, 1H); 8,5 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H)

Ejemplo de Intermediario 23.0: 4-(3-Bromo-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

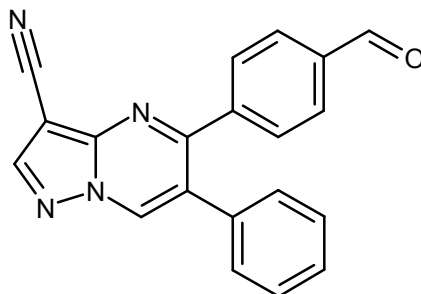


20 Se sometió a reflujo 1,0 g de 6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído (preparado como se ha descrito anteriormente) y 0,65 g de N-bromosuccinimida en 30 ml de Cloroformo durante 5 h. Esta mezcla se procesó diluyendo con agua y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, el cual se suspendió en acetato de etilo / éter de petróleo. El producto sólido deseado se aisló mediante filtración.

MS (M+1): 378 / 380

25 Señales de 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,3 ppm (s, 1H); 8,5 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H)

Ejemplo de Intermediario 24.0: 5-(4-Formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



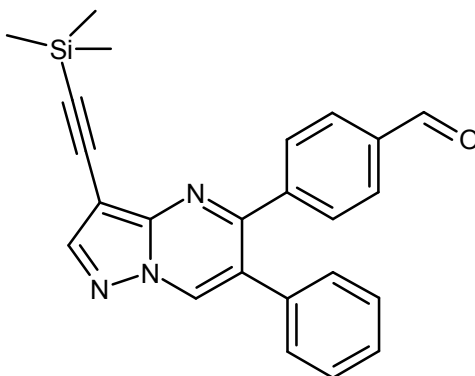
Se suspendieron 400 mg de 4-(3-bromo-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído (preparado como se ha descrito anteriormente), 7,0 mg de polvo de cinc, 75,0 mg de $Zn(CN)_2$ y 39,0 mg de dicloruro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano aducto en 10 ml de dimetilacetamida y la mezcla se calentó durante 45 min bajo irradiación de microondas a 160 °C. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla con

5 agua y diclorometano, extrayendo la capa acuosa dos veces y secando las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 . El compuesto se aisló mediante evaporación del solvente y cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ acetato de etilo).

MS (M+1): 325

10 Señales de 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,5 ppm (s, 1H); 8,9 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H)

Ejemplo de Intermediario 25.0: 4-{6-Fenil-3-[(trimetilsilil)etnil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}benzaldehído

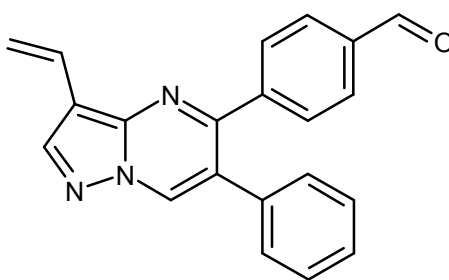


Se suspendieron 400 mg de 4-(3-bromo-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído (preparado como se ha descrito anteriormente), 820 mg de trimetil[(tributilestanil)etnil]silano y 60 mg de $Pd(PPh_3)_4$ en 8 ml de tolueno bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó (irradiación de microondas) a 130 °C durante 1 h. Esta mezcla se procesó diluyendo con agua y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / diclorometano).

15 MS (M+1): 396 y 428 [MH^+ + 32 (MeOH)]

20 Señales de 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,3 ppm (s, 1H); 8,5 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H); 0,3 ppm (s, 9H)

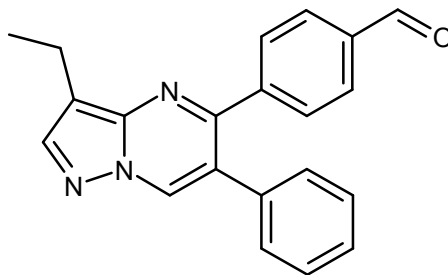
Ejemplo de Intermediario 26.0: 4-(6-Fenil-3-vinilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído



Se suspendieron 400 mg de 4-(3-bromo-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído (preparado como se ha descrito anteriormente), 504 mg de tributil(vinil)estano, 176 mg de cloruro de tetraetilamonio, 147 mg de K_2CO_3 y 19 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ en 10 ml de THF bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó (irradiación de microondas) a 110 °C durante 45 min. Esta mezcla se procesó diluyendo con agua y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / diclorometano).

25 MS (M+1): 326

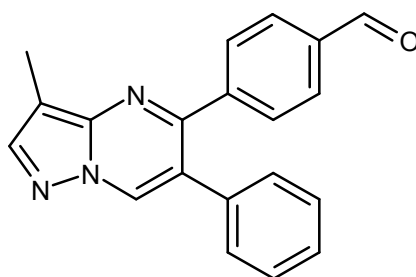
30 Señales de 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,2 ppm (s, 1H); 8,5 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H); 6,9 ppm (q, 1H); 6,1 ppm (d, 1H), 5,3 ppm (d, 1H)

Ejemplo de Intermediario 27.0: 4-(3-Etil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

Se disolvieron 275 mg de 4-(6-fenil-3-vinilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído en 10 ml de THF y 10 ml de etanol. Se agregó Pd/C (10 % p/p) y se agitó bajo una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se filtró a través de Celite. El material filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ acetato de etilo) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 328

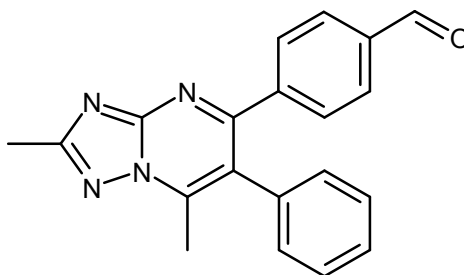
Señales de 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,1 ppm (s, 1H); 8,2 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H); 2,8 ppm (q, 2H); 1,3 ppm (t, 3H)

10 Ejemplo de Intermediario 28.0: 4-(3-Metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

A una mezcla de 0,50 g de 4-(3-bromo-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído (preparado como se describe bajo Ejemplo de Intermediario 23) y 0,12 g de ácido metilborónico en 17 ml de tolueno se agregaron 0,83 g de fosfato de potasio tribásico, 0,029 g de acetato de paladio y 0,11 g de S-PHOS. La mezcla de reacción se calentó durante 1 h bajo irradiación de microondas a 120 °C. Esta mezcla se procesó diluyendo con agua y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / diclorometano).

MS (M+1): 314

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,1 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H); 2,4 ppm (s, 3H)

Ejemplo de Intermediario 29.0: 4-(2,7-Dimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído**Paso 1: 2,7-Dimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol**

Una solución de 1,5 g de 3-amino-5-metiltriazol y 3,3 g de 3-oxo-2-fenilbutanoato de etilo se disolvió en una mezcla de 21 ml de DMF y 21 ml de N,N-dibutilbutan-1-amina y se calentó mediante irradiación de microondas a 180 °C durante 6 h. La mezcla de la reacción formó dos fases. La fase de DMF se separó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano / metanol).

MS (M+1): 241

Señales de 1H RMN (d6-DMSO, 300 MHz) características: 13,0 ppm (m, 1H); 2,3 ppm (m, 6H)

Paso 2: 5-Cloro-2,7-dimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se suspendieron 1,34 g del producto de Paso 1 en 20 ml de POCl₃. Se agregó 1,06 ml de N,N-dimetilanilina y la mezcla se calentó a 100 °C durante 45 min. El exceso de POCl₃ se retiró mediante destilación y el residuo se trató con hielo. El producto deseado precipitó y se recogió mediante filtración.

5 MS (M+1): 259

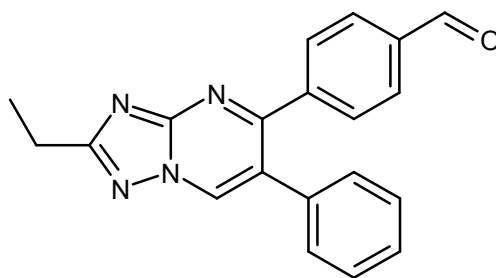
Señales de 1H RMN (d6-DMSO, 300 MHz) características: 7,6 ppm (m, 3H); 7,4 ppm (m, 2H); 2,6 ppm (s, 3H); 2,6 ppm (s, 3H)

Paso 3: 4-(2,7-Dimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

10 A una mezcla de 1,25 g de 5-cloro-2,7-dimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 0,87 g de ácido 4-formilfenilborónico en 25 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 0,18 g de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano aducto y 9,30 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p. La mezcla resultante se calentó a 110 °C mediante irradiación de microondas bajo una atmósfera de gas inerte durante 45 min. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de la reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo de la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol). El producto deseado se suspendió en acetato de etilo / éter de petróleo y se aisló mediante filtración.

15 MS (M+1): 329

Señales de 1H RMN (d6-DMSO, 300 MHz) características: 10,0 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 7,5 ppm (m, 2H); 2,6 ppm (s, 3H); 2,6 ppm (s, 3H)

20 Ejemplo de Intermediario 30.0: 4-(2-Etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído**Paso 1:** 2-Etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

25 Una solución de 5,00 g de 3-amino-5-etil-1,2,4-triazol y 15,00 g de fenilmalonato de dietilo en 18 ml de N,N-dibutilbutan-1-amina se agitó a 185 °C durante una noche. La solución se diluyó con Solución 5 N de NaOH, la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La capa acuosa se lavó con éter dietílico, se acidificó a 0 °C con HCl concentrado hasta completarse la precipitación del producto. El precipitado se recogió mediante filtración para dar el producto, el cual se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 257

30 Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 7,4 ppm (m, 2H); 7,3 ppm (m, 2H); 7,1 ppm (m, 1H); 2,8 ppm (q, 2H); 1,3 ppm (t, 3H)

Paso 2: 5,7-Dicloro-2-etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

35 Se suspendieron 5,7 g de 2-etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 12 ml de POCl₃. Se agregaron 4,30 ml de N,N-dimetilanilina y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 h. El solvente se eliminó, el residuo se trató con hielo y agua hasta la precipitación del producto. El precipitado se recogió mediante filtración para dar el producto, el cual se usó sin purificación adicional

MS (M+1): 293

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 2,9 ppm (q, 2H); 1,4 ppm (t, 3H)

Paso 3: 5-Cloro-2-etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

40 Se disolvieron 6,00 g de 5,7-dicloro-2-etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina en 180 ml de diclorometano. Se agregaron 180 ml de salmuera saturada, 120 ml de solución de amoníaco al 25 % p/p y 6,00 g de polvo de cinc y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El residuo contenía 2-etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina. Esta mezcla se usó sin purificación adicional para la siguiente reacción.

45 MS (M+1): 259

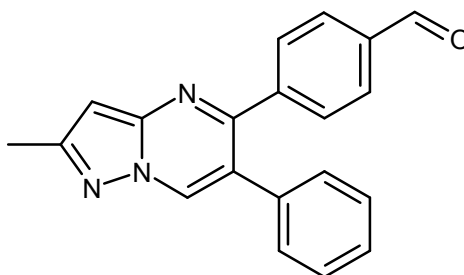
Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 9,5 ppm (s, 1H); 2,9 ppm (q, 2H); 1,4 ppm (t, 3H)

Paso 4: 4-(2-Etil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

A una mezcla de 3,90 g del producto en bruto obtenido en el paso 3 y 3,00 g de ácido 4-formilfenilborónico en 180 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 0,55 g de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y 25 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p. La mezcla resultante se calentó a 90 °C bajo una atmósfera de gas inerte durante 20 h. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de la reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo de la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el solvente se evaporó y el residuo se suspendió en acetato de etilo. El producto en bruto se aisló mediante filtración, el cual se purificó sobre gel de sílice (diclorometano / metanol).

MS (M+1): 329

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,5 ppm (s, 1H); 2,9 ppm (q, 2H); 1,4 ppm (t, 3H)

Ejemplo de Intermediario 31.0: 4-(2-Metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído**Paso 1:** 2-Metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

Una solución de 4,5 g de 5-amino-3-metilpirazol y 12,2 ml de fenilmalonato de dietilo en N,N-dibutilbutan-1-amina se agitó a 185 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de la reacción formó dos capas. La capa superior se retiró y la capa inferior se diluyó con diclorometano y metanol. La solución resultante se concentró y se extrajo con una mezcla de éter dietílico y solución de NaOH al 10 % p/p. La capa orgánica se descartó y la capa acuosa se acidificó con HCl concentrado. El producto precipitado se recogió mediante filtración.

MS (M-1): 240

Señales de 1H RMN (d6-DMSO, 300 MHz) características: 5,9 ppm (s, 1H); 2,3 ppm (s, 3H)

Paso 2: 5,7-Dicloro-2-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

Se suspendieron 6,1 g de 2-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 15 ml de POCl₃. Se agregaron 5,00 ml de N,N-dimetilanilina y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. El exceso de POCl₃ se retiró y el residuo se trató con hielo y agua hasta la precipitación del producto. El precipitado se recogió mediante filtración y se purificó sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo) para dar el producto deseado.

MS (M+1): 278

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 7,5 ppm (m, 5H); 6,7 ppm (s, 1H)

Paso 3: 5-Cloro-2-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

Se disolvieron 2,47 g de 5,7-dicloro-2-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina en 80 ml de diclorometano. Se agregaron 80 ml de salmuera, 40 ml de solución de amoníaco al 25 % p/p y 2,47 g de polvo de cinc y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 d. Se agregaron cuatro porciones adicionales de 4,2 equivalentes de polvo de cinc a lo largo de 4 días.

La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase de diclorometano combinada se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para dar el producto deseado.

MS (M+1): 244

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 9,1 ppm (s, 1H); 6,6 ppm (s, 1H); 2,4 ppm (s, 3H)

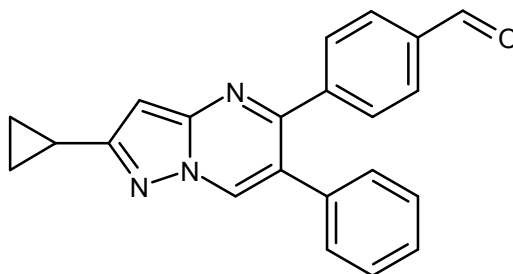
Paso 4: 4-(2-Metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

A una mezcla de 1,35 g de 5-cloro-2-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina y 1,04 g de ácido 4-formilfenilborónico en 20 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 10,8 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p y 120 mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). La mezcla resultante se calentó a 100 °C mediante irradiación de microondas bajo una atmósfera de gas inerte durante 75 min. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de la reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo de la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el producto deseado.

MS (M+1): 314

Señales de ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,1 ppm (s, 1H); 7,8 ppm (m, 2H); 7,5 ppm (m, 2H)

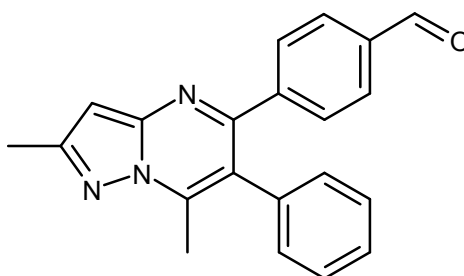
Ejemplo de Intermediario 32.0: 4-(2-Ciclopropil-6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído



5

Este compuesto se preparó de una manera acorde a 4-(2-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído usando 3-ciclopropil-1H-pirazol-5 amina en el primer paso.

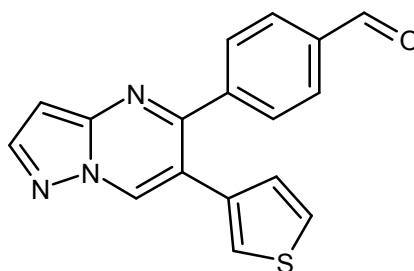
Ejemplo de Intermediario 33.0: 2,7-Dimetil-6-fenil-5-(4-[[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil]fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina



10

Este compuesto se preparó de una manera acorde a 4-(2,7-dimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído usando 3-amino-5-metilpirazol en el primer paso.

Ejemplo de Intermediario 34.0: 4-(6-Tiofen-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído



15 **Paso 1:** 5,7-Dicloro-6-tiofen-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina

A 3,80 g de 3-aminopirazol y 8,50 g de ácido 3-tienilmalónico se agregaron por goteo a lo largo de 2 minutos 106 ml de POCl₃ y se agitó a 90 °C durante 48 horas. La mezcla se vertió sobre hielo y se agitó durante 1 hora. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se disolvió en etanol caliente. El licor madre se agregó con hidróxido de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó.

20

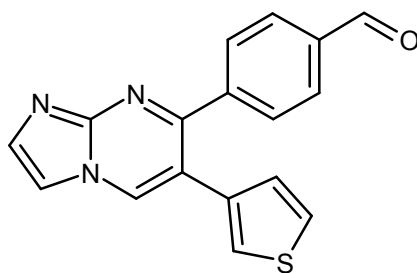
Paso 2: 5-Cloro-6-tiofen-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Se disolvieron 2,450 g de 5,7-dicloro-2-metil-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina en 79 ml de diclorometano. Se agregaron 79 ml de salmuera, 40 ml de solución de amoníaco al 25 % p/p y 2,54 g de polvo de cinc y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla de la reacción se filtró a través de arena y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase de diclorometano combinada se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para dar el producto deseado.

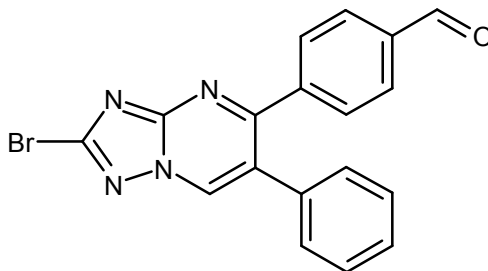
25

Paso 3: 4-(6-Tiofen-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído

A una mezcla de 276 mg de 5-cloro-6-tiofen-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidina y 228 mg ácido 4-formilfenilborónico en 13 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 1,8 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p y 48 mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). La mezcla resultante se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de gas inerte durante 7 h. Se agregó una porción adicional de 228 mg de ácido 4-formilfenilborónico y 48 mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de la reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo de la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El residuo sólido se agitó en éter dietílico, se filtró y se secó para dar el producto deseado.

10 Ejemplo de Intermediario 35.0: 4-(6-Tiofen-3-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído

Este compuesto se preparó de una manera acorde a 4-(6-tiofen-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído usando 2-aminoimidazol en el primer paso.

Ejemplo de Intermediario 36.0: 4-(2-Bromo-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

Paso 1: 2-Amino-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

Una solución de 9,0 g de 3,5-diamino-1,2,4-triazol y 22,4 ml de fenilmalonato de dietilo en N,N-dibutilbutan-1-amina se calentó bajo irradiación de microondas a 180 °C durante 8 h. La mezcla de la reacción formó dos capas después de enfriar a temperatura ambiente. La capa superior se retiró y el solvente de la capa inferior se evaporó. El residuo se trató con agua y se acidificó con HCl 5N. El producto precipitado se recogió mediante filtración y se secó. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 244

Paso 2: 5,7-Dicloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-amina

Se suspendieron 29 g de 2-amino-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 150 ml de POCl₃. Se agregaron 17,14 ml de N,N-dimetilanilina y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. El exceso de POCl₃ se retiró mediante evaporación y el residuo se trató con hielo y una mezcla de agua / etanol (9:1) hasta la precipitación del producto. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar el producto deseado.

MS (M+1): 280

Señales de 1H RMN (200 MHz, d6-DMSO) características: 7,6 ppm (m, 3H); 7,4 ppm (m, 2H)

30 Paso 3: 2,7-Dibromo-5-cloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se suspendieron 25,0 g de 5,7-dicloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-amina en 250 ml de ácido bromhídrico (48 % p/p). Se agregó una solución de 18,4 g de nitrito de sodio en 60 ml de agua por goteo durante 20 min. La mezcla resultante se calentó a 65 °C. Después de 1 y 2,5 h se agregaron porciones adicionales de 3,1 g de nitrito de sodio disuelto en 10 ml de agua. La mezcla de la reacción se diluyó con 500 ml de agua y 1 l de acetato de etilo después de 3 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Solución 1N de NaOH, con solución saturada de Na₂CO₃ y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El residuo sólido se agitó en etanol

durante 2 h. El producto en bruto se filtró, se secó y se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 389

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 7,6 ppm (m, 3H); 7,4 ppm (m, 2H)

Paso 4: 2-Bromo-5-cloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

- 5 Una mezcla de 29,4 g de 2,7-dibromo-5-cloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, 125 ml de metanol, 500 ml de THF, 12,9 ml de ácido acético glacial y 14,7 g de par Zn/Cu se agitaron a 45 °C. Después de 3 y 5 horas se agregaron porciones adicionales de 7,3 g de par Zn/Cu. La mezcla se filtró a través de celite y el material filtrado se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de Na₂CO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El residuo sólido se agitó en una mezcla de 2-propanol/etanol (3:1) durante 2 h. El producto en bruto se filtró y se secó y se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 355

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 9,6 ppm (s, 1H); 7,6 ppm (m, 1H)

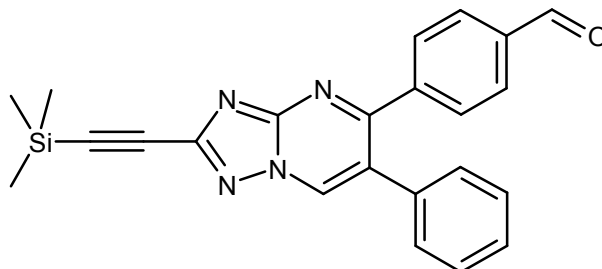
Paso5: 4-(2-Bromo-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído

- 15 A una mezcla de 1,0 g de 2-bromo-5-cloro-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 0,48 g de ácido 4-formilfenilborónico en 10 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 6,2 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p y 118 mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C mediante irradiación de microondas bajo una atmósfera de gas inerte durante 50 min. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de la reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo de la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo) para dar el producto deseado.

MS (M+1): 379 / 380

- 20 Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,6 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H)

Ejemplo de Intermediario 37.0: 4-{6-Fenil-2-[(trimetilsilil)etnil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il}benzaldehído

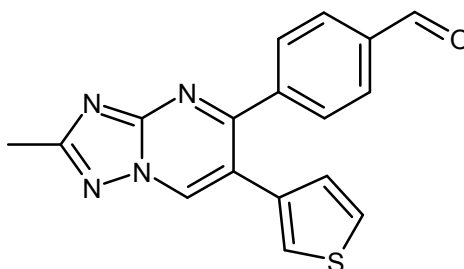


- 30 Se suspendieron 300 mg de 4-(2-bromo-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído (preparado como se ha descrito anteriormente), 613 mg de trimetil[(tributilestanil)etnil]silano y 46 mg de Pd(PPh₃)₄ en 12 ml de tolueno bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó (irradiación de microondas) a 120 °C durante 1 h. Esta mezcla se procesó diluyendo con agua y extrayendo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / diclorometano).

MS (M+1): 397

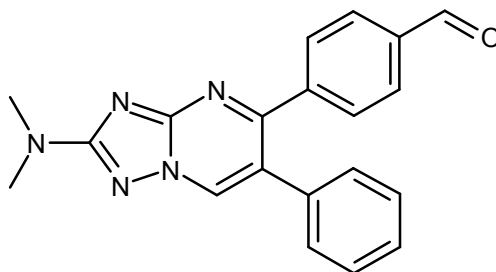
- 35 Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,5 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H); 0,3 ppm (s, 9H)

Ejemplo de Intermediario 38.0: 4-(2-metil-6-tiofen-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído



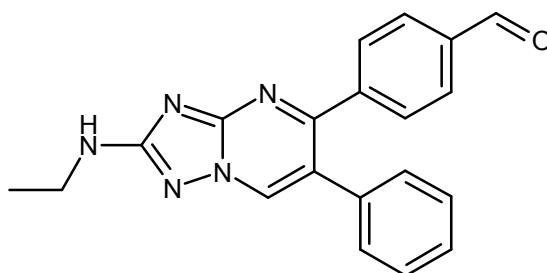
Este compuesto se preparó de una manera acorde a 4-(6-tiofen-3-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído usando 5-metil-1,2,4-triazol-3-amina en el primer paso.

Ejemplo de Intermediario 39.0: 4-(2-Dimetilamino-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído



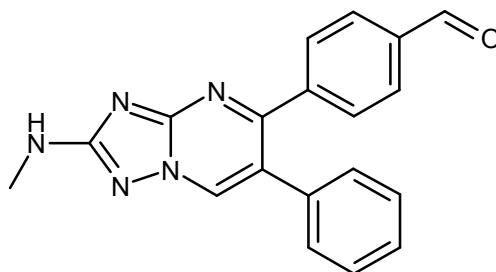
- 5 A 200 mg de 4-(2-bromo-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído (preparado como se ha descrito anteriormente) en 6 ml de DMF se agregaron 0,24 ml de una solución de dimetilamina (60 % en agua). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 2,5 horas. El solvente se eliminó y el residuo sólido se trató con acetato de etilo / éter de petróleo (1:1) y se agitó durante 2 horas. El producto deseado se filtró, se secó y se usó sin purificación adicional.
- 10 MS (M+1): 344

Ejemplo de Intermediario 39.1: 4-(2-etilamino-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído



- 15 A 90 mg de 4-(2-bromo-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído (preparado como se ha descrito anteriormente) en 2 ml de NMP se agregaron 0,71 ml de etilamina. La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 80 min y luego durante una noche a 100 °C bajo calentamiento convencional. Al enfriar la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto como un aceite anaranjado el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.
- UPLC-MS: TR = 1,11 min; m/z = 344,51

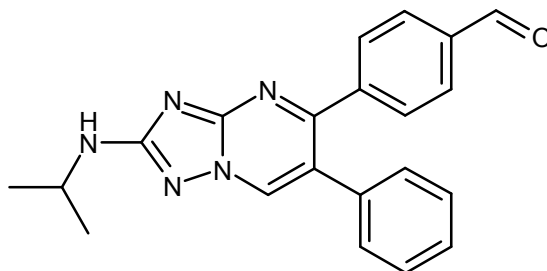
20 **Ejemplo de Intermediario 39.2: 4-(2-metilamino-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído**



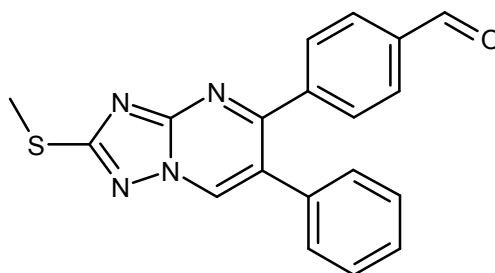
- 25 Se preparó 4-(2-metilamino-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído en forma análoga al Ejemplo de Intermediario 3.0 Pasos1-4, excepto que en el paso 1 3-amino-5-metiltriazol se reemplazó por *N**3*-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (preparada usando el siguiente procedimiento).
- UPLC-MS: TR = 1,02 min; m/z = 330,1
- 1H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,95 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,29 - 7,30 (m, 3H), 7,19 - 7,21 (m, 3H), 7,00 (q, 1H), 2,84 (d, 3H) ppm

Preparación de N³-metil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina

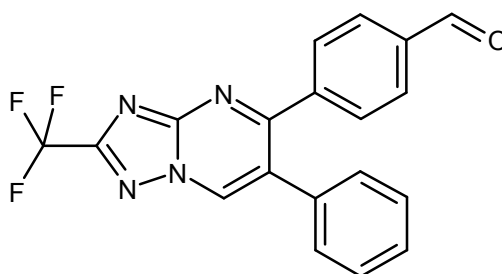
- Una suspensión de N-ciano-N,S-dimetilisotiurea (14,22 g, 0,108 mol) e hidrato de hidrazina al 80 % (13,1 ml) en etanol (54 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas, después de las cuales la suspensión se disolvió. Al enfriar la mezcla se concentró al vacío para dar un aceite incoloro el cual se trituró con éter de petróleo a 0 °C hasta que se observó la precipitación. El sólido se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó para dar el compuesto del título como un sólido violeta (12,75 g) el cual se usó completamente en el siguiente paso sin purificación adicional.
MS (ESI, M+1): 114

Ejemplo de Intermediario 39.3: 4-(2-isopropilamino-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído

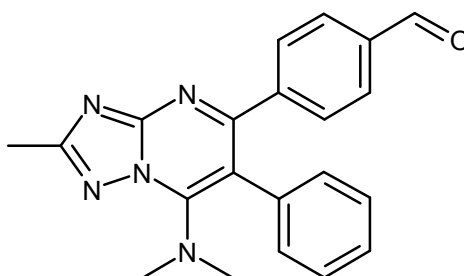
- 10 Se preparó 4-(2-isopropilamino-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído en forma análoga al Ejemplo de Intermediario 39.2 a partir de la isotiurea apropiada.
UPLC-MS: TR = 1,20 min; m/z = 358,54
1H RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ 9,95 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,28 – 7,30 (m, 3H), 7,18 – 7,21 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 3,80 – 3,91 (m, 1H), 1,18 (d, 6H) ppm

15 **Ejemplo de Intermediario 39.4: 4-(2-metilsulfanil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído**

- Se preparó 4-(2-Metilsulfanil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído en forma análoga al Ejemplo de Intermediario 3.0 Pasos1-4, excepto que en el paso 1 3-amino-5-metiltriazol se reemplazó por 5-metilsulfanil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilamina.
20 UPLC-MS: TR = 1,30 min; m/z = 347,25
1H RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ 9,96 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,30 – 7,33 (m, 3H), 7,22 – 7,25 (m, 2H), 2,66 (s, 3H) ppm

Ejemplo de Intermediario 40.0: 4-(6-Fenil-2-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído

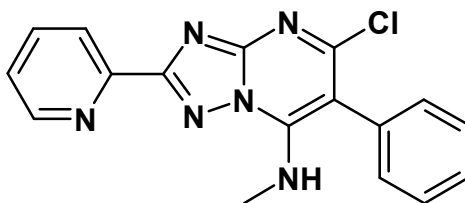
- 25 Este compuesto se preparó de una manera acorde a 4-(6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído usando 5-trifluorometil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilamina en el primer paso.

Ejemplo de Intermediario 41.0: 4-[7-(Dimetilamino)-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]benzaldehído**Paso 1: 5-Cloro-N,N,2-trimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina**

- 5 A 500 mg de 5,7-dicloro-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (preparada como se ha descrito anteriormente) en 25 ml de DMF se agregaron 0,8 ml de una solución de dimetilamina (60 % en agua). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y diclorometano. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se suspendió en éter dietílico y se agitó durante 5 horas. El producto deseado se filtró, se secó y se usó sin purificación adicional para el siguiente paso.
- 10 MS (M+1): 288
Señales de 1H RMN (d6-DMSO, 300 MHz) características: 2,8 ppm (s, 6H); 2,4 ppm (s, 3H)

Paso 2: 4-[7-(Dimetilamino)-2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]benzaldehído

- 15 A una mezcla de 370 mg de 5-cloro-N,N,2-trimetil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina y 231 mg de ácido 4-formilfenilborónico en 7 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 2,5 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p y 47 mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II). La mezcla resultante se calentó a 130 °C mediante irradiación de microondas bajo una atmósfera de gas inerte durante 1 hora. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de la reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo de la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol) para dar el producto deseado.
- 20 MS (M+1): 358
Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 7,7 ppm (m, 2H); 7,4 ppm (m, 2H); 2,8 ppm (s, 6H)

25 Material de partida para el Ejemplo de Intermediario 41.11: 5-cloro-6-fenil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-metilamina**Paso 1: 6-fenil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol**

- 30 Se calientan 20 g (124,1 mmol) de 5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamina y 52,8 g (223,4 mmol) de fenilmalonato de dietilo en 48,8 ml (204,8 mmol) de tributilamina a 180 °C durante una noche. Después de la adición de 27 ml adicionales de fenilmalonato de dietilo la mezcla de la reacción se calienta durante otra noche a 180 °C. La mezcla de la reacción se diluye con agua y NaOH 2 N y se extrajo tres veces con éter metílico *terc*-butílico. Los extractos orgánicos se descartan después de la verificación por TLC. La fase acuosa se acidifica con HCl de 2 M hasta alcanzar un pH de 1. El precipitado formado se recoge mediante filtración, se lava con exceso de agua y se seca. Se obtienen 18,96 g (45 %) del producto deseado los cuales se usan en el siguiente paso sin purificación adicional.
- 35 MS (ES+, M+1): 306
¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 8,79 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,05-8,13 (m, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,23-7,39 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 1H).

Paso 2: 5,7-dicloro-6-fenil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se disuelven 11,34 g (37,1 mmol) de 6-fenil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol en 42,2 ml (452,4 mmol) de POCl₃ y 7,5 ml (59,4 mmol) de N,N-dimetilanilina. La mezcla se calienta a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de la reacción se vierte sobre exceso de hielo y agua helada (precaución: fuerte desarrollo de calor).

5 Después de agitar durante 1 hora el precipitado formado se retira por filtración y se lava con agua. El material filtrado se extrae tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄ y el solvente se evapora. El precipitado y el residuo de la extracción se manipulan separadamente. Después de secar a 50 °C el precipitado da 1,06 g (8,3 %) y el residuo del extracto 6,84 g (53,8 %).

MS (ES+, M+1): 342

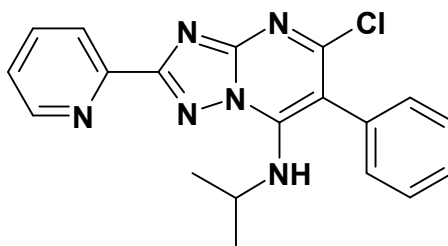
10 ¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 8,79 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,40-7,65 (m, 6H).

Paso 3: 5-cloro-6-fenil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-metilamina

Se coloca 1 g (2,9 mmol) de 5,7-dicloro-6-fenil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina en 8,2 ml de DMF (disolución incompleta). Después de la adición de 3,65 ml de una solución 2 M (7,3 mmol) de metilamina en THF la mezcla de la reacción se calienta en un horno de microondas a 100 °C durante 20 minutos. De la solución marrón traslúcida se evapora el DMF, el residuo se diluye con salmuera y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄ y el solvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, eluyentes: diclorometano, metanol). Se obtienen 265 mg (26,9 %) del producto deseado.

MS (ES+, M+1): 337

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,79 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,35-7,55 (m, 6H), 6,80 (ancho, 1H), 2,52 (d, 3H).

Material de partida para el Ejemplo de Intermediario 41.12: 5-cloro-6-fenil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-isopropilamina

5-cloro-6-fenil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-isopropilamina

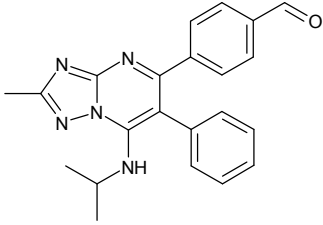
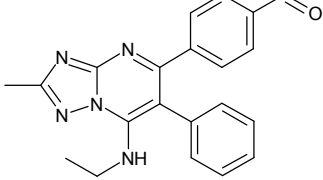
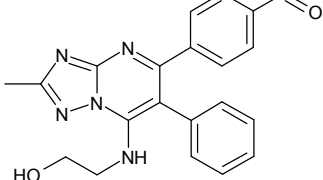
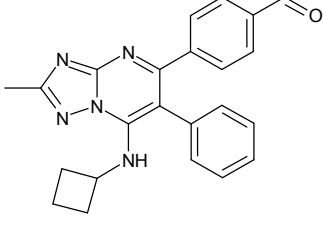
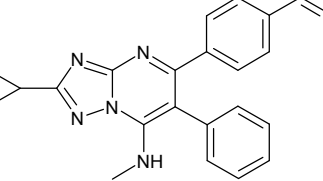
25 Se coloca 1 g (2,9 mmol) de 5,7-dicloro-6-fenil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina descrita en el ejemplo anterior en 10 ml de DMF (disolución incompleta). Después de la adición de 0,62 ml (7,3 mmol) de isopropilamina la mezcla de la reacción se calienta en un horno de microondas a 100 °C durante 20 minutos. De la solución marrón traslúcida se evapora el DMF, el residuo se diluye con salmuera y agua y se extrae tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄ y el solvente se evapora. La reacción se repite dos veces con 1 g de material de partida resp. 200 mg. Los residuos en bruto después del proceso se combinan y se purifican conjuntamente mediante cromatografía (gel de sílice, eluyentes: diclorometano, metanol) para dar 856,1 mg (36,5 %) del producto deseado.

30 ¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 8,72 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,38-7,56 (m, 7H), 3,38 (ancho, 1H), 1,00 (d, 6H).

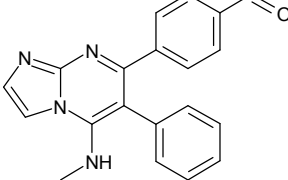
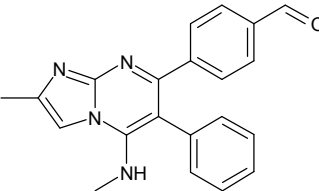
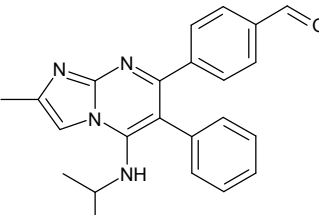
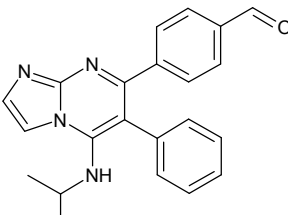
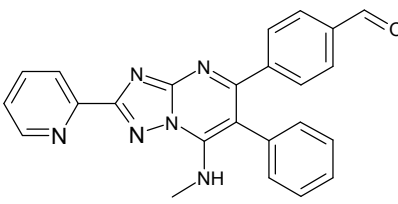
35 Los siguientes intermediarios se prepararon en forma análoga al Ejemplo de Intermediario 41.0 usando el intermediario y la amina apropiados en el paso 1.

Intermediario Ejemplo	Estructura / Nombre	Información analítica
41.1	<p>4-(2-metil-7-metilamino-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído</p>	UPLC-MS: TR = 0,99 min; m/z = 344,1

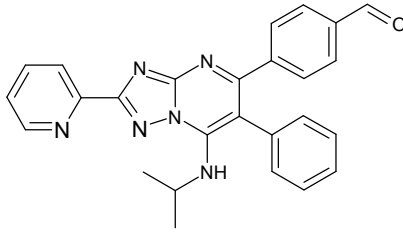
(continuación)

Intermediario Ejemplo	Estructura / Nombre	Información analítica
41.2 a]pirimidin-5-il)-benzaldehído	 <p>4-(7-isopropilamino-2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído</p>	<p>UPLC-MS: TR = 1,21 min; m/z = 372,56</p> <p>¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9,88 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 3,50 (m, 1H), 0,96 (d, 6H) ppm (singulete de metilo oscurecido por el solvente)</p>
41.3	 <p>4-(7-etilamino-2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído</p>	<p>UPLC-MS: TR = 1,13 min; m/z = 358,29</p> <p>¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9,89 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (m, 5H), 2,99 (m, 2H), 0,87 (t, 3H) ppm (singulete de metilo oscurecido por el solvente)</p>
41.4	 <p>4-(7-(2-hidroxi-etil)amino-2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído</p>	<p>UPLC-MS: TR = 0,90 min; m/z = 374,29</p>
41.5	 <p>4-(7-ciclobutilamino-2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído</p>	<p>UPLC-MS: TR = 1,27 min; m/z = 384,55</p> <p>¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9,88 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,20 – 7,27 (m, 5H), 3,59 – 3,73 (m, 1H), 1,95 – 2,06 (m, 2H), 1,66 – 1,74 (m, 2H), 1,38 – 1,48 (m, 1H), 1,03 – 1,17 (m, 1H) ppm (singulete de metilo oscurecido por el solvente)</p>
41.6	 <p>4-(2-ciclopropil-7-metilamino-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído</p>	<p>UPLC-MS: TR = 1,12 min; m/z = 370,19</p>

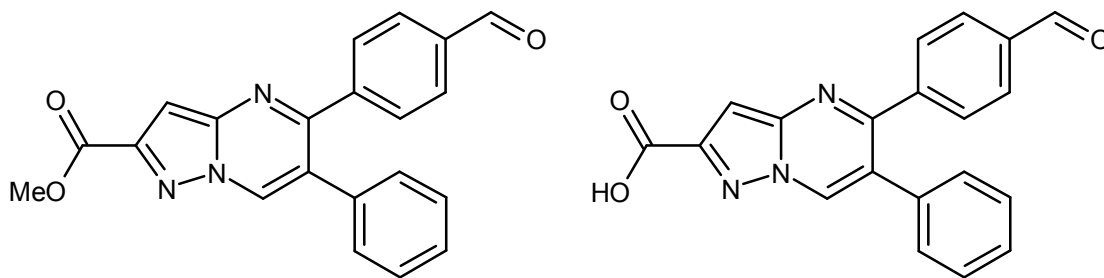
(continuación)

Intermediario Ejemplo	Estructura / Nombre	Información analítica
41.7	 <p>4-(5-metilamino-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído</p>	¹ H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,89 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,58-7,71 (m, 3H), 7,13-7,38 (m, 7H), 2,39 (d, 3H).
41.8	 <p>4-(2-metil-5-metilamino-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído</p>	MS (ES+): 343 ¹ H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 9,89 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,21 ("s", 5H), 2,31 (s y d, 6H).
41.9	 <p>4-(2-metil-5-isopropilamino-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído</p>	MS (ES+): 371 ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): 9,92 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,28 (s, 1H, bajo la señal del solvente), 7,09-7,21 (m, 2H), 4,27 (d, 1H), 3,90-4,06 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,07 (d, 6H).
41.10	 <p>4-(5-isopropilamino-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído</p>	¹ H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 9,90 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,68 (d y d, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,19-7,29 (m, 5H), 6,35 (d, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 0,92 (d, 6H).
41.11	 <p>4-(7-metilamino-6-fenil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído</p>	MS (CI, M+1): 407 ¹ H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,90 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,95-8,06 (m, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,20-7,35 (m, 5H), 2,55 (d, 3H).

(continuación)

Intermediario Ejemplo	Estructura / Nombre	Información analítica
41.12	 <p data-bbox="416 636 842 719">4-(7-isopropilamino-6-fenil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído</p>	<p data-bbox="858 376 1054 405">MS (Cl, M+1): 435</p> <p data-bbox="858 416 1398 533">¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,50-7,59 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,21-7,37 (m, 5H), 6,99 (d, 1H), 3,59-3,73 (m, 1H), 1,08 (d, 6H).</p>

Ejemplo de Intermediario 42.0 y 42.1: 5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo y ácido 5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico



5

Paso 1: 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

Se disolvieron 9,0 g de ácido 5-nitro-3-pirazolcarboxílico en metanol absoluto y se agregaron 7,6 ml de cloruro de tionilo por goteo a -10°C . La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 4 h. El solvente se evaporó y el producto en bruto se usó sin purificación adicional por el siguiente paso.

10 MS (M+1): 171

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 7,5 ppm (s, 1H); 3,9 ppm (s, 3H)

Paso 2: 3-amino-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

A 14,0 g de 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo en 200 ml de metanol se agregaron 1,2 g de Pd/C (10 % p/p). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Celite. El material filtrado se concentró y el producto en bruto se usó sin purificación adicional.

15 MS (M+1): 141

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 5,7 ppm (s, 1H); 3,8 ppm (s, 3H)

Paso 3: 5,7-dihidroxi-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo

Una solución de 5,0 g de 3-amino-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo, 8,3 ml de malonato de dietilfenilo y 50 ml de diisopropiletilamina en 50 ml de DMF se calentó a 150°C durante 40 h. El solvente se eliminó, el residuo sólido se disolvió en 2-propanol y la mezcla se agitó durante 3 horas. El producto deseado se filtró, se secó y se usó sin purificación adicional.

20 MS (M+1): 286

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 6,0 (s, 1H); 3,8 (s, 3H)

Paso 4: 5,7-dicloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo

Se suspendieron 6,4 g de 5,7-dihidroxi-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo en 60 ml de POCl_3 . La mezcla se calentó a 100°C durante 30 min. El solvente se eliminó, el residuo se trató con hielo y agua hasta la precipitación del producto. El precipitado se recogió mediante filtración, el cual se purificó mediante recristalización a partir de etanol.

30 MS (M+1) 322

Señales de 1H RMN características (300 MHz, d6-DMSO): 7,4 ppm (s, 1H); 3,9 ppm (s, 3H)

Paso5: 5-cloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo

Se disolvieron 2,00 g de 5,7-dicloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo en 40 ml de diclorometano. Se agregaron 40 ml de salmuera, 20 ml de solución de amoníaco al 25 % p/p y 1,22 g de polvo de cinc y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase de diclorometano combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto contenía 5,7-dicloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo. El producto en bruto se disolvió nuevamente en 20 ml de diclorometano. Se agregaron 20 ml de salmuera, 10 ml de solución de amoníaco al 25 % p/p y 0,60 g de polvo de cinc y la mezcla se agitó a 60 °C durante 45 min. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase de diclorometano combinada se secó sobre Na₂SO₄, el solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo) para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 287

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 9,4 ppm (s, 1H); 7,2 ppm (s, 1H); 3,9 ppm (s, 3H)

Paso 6: 5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo y ácido 5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico

A una mezcla de 1,0 g de 5-cloro-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo y 670 mg de ácido 4-formilfenilborónico en 14 ml de 1,2-dimetoxietano se agregaron 6,7 ml de una solución de carbonato de sodio al 10 % p/p y 130 mg de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]-paladio (II). La mezcla resultante se calentó a 110 °C mediante irradiación de microondas bajo una atmósfera de gas inerte durante 1 hora. La preparación se llevó a cabo diluyendo la mezcla de la reacción con agua y diclorometano, separando las fases y extrayendo de la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo) para dar el producto deseado (5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo). La fase acuosa contenía el ácido libre del producto deseado (ácido 5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico), la cual se aisló mediante acidificación de la capa acuosa y extracción con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. El residuo se suspendió en acetato de etilo y éter de petróleo (1:1) durante 2 horas. El producto se recogió mediante filtración y se usó sin purificación adicional.

5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo:

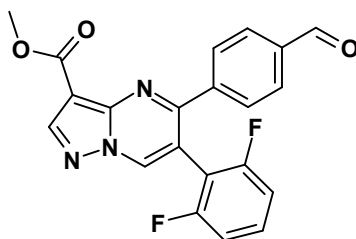
MS (M+1): 358

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,4 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H); 3,9 ppm (s, 3H)

5-(4-formilfenil)-6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ácido carboxílico:

MS (M+1): 344

Señales de 1H RMN (300 MHz, d6-DMSO) características: 10,0 ppm (s, 1H); 9,3 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (m, 2H); 7,6 ppm (m, 2H)

Ejemplo de Intermediario 42.2: éster metílico del ácido 6-(2,6-difluoro-fenil)-5-(4-formil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico**Paso 1:** éster metílico del ácido 5-cloro-6-(2,6-difluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

Se disuelven 5 g (13,96 mmol) de éster metílico del ácido 5,7-dicloro-6-(2,6-difluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico en una mezcla de 355 ml de etanol, 253 ml de agua y 136 ml de THF. Después de la adición de 5,8 g (89 mmol) de cinc en porciones, la mezcla se agita enérgicamente a temperatura ambiente durante tres horas. La agitación se continúa durante una noche. La mezcla de la reacción se filtra mediante un filtro de microfibras de vidrio y se lava con exceso de etanol. El solvente se retira y el residuo se disuelve nuevamente en acetato de etilo. Después de lavar dos veces con salmuera y secar sobre Na₂SO₄, el solvente se evapora y el residuo se usa en el siguiente paso como el producto en bruto contaminado (2,3 g = 51 %).

Paso 2: éster metílico del ácido 6-(2,6-difluorofenil)-5-(4-formilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

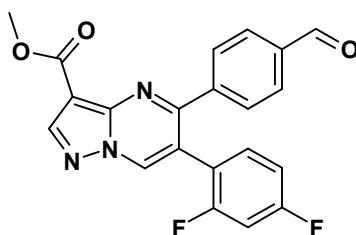
Se colocan 2,3 g (7,1 mmol) de éster metílico del ácido 5-cloro-6-(2,6-difluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico en 24 ml de dimetoxietano. Se agregan 13,9 ml de solución de Na₂CO₃ (10 %) y 1,18 g (7,8 mmol) de

ácido 4-formilborónico. Después de la adición de 0,26 g (0,32 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio(II) la mezcla de la reacción se purga 3x con argón y se calienta a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfría, se trata con agua y se extrae 3 veces con diclorometano. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca (Na₂SO₄). El solvente se elimina y el producto en bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano/ metanol). Se obtienen 2,57 g (64,4 %) del compuesto ligeramente contaminado.

MS (CI, M+1): 394

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 9,98 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,43-7,60 (m, 3H), 7,09-7,21 (m, 2H), 3,80 (s, 3H).

10 **Ejemplo de Intermediario 42.3: éster metílico del ácido 6-(2,4-difluorofenil)-5-(4-formil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico**



Paso 1: éster metílico del ácido 5-cloro-6-(2,4-difluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

15 Se disuelven 500 mg (1,4 mmol) de éster metílico del ácido 5,7-dicloro-6-(2,4-difluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico en una mezcla de 0,68 ml de metanol y 3,9 ml de THF. Después de la adición de 0,16 ml de ácido acético y 264 mg (2 mmol) de par cinc/cobre, la mezcla se agita enérgicamente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de la reacción se filtra mediante un filtro de microfibra de vidrio y se lava con exceso de metanol. El solvente se elimina y el residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/ hexano). Se obtienen 134 mg (29,7 %) del producto deseado.

20 MS (CI, M+1): 290

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 9,54 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,58-7,70 (m, 1H), 7,41-7,55 (m, 1H), 7,21-7,34 (m, 1H), 3,82 (s, 3H).

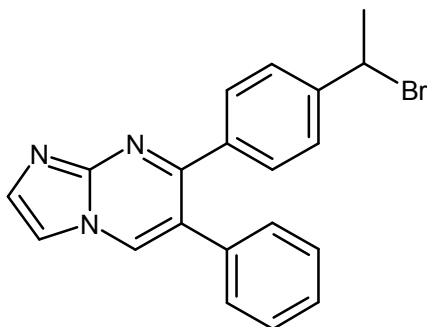
Paso 2: éster metílico del ácido 6-(2,4-difluorofenil)-5-(4-formilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

25 Se colocan 130 mg (0,4 mmol) de éster metílico del ácido 5-cloro-6-(2,4-difluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico en 1,4 ml de dimetoxietano (disolución incompleta). Se añaden 0,8 ml de solución de Na₂CO₃ (10 %) y 66 mg (0,44 mmol) de ácido 4-formil-fenilborónico. Después de la adición de 15 mg (0,02 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio(II) la mezcla de la reacción se purga 3x con argón y se calienta a 90 °C durante 18 horas (disolución completa). La mezcla de la reacción se enfría, se trata con agua y se diluye con diclorometano. La fase acuosa se extrae otra vez con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan (Na₂SO₄). El solvente se elimina y el producto en bruto se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano/ metanol). Se obtienen 69,4 mg (41,7 %) del aldehído deseado.

30 MS (CI, M+1): 394

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 10,03 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,78-7,87 (m, 2H), 7,61-7,69 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 1H), 6,90-7,02 (m, 1H), 6,78-6,89 (m, 1H), 4,00 (s, 3H).

35 **Ejemplo de Intermediario 43.0: 7-[4-(1-bromoetil)fenil]-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina (mezcla racémica)**



Paso 1: 1-[4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)fenil]etanol (mezcla racémica)

Se disolvieron 100 mg de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído (preparado como se describe por ejemplo 1) en 2 ml de THF y se agregó 1 ml de una solución 2 M de MeZnCl. La mezcla se calentó (100 °C, microondas) durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con una mezcla de diclorometano y agua.

5 Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / acetato de etilo)

MS (M+1): 316

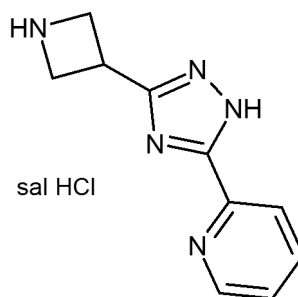
Señales de ¹H RMN (d6-DMSO, 300 MHz) características: 9,0 ppm (s, 1H); 7,9 ppm (d, 1H); 7,8 ppm (d, 1H); 4,7 ppm (m, 1H), 1,2 ppm (d, 3H)

10 Paso 2: 7-[4-(1-bromoetil)fenil]-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina (mezcla racémica)

Se disolvieron 100 mg del producto de Paso 1 en diclorometano, se enfrió a 0 °C y se agregaron 86 mg de PBr₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó hielo, la mezcla se extrajo con diclorometano y agua, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó.

El producto en bruto se puede usar sin purificación adicional.

15 MS (M+1): 378 / 380

Ejemplo de Intermediario 44.0: sal clorhidrato de 2-(5-azetidín-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina**Procedimiento A****Paso 1: piridin-2-carbohidrazonamida**

20 Una solución de 20 g de piridin-2-carbonitrilo (192 mmol) e hidrato de hidrazina (3 Eq.) en etanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La masa de la reacción luego se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, y la porción orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 137,07

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,29 (t, 1H), 5,42 (bs, 2H), 4,60 (bs, 2H).

25 Paso 2: éster *terc*-butílico del ácido 3-[1-amino-1-piridin-2-il-met-(Z)-iliden-hidrazinocarbonil]-azetidín-1-carboxílico

30 A una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico en diclorometano (0,56 ml por mmol de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico) se agregó carbonildiimidazol (1 Eq.) en porciones pequeñas durante un periodo de 30 min. Luego se agregó piridin-2-carbohidrazonamida a la mezcla de la reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y la masa de la reacción luego se agitó en agua durante 30 min. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto deseado.

MS (M+1): 319,93

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10,90 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,24-4,17 (m, 4H), 4,09-4,03 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

35 Paso 3: éster *terc*-butílico del ácido 3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-carboxílico

40 El éster *terc*-butílico del ácido 3-[1-amino-1-piridin-2-il-met-(Z)-iliden-hidrazinocarbonil]-azetidín-1-carboxílico obtenido en el paso 2 se fundió a 220 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La reacción luego se enfrió hasta que se pudo agregar de manera segura etanol al fundido aún caliente. Se agregó suficiente etanol para disolver el sólido. El etanol se evaporó para obtener el compuesto en bruto deseado, el cual se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

MS (M+1): 302,35

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,97 (bs, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,3-4,27 (m, 4H), 4,03-4,0 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Paso 4: sal clorhidrato de 2-(5-azetidín-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

Se suspendió éster *terc*-butilico del ácido 3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-carboxílico (3,13 g, 10,39 mmol) en una solución de HCl en dioxano (4 M, 80 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de la reacción se diluyó con éter dietílico, se filtró y el residuo se suspendió en acetonitrilo y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. El sólido (hidroscópico) se aisló mediante filtración, se disolvió parcialmente en metanol caliente y la adición de éter dietílico resultó en la precipitación de un sólido amarillo pegajoso que no se pudo filtrar. La mezcla se concentró al vacío y se secó en un horno de vacío (40 °C) para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo claro.

MS (M+1): 202,13

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9,61 (bs, 1H), 9,25 (bs, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 4,10-4,27 (m, 5H).

Procedimiento B**Paso 1: éster *terc*-butilico del ácido 3-hidrazinocarbonil-azetidín-1-carboxílico**

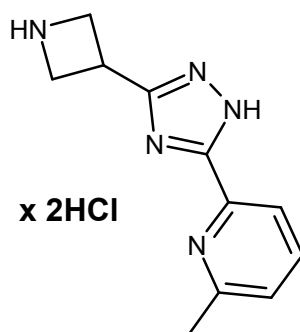
Se suspendió ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico (5 g, 24,8 mmol) en diclorometano (15 ml) y se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (4,56 g, 28,1 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se agregó por goteo a una solución de hidrato de hidrazina (1,94 ml, 39,9 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se lavó con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (2x), salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío para dar un sólido blanco cristalino, el cual se trituró con éter dietílico durante una noche, se filtró y se secó con aire durante 5 h para dar un sólido blanco.

Paso 2: éster *terc*-butilico del ácido 3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-carboxílico

Se disolvió éster *terc*-butilico del ácido 3-hidrazinocarbonil-azetidín-1-carboxílico (2,74 g, 12,73 mmol) y 2-ciano-piridina (1,45 g, 13,95 mmol) en 2-etoxietanol (30 ml) y se agregó una solución al 30 %p de NaOMe en MeOH (1,19 ml, 6,38 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 °C y se agitó durante una noche. Al enfriar la mezcla se neutralizó mediante la adición de ácido acético y se dividió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar un sólido amarillo. La purificación adicional se logró mediante trituración con éter dietílico seguido por recristalización a partir de MeOH.

Paso 3: sal clorhidrato de 2-(5-azetidín-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

Se preparó como se ha descrito anteriormente para el Procedimiento A Paso 4.

Ejemplo de Intermediario 44.1: diclorhidrato de 2-[5-(azetidín-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-6-metilpiridina

Este intermediario se preparó en forma análoga al Ejemplo 44.0, procedimiento A.

Paso 1: 6-metilpiridin-2-carbohidrazonamida

Se disuelven 11,97 g (101,4 mmol) de 6-metilpiridin-2-carbonitrilo en 25 ml de etanol. Después de la adición de 36,3 ml (304,05 mmol) de hidrato de hidrazina (w = 30 %) la mezcla de la reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. El producto precipitado (K1 = 1,45 g) se retiró por filtración y el material filtrado se evapora a 1/3 de su volumen. Después de diluir con agua la mezcla de la reacción se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera y se secan (Na₂SO₄). El solvente se eliminó para dar un K2 (11,11 g) del producto deseado. El rendimiento general es 78,9 %.

MS (ES+, M+1): 151

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 7,65 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,65 (ancho, 2H), 5,19 (ancho, 2H), 2,51 (s, 3H, bajo la señal del solvente).

Paso 2: 3-({2-[amino(6-metilpiridin-2-il)metil]hidrazino}carbonil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 8,21 g (54,7 mmol) de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico en 80 ml de diclorometano se agregan 8,86 g (54,7 mmol) de carbonildiimidazol a lo largo de 30 min. Después de agitar durante cinco minutos se agregan 11 g (54,7 mmol) de 6-metilpiridin-2-carbohidrazonamida y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evapora y el residuo se trata con agua. El precipitado formado se retira por filtración y se seca para dar 16,47 g (81,3 %) del compuesto deseado como una mezcla de tautómeros.

MS (CI, M+1): 334

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 10,09, 9,87 (s, 1H combinado), 7,64-7,89 (m, 2H), 7,22-7,31 (m, 1H), 6,59 (ancho, 2H), 3,80-4,10 (m, 4H), 3,25-3,45 (m, 1H, bajo la señal de agua del solvente), 2,52 (s, 3H), 1,35 ("s", 9H).

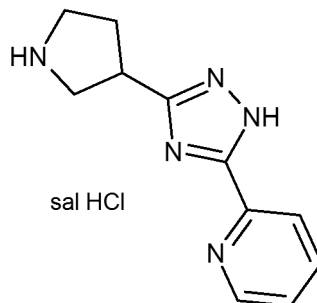
Paso 3: 3-[3-(6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se calientan 16,4 g (49,3 mmol) de 3-({2-[amino(6-metilpiridin-2-il)metil]hidrazino}carbonil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo bajo una atmósfera de nitrógeno hasta el punto de fusión (220 °C) y se mantiene allí durante 90 minutos. Se agrega etanol cuidadosamente a la mezcla de la reacción durante la fase de enfriamiento (a aproximadamente 135 °C). La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente y el etanol se evapora. Debido a una reacción incompleta el residuo se calienta otra vez a 220 °C durante una hora y la preparación se repite para dar 12,91 g (74,58 %) del producto en bruto deseado (el subproducto es el compuesto ciclizado que perdió el grupo Boc).

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 14,30 (ancho, 1H), 7,75-7,89 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 3,82-4,49 (m, 4H), 3,32-3,48 (m, 1H, en parte bajo la señal de agua del solvente), 2,52 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

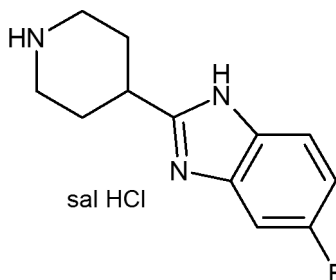
Paso 4: diclorhidrato de 2-[5-(azetidín-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il]-6-metilpiridina

Se disuelven 11,6 g (36,8 mmol) de 3-[3-(6-metilpiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo en 150 ml de dioxano. Se agregan 27,6 ml de HCl en dioxano (4 M) por goteo y la mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se evapora hasta secar para dar 13,1 g (76,6 %) de la sal deseada la cual es 60 % pura y se usa sin purificación adicional.

Ejemplo de Intermediario 45.0: sal clorhidrato de 2-(5-pirrolidín-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

Se preparó de acuerdo a los procedimientos para sal clorhidrato de 2-(5-azetidín-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina.

MS (M+1): 216

Ejemplo de Intermediario 46.0: sal clorhidrato de 5-fluoro-2-piperidín-4-il-1H-benzimidazol

A una mezcla de ácido piperidín-4-carboxílico (18,33 g, 0,14 mol) y 4-fluoro-bencen-1,2-diamina (18,01 g, 0,14 mol) se agregó ácido polifosfórico (138,39 g) y la mezcla se calentó a 180 °C (temperatura interna) durante 2 h 45 minutos. La mezcla de la reacción se enfrió, se recalentó a 80 °C y la reacción se detuvo mediante la adición cuidadosa de agua (300 ml). La mezcla se basificó (pH 8) mediante la adición de NaOH acuoso concentrado. La fase acuosa se extrajo en forma secuencial con 3:7 isopropanol:CH₂Cl₂ (2 x 200 ml) y CH₂Cl₂ (150 ml) y la fase

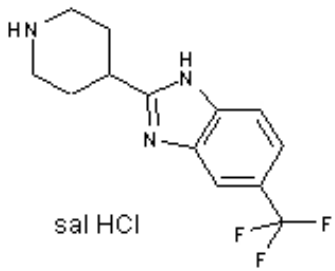
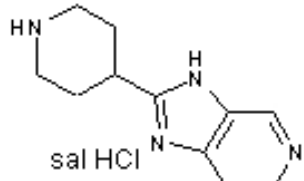
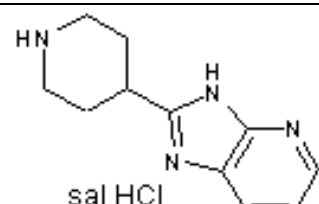
orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La fase acuosa se extrajo nuevamente con n-butanol (2 x 200 ml), la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se agitó en éter dietílico, se filtró y se secó para dar 5-fluoro-2-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol en bruto. La purificación adicional se logró preparando la sal clorhidrato.

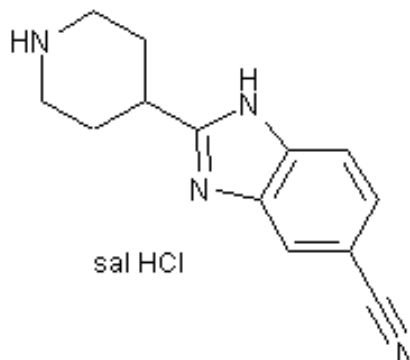
- 5 De este modo, se disolvieron 10 g del 5-fluoro-2-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol en bruto en MeOH (85 ml) y se agregó una solución de HCl en dioxano (20 ml) por goteo, y el compuesto del título se obtuvo mediante filtración.

MS (M+1): 220,1

1H RMN (d₆-DMSO + D₂O): δ 7,78 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,08 (m, 2H)

- 10 Los siguientes intermediarios se prepararon análogamente a diclorhidrato de 5-fluoro-2-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol reemplazando 4-fluoro-bencen-1,2-diamina con la diamina apropiada.

Intermediario Ejemplo	Estructura / Nombre	Información analítica
46.1	 <p>sal HCl</p> <p>sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol</p>	<p>1H RMN (d₆-DMSO + D₂O): δ 8,1 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,1 (m, 2H)</p>
46.2	 <p>sal HCl</p> <p>sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-3H-imidazo[4,5-c]piridina</p>	<p>MS (M+1): 203,1</p> <p>1H RMN (d₆-DMSO + D₂O): δ 9,28 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,04 (m, 2H)</p>
46.3	 <p>sal HCl</p> <p>sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina</p>	<p>MS (M+1): 203,1</p> <p>1H RMN (d₆-DMSO + D₂O): δ 8,58 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 3,36-3,5 (m, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,04 (m, 2H)</p>

Ejemplo de Intermediario 47.0: sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo**Paso 1: éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-amino-4-ciano-fenilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico**

5 A una solución de éster mono-*tert*-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (14,1 g, 0,061 mol) en DMF (282 ml) se agregó HBTU (27,76 g, 0,073 mol), DMAP (10,2 g, 0,084 mol) y diisopropiletilamina (24,2 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de agregar 3,4-diaminobenzonitrilo (8 g, 0,059 mol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente antes de detener la reacción vertiéndose en agua (2 l). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó en forma sucesiva con Solución acuosa 1M de HCl y solución acuosa al 10 % de Na₂CO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. La purificación mediante
10 cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título.

Paso 2: éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-ciano-1H-benzoimidazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico

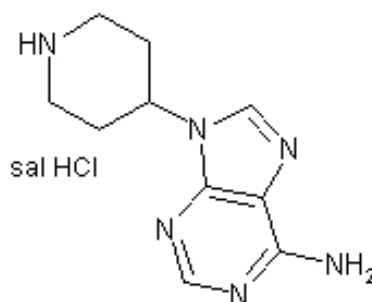
15 Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-amino-4-ciano-fenilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico (6 g) en EtOH (61 ml) y solución acuosa 2 M de NaOH (61 ml) se calentó a 75 °C (temperatura del baño) durante una noche. El calentamiento se detuvo, la reacción se enfrió (baño de agua helada) y se detuvo vertiéndose en solución acuosa saturada de ácido cítrico (250 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x) y el extracto orgánico combinado se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice dio el compuesto del título.

Paso 3: sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo

20 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-ciano-1H-benzoimidazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (3,2 g, 10 mmol) en dioxano (13 ml) se agregó una solución de HCl en dioxano (25 %, 14,3 ml). El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

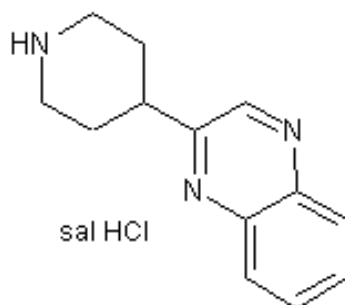
MS (M+1): 227,1

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO + D₂O): δ 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 3,42-3,5 (m, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,09 (m, 2H)

25 Ejemplo de Intermediario 48.0: sal clorhidrato de 9-piperidin-4-il-9H-purin-6-ilamina

Se preparó de acuerdo con los procedimientos que se dan en el documento WO2006065601.

MS (M+1): 219,2

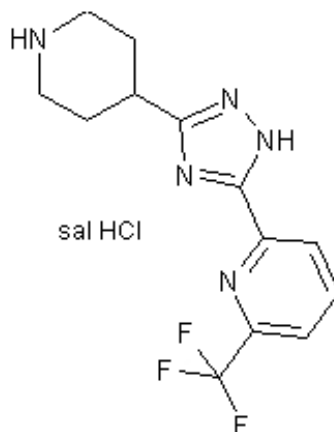
Ejemplo de Intermediario 49.0: sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-quinoxalina

A una solución agitada de éster *terc*-butilico del ácido 4-quinoxalin-2-il-piperidin-1-carboxílico (200 mg, 0,64 mmol, obtenido por vía comercial) en 0,5 ml de dioxano/MeOH (2:3), a temperatura ambiente se agregó una solución de HCl en dioxano (1,6 ml, 10 Eq.). La mezcla se agitó durante 2 h antes de filtrar el sólido, se lavó con CAN y se secó para dar el compuesto del título.

MS (M+1): 214,2

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO + D₂O): δ 9,45 (ancho s, 1H), 9,15 (ancho s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 4H)

10 **Ejemplo de Intermediario 50.0: sal clorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-6-trifluorometil-piridina**



Paso 1: éster *terc*-butilico del ácido 4-[5-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico

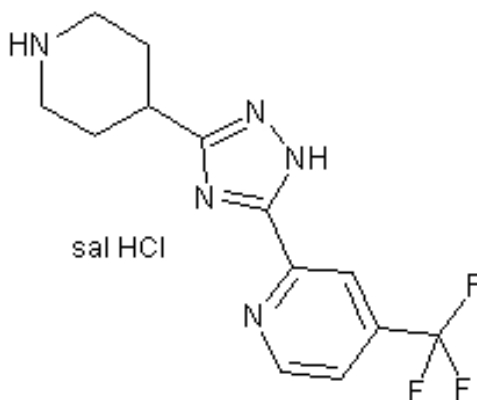
15 Se disolvió éster *terc*-butilico del ácido 4-hidrazinocarbonil-piperidin-1-carboxílico (2,36 g, 9,68 mmol, obtenido por vía comercial) y 6-trifluorometil-piridin-2-carbonitrilo (2 g, 11,6 mmol, obtenido por vía comercial) en 2-etoxietanol (24 ml) y se agregó una solución al 25 %p de NaOMe en MeOH (1,11 ml, 4,84 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 °C y se agitó durante una noche. Al enfriar la mezcla se neutralizó mediante la adición de ácido acético y se dividió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto como un sólido amarillo el cual se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso 3: sal clorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-6-trifluorometil-piridina

25 Una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido 4-[5-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (3,26 g) y HCl 4 M en dioxano (47 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. La reacción se diluyó con Et₂O y se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró, se colocó en ACN y se agitó durante 15 minutos. El sólido se filtró, se disolvió en MeOH caliente, se enfrió a 0 °C y se trituroó con Et₂O. El sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título.

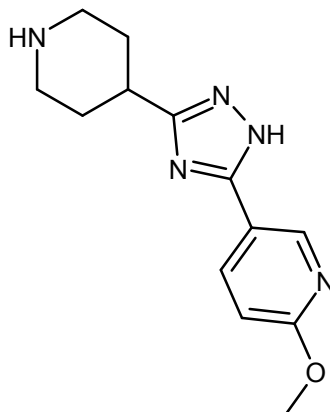
MS (M+1): 298

30 ¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO, señales características): δ 9,16 (ancho s, 1H), 8,93 (ancho s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,93 (dd, 1H).

Ejemplo de Intermediario 50.1: sal clorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-trifluorometil-piridina

5 Este intermediario se preparó de acuerdo con sal clorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-6-trifluorometil-piridina (Ejemplo de Intermediario 50.0).

¹H RMN (300 MHz, 400 MHz): δ 9,22 (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,13-2,17 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H)

Ejemplo de Intermediario 51.0: 2-metoxi-5-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

10 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(6-metoxi-piridin-3-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-carboxílico (1,23 g, preparado en forma análoga al Ejemplo de Intermediario 44) en THF (15 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1,19 ml) y la reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. Al enfriar, la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en agua, se basificó con solución acuosa 2 M de NaOH y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ / MeOH, la fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto el cual se usó sin purificación adicional.

MS (M+1): 260,25

20 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar típicamente de acuerdo a los siguientes Procedimientos Generales, o su preparación se ilustra mediante los ejemplos específicos a continuación. La preparación de ejemplos adicionales no mencionados aquí se puede lograr por analogía a, modificación de, o adaptación a partir de, estos procedimientos o procedimientos conocidos.

Procedimiento General 1: Aminación reductora (uso de sal de amina)

25 A una solución de 0,75 mmol del intermediario aldehído en THF (6 ml) se agrega trietilamina (2 Eq.). La mezcla de la reacción se agita durante 5 minutos antes de agregar la sal de amina (1,5 Eq.) y ácido acético (2,5 Eq.). La mezcla de la reacción se agita durante 10 minutos antes de agregar NaBH(OAc)₃ (6 Eq.) por porciones a lo largo de 40 minutos. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente, antes de detener con metanol y concentrar al vacío. El residuo se coloca en cloroformo y se lava con agua, se seca y se concentra al vacío. La purificación de acuerdo con técnicas convencionales da el compuesto deseado.

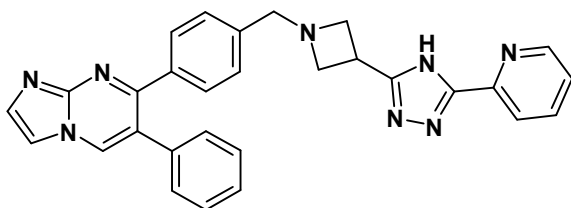
En el caso en que se utilice la base libre de la amina, los procedimientos generales precedentes se pueden modificar omitiendo la trietilamina.

Procedimiento General 2: Aminación mediante un intermediario metansulfonato (uso de la sal de amina)

5 A la solución agitada del intermediario alcohol bencílico (0,52 mmol) en 15 ml de diclorometano se agrega cloruro de metansulfonilo (1,1 eq) a 0 °C seguido por trietilamina (1,5 eq). La mezcla de la reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se detiene con agua y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca y se concentra. Se coloca entonces en la siguiente reacción sin purificación adicional. El bruto se disuelve en 5 ml de DMF. A esta solución se agrega la sal clorhidrato de amina (1 eq) y trietilamina (4 eq). La mezcla de la reacción se calienta a 80 °C durante 3 h. La mezcla de la reacción se detiene con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se concentró. La purificación mediante técnicas convencionales obtiene el compuesto deseado.

10 En el caso en que se utilice la base libre de la amina, el procedimiento general precedente se puede modificar reduciendo el número de equivalentes de trietilamina de 4 a 2.

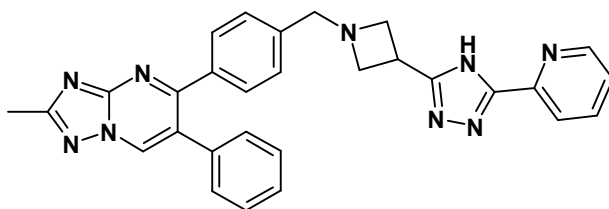
Ejemplo 1.0: 6-fenil-7-(4-{{3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il}metil}fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



15 Se disolvieron 274 mg (1 mmol) de sal clorhidrato de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina en 5 ml de metanol. Después de la adición de 0,28 ml (2 mmol) de trietilamina, 250 mg (0,84 mmol) de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído disuelto en 5 ml de DMF, 0,13 ml (2,20 mmol) de ácido acético y 356 mg (1,68 mmol) de NaBH(OAc)₃, la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron dos porciones adicionales de 2 equivalentes NaBH(OAc)₃ cada una después de 1,5 y 3 horas. Después de 4 horas el solvente se eliminó mediante evaporación. La evaporación se repitió después de la adición de tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar 291 mg del producto deseado.

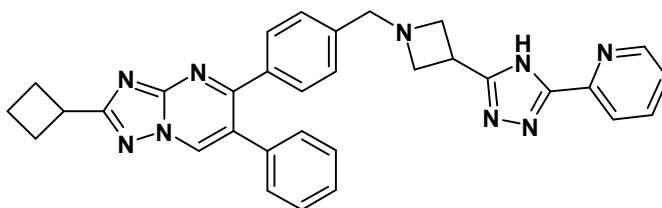
20 MS (M+1): 485 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,02 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,90-8,00 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (s, ancho, 1H), 7,29-7,40 (m, 5 H), 7,19-7,29 (m, 4 H), 3,70-3,83 (m, 1H), 3,56-3,70 (m, 4H), 3,30-3,40 (m, 2H).

25 **Ejemplo 2.0: 2-metil-6-fenil-5-(4-{{3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il}metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina**



30 Se disolvieron 77 mg (0,38 mmol) de sal clorhidrato de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina en 6 ml de metanol y 0,1 ml de trietilamina. Después de la adición de 100 mg (0,31 mmol) de 4-(2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído disuelto en 6 ml de DMF, 0,06 ml de ácido acético y 131 mg (0,76 mmol) de NaBH(OAc)₃ la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente. Se agregaron tres porciones adicionales de 2 equivalentes NaBH(OAc)₃ cada una después de 2, 4 y 6 horas. El solvente se eliminó mediante evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar 42 mg del producto deseado.

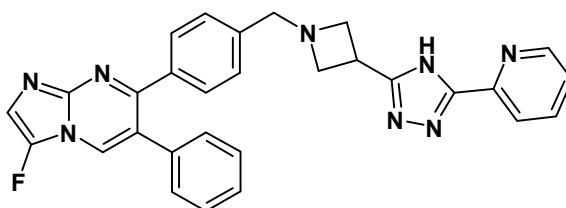
35 MS (M+1): 500
¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,33 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,98 (s, ancho, 1H), 7,49 (s, ancho, 1H), 7,30-7,41 (m, 5H), 7,22-7,30 (m, 4H), 3,60-3,89 (m, 4H), 3,32-3,49 (m, 3H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo 3.0: 2-ciclobutil-6-fenil-5-(4-{{[3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il]metil}fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Este compuesto se preparó en forma análoga al Ejemplo 2.0 usando 4-(2-ciclobutil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído en lugar del 4-(2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído. A partir de 100 mg de 4-(2-ciclobutil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído se obtienen 39 mg del producto deseado después de la cromatografía.

MS (M+1): 540

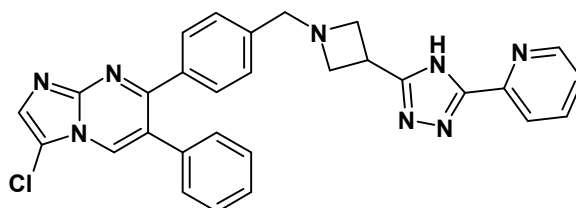
¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 9,33 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,98 (s, ancho, 1H), 7,49 (s, ancho, 1H), 7,31-7,41 (m, 5H), 7,22-7,31 (m, 4H), 3,60-3,89 (m, 6H), 3,42 (m, 2H), 2,38-2,48 (4H), 2,05-2,19 (m, 1H), 1,95-2,05 (1H).

Ejemplo 4.0: 3-fluoro-6-fenil-7-(4-{{[3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il]metil}fenil}imidazo[1,2-a]pirimidina

Este compuesto se preparó análogamente haciendo reaccionar 90 mg (0,28 mmol) de 4-(3-fluoro-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído con 93 mg (0,34 mmol) de sal clorhidrato de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina de acuerdo al procedimiento en el ejemplo 1. Después de cuatro horas y media la mezcla de la reacción se procesó y se purificó de la manera habitual como se describe en el ejemplo 1. Se obtuvieron 81 mg del producto deseado.

MS (M+1): 503

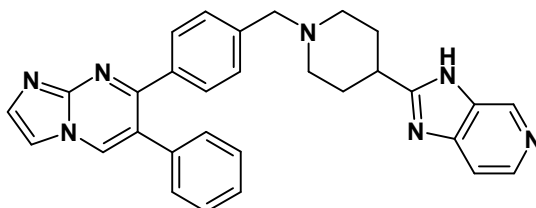
¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 8,80 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,95 (1H, ancho), 7,59 (s, ancho, 1H), 7,48 (s, ancho, 1H), 7,30-7,40 (m, 3 H), 7,20-7,30 (m, 6 H), 3,70-3,83 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 4H), 3,30-3,42 (m, 2H).

Ejemplo 5.0: 3-Cloro-6-fenil-7-(4-{{[3-(5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)azetidín-1-il]metil}fenil}imidazo[1,2-a]pirimidina

Se hicieron reaccionar 200 mg (0,6 mmol) de 4-(3-cloro-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído con 197 mg (0,72 mmol) de sal clorhidrato de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina de acuerdo al procedimiento en el ejemplo 1. Después de cuatro horas y media la mezcla de la reacción se procesó y se purificó de la manera habitual como se describe en el ejemplo 1. Se obtuvieron 162 mg del producto deseado.

MS (M+1): 519

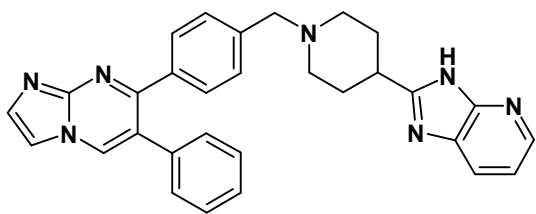
¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 8,72 (s, 1H), 8,68 (s, ancho, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,90-8,00 (2H), 7,50 (s, ancho, 1H), 7,20-7,40 (m, 9 H), 3,60-3,89 (m, 4H), 3,30-3,54 (m, 3H).

Ejemplo 6.0: 2-{1-[4-(6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-c]piridina

Se disolvieron 121 mg (0,6 mmol) de sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-3H-imidazo[4,5-c]piridina en 3 ml de metanol. Se agregaron 0,2 ml (1,2 mmol) de trietilamina en 3 ml de DMF, 150 mg (0,5 mmol) de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído, 0,08 ml (1,3 mmol) de ácido acético y 200 mg (1 mmol) de NaBH(OAc)₃. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente y después de 1 y 2 horas se agregaron dos porciones adicionales de 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃ cada una. El solvente se eliminó mediante evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar 126 mg del producto deseado.

MS (M+1): 486

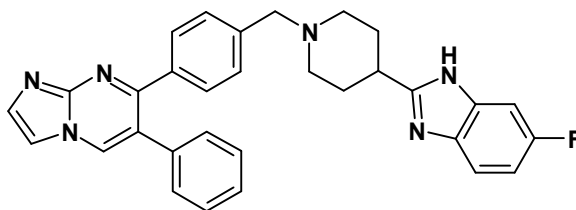
¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,05 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (d, ancho, 1H), 7,29-7,40 (m, 5H), 7,19-7,29 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 2,78-2,98 (m, ancho, 3H), 1,95-2,18 (m, 4H), 1,73-1,95 (m, 2H).

Ejemplo 7.0: 2-{1-[4-(6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Haciendo reaccionar 150 mg (0,5 mmol) de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído con 122 mg (0,6 mmol) de sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina como se describe en el ejemplo 6.0 se obtuvo el compuesto deseado (166 mg) después de la purificación sobre gel de sílice.

MS (M+1): 486

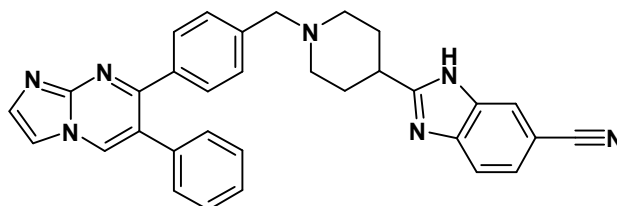
¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,03 (s, 1H), 8,25 (s, ancho, 1H), 7,82-7,95 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,20-7,40 (m, 9H), 7,15 (m, 1H), 3,53 (s, ancho, 2H), 2,80-2,98 (m, ancho, 3H), 1,70-2,28 (m, 6H).

Ejemplo 8.0: 7-{4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

Se hicieron reaccionar 150 mg (0,5 mmol) de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído con 132 mg (0,6 mmol) de sal clorhidrato de 6-fluoro-2-piperidin-4-il-1H-benzimidazol análogamente a como se describe en el Ejemplo 6.0. El compuesto deseado (165 mg) se obtuvo después de la purificación sobre gel de sílice.

MS (M+1): 503

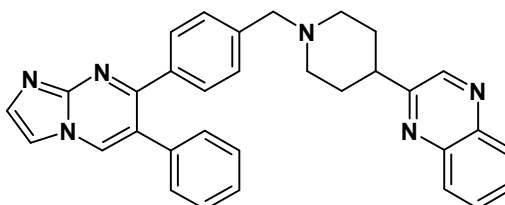
¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 9,02 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,15-7,53 (m, 12H), 6,90-7,00 (m, 1H), 3,50 (s, ancho, 2H), 2,70-3,00 (m, ancho, 3H), 1,75-2,20 (m, 6H).

Ejemplo 9.0: 2-{1-[4-(6-Fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-benzimidazol-5-carbonitrilo

Se hicieron reaccionar 150 mg (0,5 mmol) de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído descrito en el ejemplo 1 y 136 mg (0,6 mmol) de sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-3H-benzimidazol-5-carbonitrilo y se purificó como se describe en el Ejemplo 6.0. Se obtuvieron 199 mg del compuesto deseado.

MS (M+1): 510

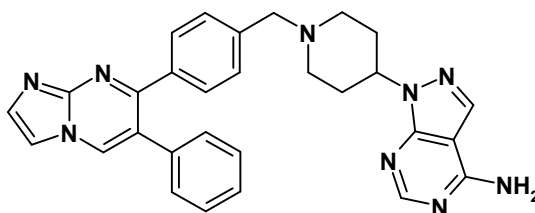
¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 9,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45-7,68 (m, 2H), 7,19-7,40 (m, 10H), 3,50 (s, ancho, 2H), 2,75-3,00 (m, ancho, 3H), 1,77-2,20 (m, 6H).

Ejemplo 10.0: 2-{1-[4-(6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina

Se hicieron reaccionar 160 mg (0,53 mmol) de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído y 182 mg (0,64 mmol) de 2-piperidin-4-il-quinoxalina durante dos días a temperatura ambiente y se purificó como se describe en el ejemplo 6.0. Se obtuvieron 87,3 mg del compuesto deseado.

MS (M+1): 497

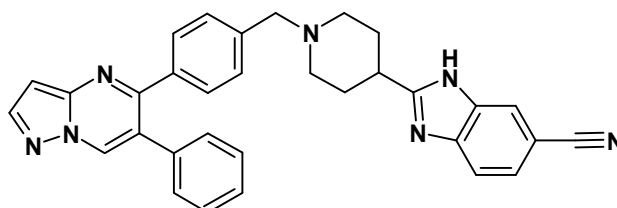
¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 9,03 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 7,99-8,10 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,75-7,80 (m, 3H), 7,30-7,39 (m, 5H), 7,21-7,39 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,90-3,02 (m, ancho, 3H), 2,05-2,20 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 4H).

Ejemplo 11.0: 1-{1-[4-(6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina

Se hicieron reaccionar 300 mg (1 mmol) de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído y 306 mg (1,20 mmol) de 1-piperidin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina durante cuatro días (se agregó NaBH(OAc)₃ adicional después de cuatro, seis, ocho, 24 y 28 horas (dos equivalentes cada una)) a temperatura ambiente y se purificó como se ha descrito anteriormente. Se obtuvieron 210 mg del compuesto deseado.

MS (M+1): 502

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,02 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (s, ancho, 2H), 7,20-7,40 (m, 9H), 4,59 (m, ancho, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,83-2,99 (m, ancho, 2H), 2,06-2,20 (m, 4H), 1,78-1,90 (m, 2H).

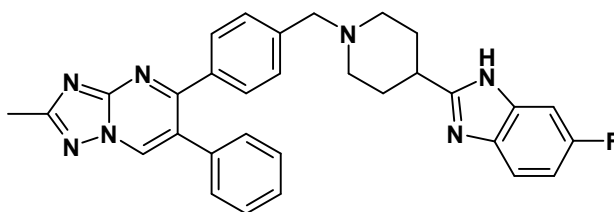
Ejemplo 12.0: 2-{1-[4-(6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-benzimidazol-5-carbonitrilo

Se disolvieron 265 mg (1 mmol) de sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-3H-benzimidazol-5-carbonitrilo en 5 ml de metanol. Se agregaron 204 mg (2 mmol) de trietilamina, 250 mg (0,84 mmol) de 4-(6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído, 5 ml de DMF, 12,5 ml de diclorometano y 131 mg (2,2 mmol) de ácido acético y después de 30 minutos de agitación se agregaron 355 mg (1,68 mmol) de NaBH(OAc)₃. Se agregó NaBH(OAc)₃ adicional después de una, dos, tres y cuatro horas (dos equivalentes cada vez) y la mezcla de la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El proceso y la purificación habituales como se describe en experimentos precedentes da

MS (M+1): 510

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,12 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,48-7,62 (m, 2H), 7,15-7,39 (m, 10H), 6,79 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,78-2,95 (m, 3H), 1,92-2,18 (m, 4H), 1,73-1,93 (m, 2H).

Ejemplo 13.0: 5-{4-[4-(6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

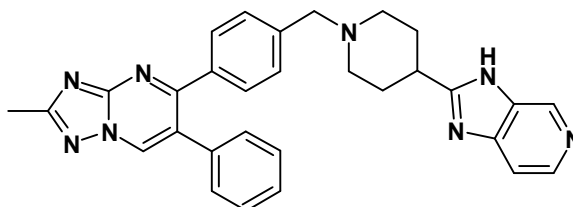


Se trataron 200 mg (0,64 mmol) de 4-(2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído y 184 mg (0,76 mmol) de sal clorhidrato de 6-fluoro-2-piperidin-4-il-1H-benzimidazol como se describe en el Ejemplo 2.0. Se agregó NaBH(OAc)₃ adicional después de 24 y 26 horas (dos equivalentes cada vez). Después de agitar a temperatura ambiente durante cinco días y del proceso y purificación habituales se obtuvieron 142 mg del compuesto deseado.

MS (M+1): 518

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,32 (s, 1H), 7,20-7,45 (m, 11H), 6,95 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,77-2,95 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,05-2,25 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 2H), 1,78-2,02 (m, 2H).

Ejemplo 14.0: 5-{4-[4-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

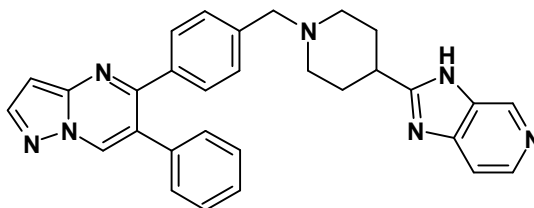


Se trataron 200 mg (0,64 mmol) de 4-(2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído y 181 mg (0,76 mmol) de sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-3H-imidazo[4,5-c]piridina como se describe en el Ejemplo 2.0. Se agregó NaBH(OAc)₃ adicional después de una, dos, tres, cuatro y media, cinco y media, y siete y media horas (dos equivalentes cada vez). Los solventes se evaporaron y el proceso y la purificación habituales dieron 108 mg del compuesto deseado.

MS (M+1): 501

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,33 (s, 1H), 8,80 (ancho, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,20-7,45 (m, 10H), 3,52 (s, 2H), 2,79-2,98 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,05-2,20 (m, 2H), 1,94-2,05 (m, 2H), 1,78-1,93 (m, 2H).

Ejemplo 15.0: 2-{1-[4-(6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-c]piridina



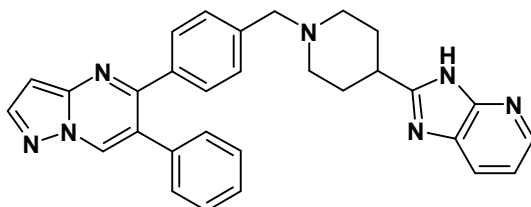
Se hicieron reaccionar 252 mg (1,06 mmol) de 2-piperidin-4-il-3H-imidazo[4,5-c]piridina y 250 mg (0,84 mmol) de 4-(6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído como se describe en el Ejemplo 12.0. Se agregó NaBH(OAc)₃ adicional después de una, tres y cinco horas (dos equivalentes cada vez) y la mezcla de la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Debido a que la reacción no se había completado, se agregaron 20 ml de THF y

10 ml de ácido acético. Se agregaron otros dos equivalentes de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Debido a que después de una hora de agitación a temperatura ambiente la reacción no había cambiado se agregaron 126 mg adicionales de 2-piperidin-4-il-3H-imidazo[4,5-c]piridina y otros dos equivalentes de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. La reacción se procesó después de agitar a temperatura ambiente durante 70 horas. Después de la purificación se obtuvieron 28 mg del material deseado.

5 MS (M+1): 486

^1H -RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): 9,12 (s, 1H), 8,78 (ancho, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,21-7,49 (m, 10H), 6,79 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,80-2,97 (m, 3H), 1,92-2,18 (m, 4H), 1,73-1,92 (m, 2H).

Ejemplo 16.0: 2-{1-[4-(6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-imidazo(4,5-b)piridina

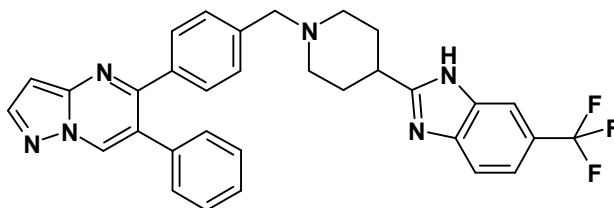


10 Se agitaron 251,4 mg (0,84 mmol) de 4-(6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído, una suspensión en 10 ml de DMF y 238 mg (1 mmol) de sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina y se trató como se describe en el ejemplo 15.0. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se procesó como se describe en el ejemplo 15. Después de la purificación se obtuvieron 90 mg del producto deseado.

15 MS (M+1): 486

^1H -RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): 9,12 (s, 1H), 8,30 (ancho, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,19-7,39 (m, 10H), 7,10-7,20 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,79-2,95 (m, 3H), 1,75-2,20 (m, 6H).

Ejemplo 17.0: 6-fenil-5-{4-[4-(6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-pirazolo[1,5-a]pirimidina

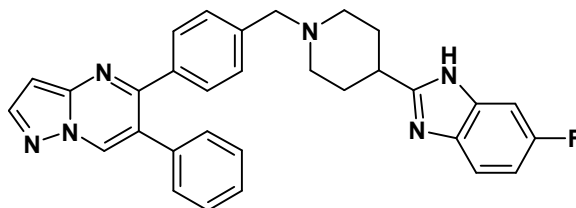


20 Se trataron 250 mg (0,84 mmol) de 4-(6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído y 308 mg (1 mmol) de sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-6-trifluorometil-1H-benzimidazol como se ha descrito anteriormente. Se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ adicional después de una, dos y tres horas (dos equivalentes cada vez). Después de una hora adicional de agitación a temperatura ambiente se agregaron 31 mg adicionales de sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-6-trifluorometil-1H-benzimidazol y dos equivalentes $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Después de agitar durante una noche y dos adiciones más de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ los solventes se evaporaron. El proceso y la purificación dan 208 mg del compuesto deseado.

25 MS (M+1): 553

^1H -RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): 9,12 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,71 (ancho, 1H), 7,48 (ancho, 1H), 7,20-7,40 (m, 10H), 6,79 (d, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,79-2,98 (m, 3H), 1,93-2,18 (m, 4H), 1,75-1,93 (m, 2H).

Ejemplo 18.0: 5-{4-[4-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

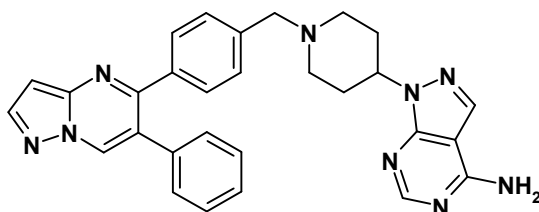


35 Se trataron 250 mg (0,84 mmol) de 4-(6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído y 258 mg (1 mmol) de sal clorhidrato de 6-fluoro-2-piperidin-4-il-1H-benzimidazol como se ha descrito anteriormente. Se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ adicional después de una, dos y tres horas (dos equivalentes cada vez). Después de una hora adicional de agitación a temperatura ambiente se agregaron 26 mg adicionales de sal clorhidrato de 6-fluoro-2-piperidin-4-il-1H-benzimidazol y dos equivalentes de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Después de agitar durante una noche y dos adiciones más de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ los solventes se evaporaron. El proceso y la purificación dan 249 mg del compuesto deseado.

MS (M+1): 503

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,12 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,12-7,45 (m, 11H), 6,95 (ancho, 1H), 6,79 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,75-3,00 (m, 3H), 1,75-2,15 (m, 6H).

5 **Ejemplo 19.0: 1-{1-[4-(6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina**

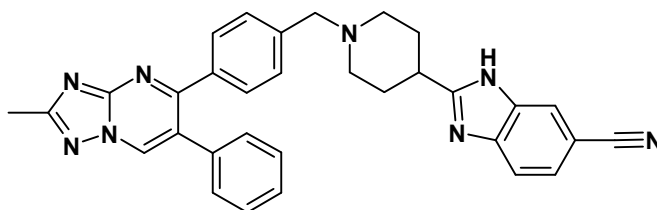


Se trataron 250 mg (0,84 mmol) de 4-(6-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído y 257 mg (1 mmol) de 1-piperidin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina como se ha descrito anteriormente. Se agregó NaBH(OAc)₃ adicional después de una, dos y tres horas (dos equivalentes cada vez). Después de agitar adicionalmente a temperatura ambiente se agregaron 26 mg de 1-piperidin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina y dos equivalentes NaBH(OAc)₃ adicionales. Después de agitar durante una noche y dos adiciones más de NaBH(OAc)₃ los solventes se evaporaron. El proceso y la purificación dan 108 mg del compuesto deseado.

MS (M+1): 502

10 ¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,12 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (ancho, 2H), 7,20-7,36 (m, 10 H), 6,79 (d, 1H), 4,56 (ancho, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,84-2,96 (m, 2H), 2,07-2,23 (m, 4H), 1,79-1,92 (m, 2H).

15 **Ejemplo 20.0: 2-{1-[4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-3H-benzimidazol-5-carbonitrilo**

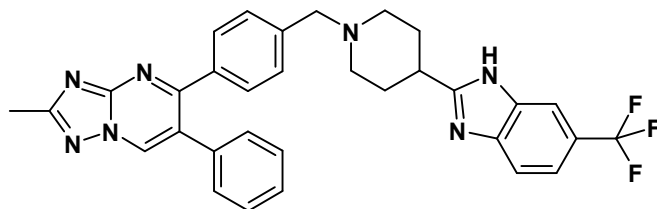


20 Se trataron 200 mg (0,64 mmol) de 4-(2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído y 200 mg (0,64 mmol) de sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-3H-benzimidazol-5-carbonitrilo como se describe en el ejemplo 2.0. Se agregó NaBH(OAc)₃ adicional después de 24 y 26 horas (dos equivalentes cada vez). Después de cinco días de agitación a temperatura ambiente los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvieron 121 mg del compuesto deseado.

MS (M+1): 525

25 ¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,20-7,39 (m, 10H), 3,50 (s, 2H), 2,80-2,95 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,93-2,18 (m, 4H), 1,75-1,93 (m, 2H).

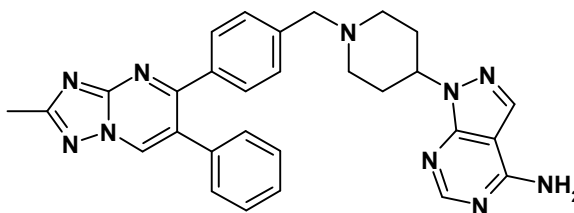
Ejemplo 21.0: 2-metil-6-fenil-5-{4-[4-(6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina



30 Se trataron 200 mg (0,64 mmol) de 4-(2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído y 232 mg (0,64 mmol) de sal clorhidrato de 2-piperidin-4-il-6-trifluorometil-1H-benzimidazol como se describe en el ejemplo 2.0. Se agregó NaBH(OAc)₃ adicional después de 24 y 26 horas (dos equivalentes cada vez). Después de cinco días de agitación a temperatura ambiente los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvieron 109 mg del compuesto deseado.

35 MS (M+1): 568

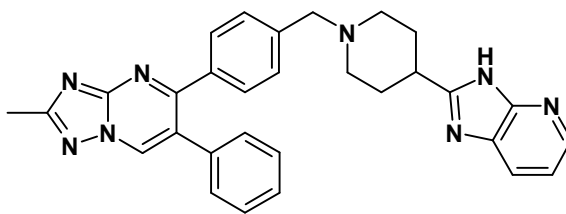
¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,38 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (ancho, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, ancho, 1H), 7,22-7,40 (m, 9H), 3,51 (s, 2H), 2,80-2,95 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,93-2,18 (m, 4H), 1,78-1,93 (m, 2H).

Ejemplo 22.0: 1-{1-[4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina

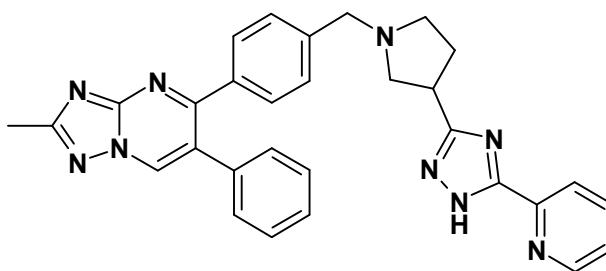
Se trataron 200 mg (0,64 mmol) de 4-(2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído y 194 mg (0,64 mmol) de 1-piperidin-4-il-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamina como se describe en el ejemplo 2. Se agregó NaBH(OAc)₃ adicional después de 24 y 26 horas (dos equivalentes cada vez). Después de cinco días de agitación a temperatura ambiente los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía. Se obtuvieron 48 mg del compuesto deseado.

MS (M+1): 517

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 9,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (ancho, 2H), 7,20-7,40 (m, 9H), 4,59 (ancho, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,91 (ancho, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,08-2,23 (m, 4H), 1,79-1,91 (m, ancho, 2H).

Ejemplo 23.0: 5-{4-[4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Este compuesto se obtiene de manera análoga.

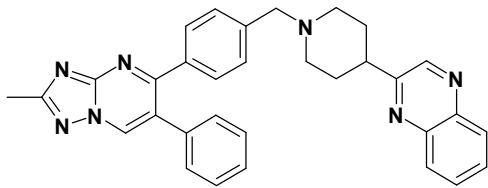
Ejemplo 24.0: (±)-2-metil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Una mezcla de 4-(2-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído (300 mg, 0,95 mmol), sal clorhidrato de 2-(5-pirrolidin-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (358 mg), trietilamina (0,32 ml) y AcOH (0,098 ml) en NMP (8,1 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (222 mg) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua, se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se codestiló con tolueno y para dar el producto en bruto el cual se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (50 mg).

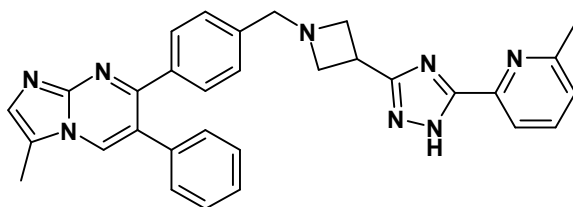
MS (M+1): 514

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9,30 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,21 – 7,32 (m, 9H), 3,60 (s, parcialmente oscurecido por solvente), 2,91 – 2,96 (m, 1H), 2,58 – 2,69 (m, 2H), 2,51 (s, 3H, más señales adicionales oscurecidas por el solvente), 2,05 – 2,24 (m, 2H) ppm

El siguiente ejemplo se preparó análogamente, mediante aminación reductora con los intermediarios aldehído y amina apropiados:

Ejemplo	Estructura / Nombre	Información analítica
24.1	 <p>2-{1-[4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina</p>	¹ H-RMN (300 MHz, d6-DMSO + TFA): δ 9,40 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,02 – 8,05 (m, 1H), 7,95 – 7,97 (m, 1H), 7,74 – 7,81 (m, 2H), 7,42 – 7,48 (m, 4H), 7,22 – 7,33 (m, 5H), 4,36 (s, 2H), 3,10 – 3,48 (m, 5H), 2,53 (s, 3H), 2,04 – 2,20 (m, 4H) ppm

Ejemplo 25.0: 3-metil-7-(4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina



5

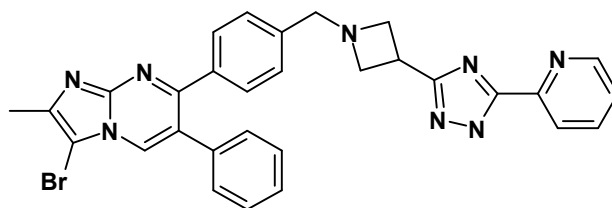
Se disuelven 168 mg de 2-(5-Azetidin-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-6-metilpiridina x 2 HCl (Ejemplo de Intermediario 44.1; 60 % puro) en 2,8 ml de NMP. Después de la adición de 0,1 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 100 mg (0,32 mmol) de 4-(3-Metil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído (Ejemplo de Intermediario 12.0) y 0,03 ml de ácido acético y la mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 74,4 mg (0,35 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO₃ saturado y el precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. Después de la cromatografía del precipitado sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) se obtienen 36,6 mg (21 %) del producto deseado.

10

15

MS (ES+, M+1): 513
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,15 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,60-7,78 (m, 2H), 7,10-7,43 (m, 10H), 3,90-4,05 (m, 1H), 3,63-3,81 (m, 4H), 3,45-3,59 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Ejemplo 26.0: 3-bromo-2-metil-6-fenil-7-(4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina



20

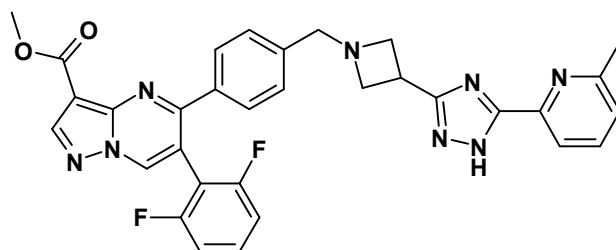
Se disuelven 147,6 mg de 2-(5-Azetidin-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl (Ejemplo de Intermediario 44.0) en 4,3 ml de NMP. Después de la adición de 0,16 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 192 mg (0,49 mmol) de 4-(3-Bromo-2-metil-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)benzaldehído y 0,05 ml de ácido acético y la mezcla de la reacción se agita durante 23 horas a temperatura ambiente. Se agregan 114,1 mg (0,54 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de la reacción se trata con 30 ml de NaHCO₃ saturado y se agita durante 45 minutos. El precipitado se retira por filtración, se lavó con agua y se secó. Después de la cromatografía del precipitado sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) se obtienen 3,5 mg (1,2 %) del producto deseado.

25

30

MS (ES+, M+1): 579
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,69 (d, 1H), 8,10-8,25 (m, 2H), 7,78-7,91 (m, 1H), 7,09-7,52 (m, 10H), 3,91-4,08 (m, 1H), 3,65-3,85 (m, 4H), 3,40-3,61 (m, 2H), 2,53 (s, 3H).

Ejemplo 27.0: éster metílico del ácido 6-(2,6-difluorofenil)-5-(4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

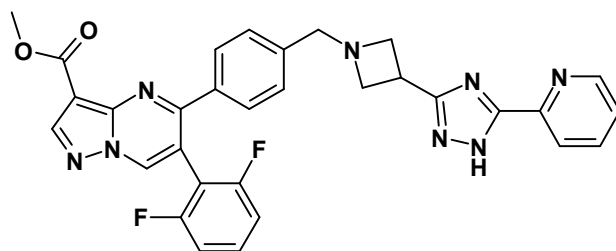


Se disuelven 394,5 mg de 2-(5-Azetidin-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-6-metilpiridina x 2 HCl (60 % puro) en 7 ml de NMP. Después de la adición de 0,3 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 350 mg (0,89 mmol) de éster metílico del ácido 6-(2,6-Difluoro-fenil)-5-(4-formilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico y 0,09 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 207,4 mg (0,98 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO₃ saturado. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. Después de la cromatografía del precipitado sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) se obtienen 191,9 mg (34,6 %) del producto deseado.

MS (Cl, M+1): 593

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 14,25 (s, ancho., 1H), 9,63 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,70-7,88 (m, 2H), 7,42-7,56 (m, 1H), 7,20-7,39 (m, 5H), 7,05-7,20 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,49-3,80 (m, 5H), 3,20-3,35 (m, 2H, bajo la señal de agua del solvente), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 28.0: éster metílico del ácido 6-(2,6-difluorofenil)-5-(4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidin-1-ilmetil}-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

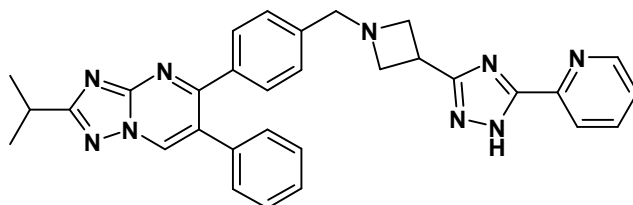


El compuesto se prepara en forma análoga al Ejemplo 27.0. Se hacen reaccionar 348,5 mg de 2-(5-Azetidin-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl con 500 mg (1,27 mmol) de éster metílico del ácido 6-(2,6-difluorofenil)-5-(4-formilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico. Después del proceso y la purificación habituales se obtienen 254 mg (32,9 %) del compuesto del título.

MS (Cl, M+1): 579

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 14,40 (s, ancho., 1H), 9,64 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,83-8,06 (m, 2H), 7,39-7,57 (m, 1H), 7,20-7,34 (m, 4H), 7,07-7,20 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,49-3,80 (m, 5H), 3,20-3,35 (m, 2H, bajo la señal de agua del solvente).

Ejemplo 29.0: 2-isopropil-6-fenil-5-{4-[3-[5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidin-1-ilmetil}-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

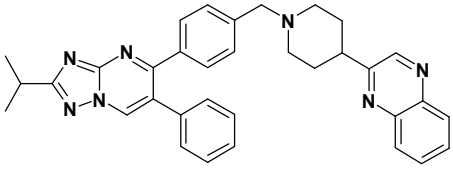
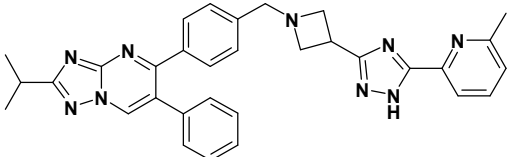


Se disuelven 176,1 mg (0,64 mmol) de 2-(5-Azetidin-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 5 ml de NMP. Después de la adición de 0,2 ml (1,4 mmol) de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante dos horas y media. Se agregan 200 mg (0,58 mmol) de 4-(2-isopropil-6-fenil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzaldehído (Ejemplo de Intermediario 20.0) y 0,06 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante tres días a temperatura ambiente. Se agregan 136 mg (0,64 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO₃ saturado y se agita durante dos horas. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. Después de la cromatografía del precipitado sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) se obtienen 215 mg (62,8 %) del producto deseado.

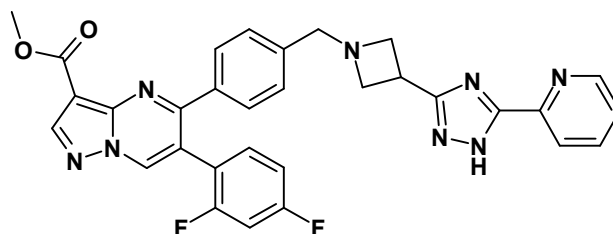
MS (Cl, M+1): 528

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 8,67-8,72 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,10-7,48 (m, 10 H), 3,90-4,02 (m, 1H), 3,69-3,85 (m, 4H), 3,45-3,61 (m, 2H), 3,31 (h, 1H), 1,49 (d, 6H).

Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente:

Ejemplo	Estructura / Nombre	Información analítica
30.0	 <p>2-{1-[4-(2-isopropil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina</p>	<p>MS (CI, M+1): 540</p> <p>$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 9,30 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,92-8,03 (m, 2H), 7,69-7,80 (m, 2H), 7,19-7,35 (m, 9H), 3,49 (s, 2H), 3,20 (h, 1H), 2,86-3,01 (m, 3H), 2,00-2,17 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 4H), 1,39 (d, 6H).</p>
31.0	 <p>2-isopropil-5-(4-{3-[5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazolo-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina</p>	<p>MS (CI, M+1): 542</p> <p>$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 8,69 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,10-7,50 (m, 10 H), 3,85-4,02 (m, 1H), 3,64-3,82 (m, 4H), 3,43-3,59 (m, 2H), 3,31 (h, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,49 (d, 6H).</p>

5 **Ejemplo 32.0: éster metílico del ácido 6-(2,4-difluorofenil)-5-(4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico**

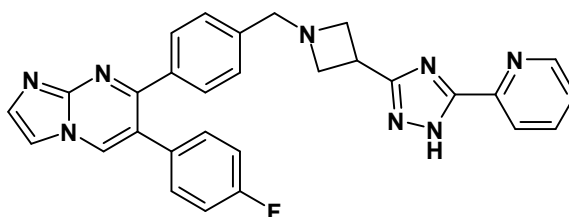


Se disuelven 49,8 mg (0,18 mmol) de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 1,4 ml de NMP. Después de la adición de 0,06 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 65 mg (0,17 mmol) de éster metílico del ácido 6-(2,4-difluorofenil)-5-(4-formilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico en 1,5 ml de NMP y 0,02 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 38,5 mg (0,18 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO_3 saturado y se agita enérgicamente durante una hora. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. Después de la cromatografía del precipitado sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) se obtienen 23,4 mg (23 %) del producto deseado.

MS (ES+, M+1): 579

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 8,58-8,78 (m, 3H), 8,19 (d, 1H), 7,80-7,90 (m, 1H), 7,32-7,49 (m, 3H), 7,15-7,32 (m, 3H), 6,75-7,00 (m, 2H), 3,90-4,05 (m, 4H), 3,65-3,83 (m, 4H), 3,45-3,60 (m, 2H).

20 **Ejemplo 33.0: 6-(4-fluorofenil)-7-{4-[3-(5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidina**

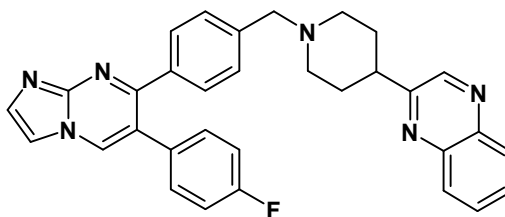


Se disuelven 95 mg (0,35 mmol) de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 2,7 ml de NMP. Después de la adición de 0,1 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 100 mg (0,32 mmol) de 4-[6-(4-Fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-benzaldehído y 0,03 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante tres días a temperatura ambiente. Se agregan 73 mg (0,35 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO₃ saturado y se agita enérgicamente durante una hora. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. Después de la cromatografía del precipitado sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) se obtienen 90 mg (54 %) del producto deseado.

MS (Cl, M+1): 503

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,70 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,78-7,91 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,30-7,41 (m, 3H), 6,92-7,28 (m, 6H), 3,95-4,09 (m, 1H), 3,69-3,82 (m, 4H), 3,48-3,61 (m, 2H).

Ejemplo 34.0: 2-(1-{4-[6-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-bencil}-piperidin-4-il)-quinoxalina

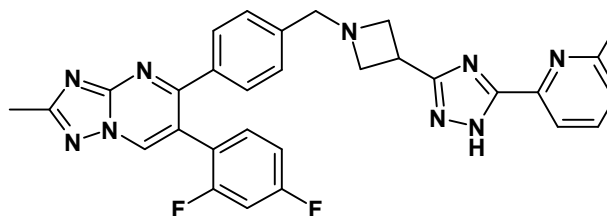


El compuesto se prepara en forma análoga al Ejemplo 33.0. Se hacen reaccionar 216 mg (0,756 mmol) de 2-piperidin-4-ilquinoxalina con 200 mg (0,63 mmol) de 4-[6-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-benzaldehído. Después del proceso y la purificación habituales se obtienen 201 mg (58,9 %) del compuesto del título.

MS (Cl, M+1): 515

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,81 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00-8,13 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,69-7,90 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,38-7,47 (m, 2H), 7,23-7,35 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 2H), 6,98-7,10 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,90-3,12 (m, 3H), 1,92-2,29 (m, 6H).

Ejemplo 35.0: 6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-5-(4-{3-[5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

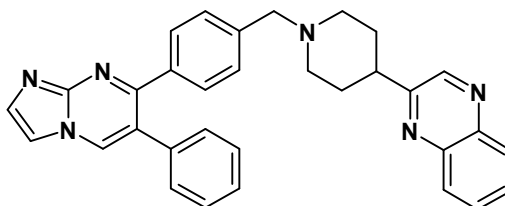


Se disuelven 164,5 mg de 2-(5-Azetidin-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-6-metilpiridina x 2 HCl (60 % puro) en 4,8 ml de NMP. Después de la adición de 0,2 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 200 mg (0,57 mmol) de 4-[6-(2,4-Difluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-benzaldehído y 0,06 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 207,4 mg (0,98 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante otra noche. La mezcla de la reacción se vierte sobre NaHCO₃ saturado/ agua helada. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. Después de la cromatografía del precipitado sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) se obtienen 92,2 mg (27,9 %) del producto deseado.

MS (Cl, M+1): 550

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,70 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,66-7,78 (m, 1H), 7,32-7,45 (m, 2H), 7,09-7,31 (m, 3H), 6,75-6,98 (m, 2H), 3,86-4,00 (m, 1H), 3,65-3,83 (m, 4H), 3,42-3,59 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo 36.0: 2-{1-[4-(6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina

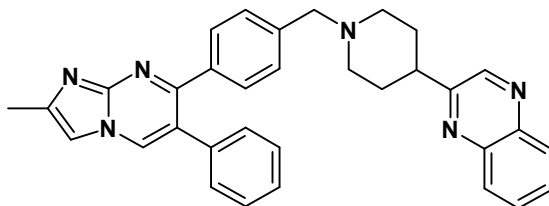


Se disuelven 195 mg (0,6 mmol) de 2-Piperidin-4-ilquinoxalina en 4,9 ml de NMP. Después de la adición de 0,19 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 170 mg (0,57 mmol) de 4-(6-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído (Ejemplo de Intermediario 1.0) y 0,06 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 132 mg (0,63 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Adicionalmente se agregan 75 mg de NaBH(OAc)₃ y 0,03 ml de ácido acético y la agitación se continúa durante 23 horas. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO₃ saturado y se agita enérgicamente durante una hora. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. Después de la cromatografía del precipitado sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) se obtienen 127,4 mg (45,2 %) del producto puro. Se obtienen otros 66,1 mg (23,4 %) de producto ligeramente contaminado.

MS (Cl, M+1): 497

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,80 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00-8,12 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,65-7,80 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,50 (m, 2 H), 7,13-7,49 (m, 7H), 3,55 (s, 2H), 2,89-3,12 (m, 3H), 1,90-2,23 (m, 6H).

Ejemplo 37.0: 2-{1-[4-(2-metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina

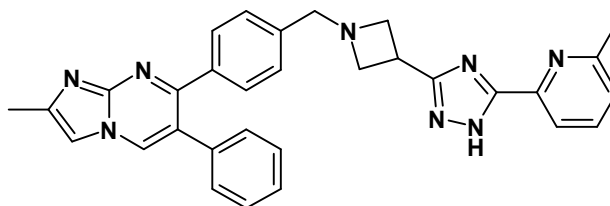


Se disuelven 219,2 mg (0,76 mmol) de 2-piperidin-4-ilquinoxalina en 5,5 ml de NMP. Después de la adición de 0,2 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 200 mg (0,64 mmol) de 4-(2-metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído y 0,06 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 148 mg (0,7 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Adicionalmente se agregan 75 mg de NaBH(OAc)₃ y 0,03 ml de ácido acético y la agitación se continúa durante cuatro días. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO₃ saturado y se agita enérgicamente durante una hora. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. Este sólido se trata tres veces con 20 ml de diclorometano cada vez. Después de la filtración de los extractos de diclorometano combinados el material filtrado se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol). Después de una purificación adicional mediante HPLC se obtienen 84 mg (25,8 %) del producto puro.

MS (Cl, M+1): 511

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,80 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,98-8,11 (m, 2H), 7,66-7,79 (m, 2H), 7,39-7,49 (2H), 7,13-7,39 (m, 8H), 3,54 (s, 2H), 2,89-3,10 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,90-2,25 (m, 6H).

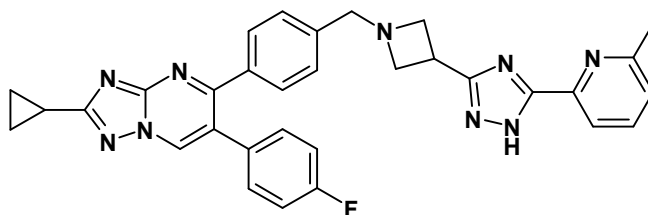
Ejemplo 38.0: 2-metil-7-(4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidina



El compuesto se prepara en forma análoga al Ejemplo 37.0. Se hacen reaccionar 306 mg de 2-(5-Azetidin-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-6-metilpiridina x 2 HCl (60 % puro) con 200 mg (0,64 mmol) de 4-(2-metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído. Después del proceso y la purificación habituales se obtienen 146 mg (42,6 %) del compuesto del título.

MS (Cl, M+1): 513

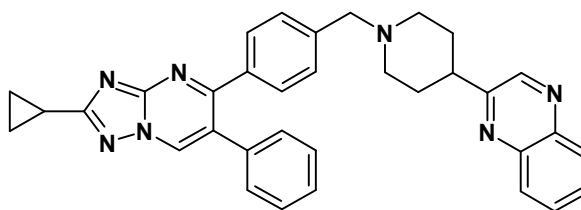
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,29 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,66-7,78 (m, 1H), 7,09-7,48 (m, 11H), 3,90-4,08 (m, 1H), 3,63-3,88 (m, 4H), 3,42-3,60 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Ejemplo 39.0: 2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-{3-[5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Se disuelven 164,5 mg de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-6-metilpiridina x 2 HCl (60 % puro) en 4,2 ml de NMP. Después de la adición de 0,16 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 350 mg de 2-ciclopropil-4-[6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-benzaldehído (50 % puro) y 0,05 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 113,8 mg (0,54 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Después del proceso habitual y la cromatografía se obtienen 167 mg (58,3 %) del producto deseado.

MS (Cl, M+1): 558

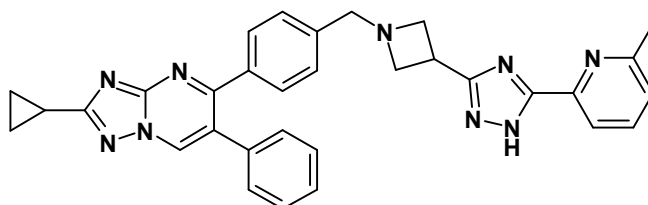
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,61 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,69-7,77 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,10-7,32 (m, 5H), 7,00-7,10 (m, 2H), 3,90-4,02 (m, 1H), 3,68-3,85 (m, 4H), 3,48-3,60 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,23-1,32 (m, 2H), 1,10-1,20 (2H).

Ejemplo 40.0: 2-{1-[4-(2-ciclopropil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina

Se disuelven 125,3 mg (0,59 mmol) de 2-piperidin-4-ilquinoxalina en 5,2 ml de NMP. Después de la adición de 0,2 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 200 mg (0,59 mmol) de 4-(2-ciclopropil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído (Ejemplo de Intermediario 4.0) y 0,06 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 137 mg (0,65 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se agrega NaHCO₃ saturado a la mezcla de la reacción, el precipitado se retira por filtración y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol). Se obtienen 157,8 mg (47,5 %) del producto puro.

MS (ES+, M+1): 538

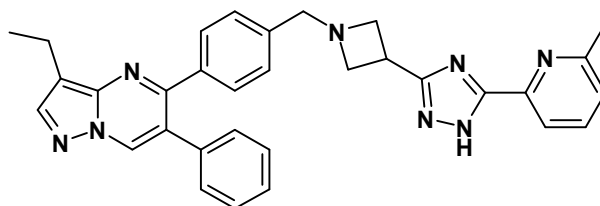
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,00-8,10 (m, 2H), 7,68-7,80 (m, 2H), 18-7,50 (m, 9H), 3,58 (s, 2H), 2,90-3,10 (m, 3H), 1,93-2,29 (m, 7H), 1,20-1,32 (m, 2H), 1,09-1,20 (2H).

Ejemplo 41.0: 2-ciclopropil-5-(4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

El compuesto se prepara en forma análoga al Ejemplo 40.0. Se hacen reaccionar 211,6 mg de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-6-metilpiridina x 2 HCl (60 % puro) con 250 mg (0,73 mmol) de 4-(2-ciclopropil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído (Ejemplo de Intermediario 4.0). Después del proceso y la purificación habituales se obtienen 97 mg (23,3 %) del compuesto deseado.

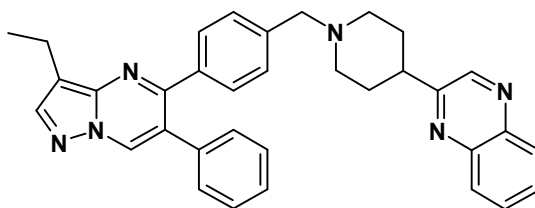
MS (Cl, M+1): 540

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,62 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,66-7,78 (m, 1H), 7,10-7,48 (m, 10H), 3,85-4,01 (m, 1H), 3,65-3,84 (m, 4H), 3,43-3,59 (m, 2H), 2,18-2,30 (m, 1H), 1,20-1,32 (m, 2H), 1,09-1,20 (2H).

Ejemplo 42.0: 3-etil-5-(4-{3-[5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

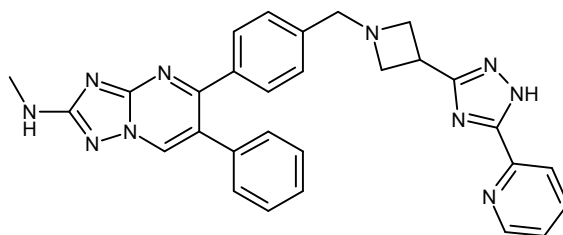
Una mezcla de 142 mg (0,43 mmol) de 4-(3-etil-6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído y 314 mg (0,65 mmol, aproximadamente 60 % puro) de sal clorhidrato de 2-(5-azetidín-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-6-metil-piridina en 3,65 ml de NMP se trató con 0,146 ml de trietilamina y 0,045 ml de ácido acético y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 101 mg de triacetoxiborhidruro de sodio y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se dividió entre DCM y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, la fase orgánica se secó y se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar 49 mg del compuesto del título contaminado con ácido fórmico.

¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 14,32 (ancho s), 9,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 – 7,83 (m, 2H), 7,18 – 7,30 (m, 10H), 3,71 (m, 1H), 3,55 – 3,58 (m, 4H), 2,77 (q, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,27 (t, 3H) ppm [2H de la azetidina oscurecido por el solvente].

Ejemplo 42.1: 2-{1-[4-(3-etil-6-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-quinoxalina

El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 42.0 mediante aminación reductora con el intermediario amina apropiado.

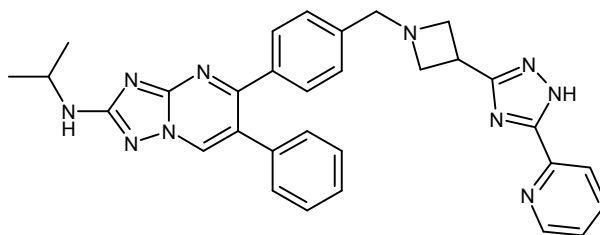
¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ 9,01 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 – 8,04 (m, 2H), 7,73 – 7,81 (m, 2H), 7,21 – 7,30 (m, 9H), 3,49 (s, 2H), 2,89 – 3,01 (m, 3H), 2,77 (q, 2H), 2,05 – 2,12 (m, 2H), 1,82 – 1,90 (m, 4H), 1,28 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 43.0: metil-(6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 42.0 mediante aminación reductora con los intermediarios aldehído y amina apropiados. La purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título contaminado con ácido fórmico.

UPLC-MS: TR = 1,38 min; m/z = 515,65;
¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 14,43 (ancho s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,17 – 7,30 (m, 9H), 6,90 (q, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,60 – 3,67 (m, 4H), (2H oscurecido por el solvente), 2,83 (d, 3H) ppm.

Ejemplo 43.1: isopropil-(6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-amina

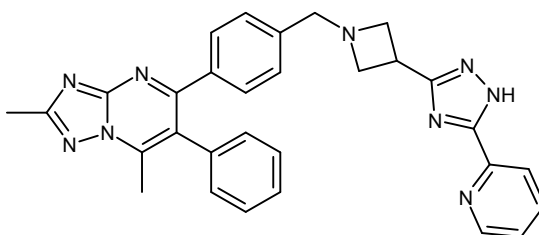


El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 42.0 mediante aminación reductora con los intermediarios aldehído y amina apropiados. La purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título contaminado con ácido fórmico.

UPLC-MS: TR = 0,91 min; m/z = 543,68;

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ 14,36 (ancho s), 9,00 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,17 – 7,29 (m, 9H), 6,89 (d, 1H), 3,79 – 3,90 (m, 1H), 3,67 – 3,77 (m, 1H), 3,55 – 3,59 (m, 4H), 3,30 (m, 2H parcialmente oscurecido por solvente), 1,17 (d, 6H) ppm.

Ejemplo 44.0: 2,7-dimetil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



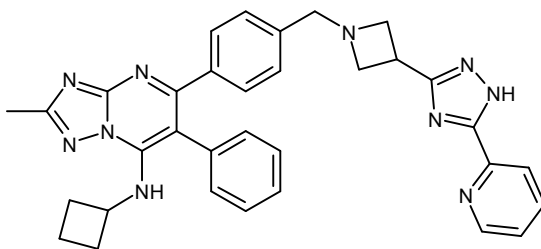
El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 42.0 mediante aminación reductora con los intermediarios aldehído y amina apropiados. La purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título contaminado con ácido fórmico.

UPLC-MS: TR = 0,77 min; m/z = 512,5 (ES-);

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ 14,31 (ancho s), 8,63 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,32 – 7,34 (m, 3H), 7,19 – 7,22 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,52 – 3,57 (m, 4H), 3,27 (m, 2H parcialmente oscurecido por solvente), 2,53 (s, 3H), 2,52 (s, 3H) ppm.

El siguiente ejemplo se preparó en forma análoga al Ejemplo 44.0 mediante aminación reductora con los intermediarios aldehído y amina apropiados.

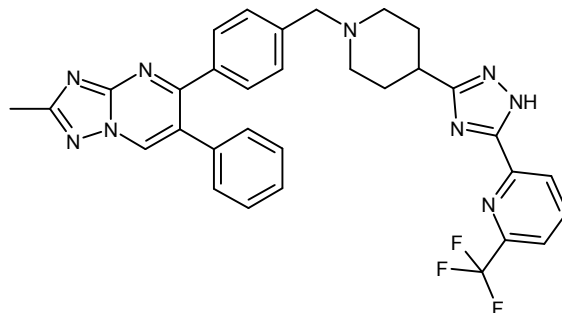
Ejemplo	Estructura/ Nombre	Información analítica
44,1	<p>2,7-Dimetil-5-(4-[3-[5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil]-fenil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina</p>	<p>UPLC-MS: TR = 0,81 min; m/z = 526,6 (ES-);</p> <p>¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ 14,20 (ancho s), 7,75 – 7,83 (m, 2H), 7,28 – 7,35 (m, 4H), 7,18 – 7,22 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,52 – 3,57 (m, 4H), 3,27 (m, 2H parcialmente oscurecido por solvente), 2,53 (s, 3H), 2,52 (m, 6H) ppm.</p>

Ejemplo 45.0: ciclobutil-(2-metil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-7-il)-amina

5 El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 42.0 mediante aminación reductora con los intermediarios aldehído y amina apropiados. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía sobre una columna Biotage® Flash-NH2 (gradiente de elución: 100 % CH₂Cl₂ - 90 % CH₂Cl₂ /EtOH) dio el compuesto del título. UPLC-MS: TR = 0,99 min; m/z=567,67 (ES-);
 10 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 14,36 (ancho s), 8,63 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 – 7,29 (m, 4H), 7,18 – 7,20 (m, 2H), 7,05 (m, 4H), 3,61 – 3,71 (m, 2H), 3,50 – 3,53 (m, 4H), 3,24 (t, 2H), (s, 3H oscurecido por el solvente), 1,93 – 2,03 (m, 2H), 1,67 – 1,74 (m, 2H), 1,39 – 1,46 (m, 1H), 1,06 – 1,16 (m, 1H) ppm.

Los siguientes ejemplos se prepararon en forma análoga al Ejemplo 45.0 mediante aminación reductora con los intermediarios aldehído y amina apropiados, excepto que los Ejemplos 45.1 y 45.3 se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa.

Ejemplo	Estructura/ Nombre	Información analítica
45.1	<p>metil-[2-metil-5-(4-{3-[5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil]-fenil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-7-il)-amina</p>	UPLC-MS: TR = 0,76 min; m/z = 541,2 (ES-);
45.2	<p>isopropil-(2-metil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-7-il)-amina</p>	punto de fusión 176,8 °C; UPLC-MS: TR = 0,95 min; m/z = 555,59 (ES-); ¹ H-RMN (300 MHz, d ₆ -DMSO): δ 14,38 (ancho s), 8,63 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,21 – 7,28 (m, 5H), 7,03 – 7,09 (m, 4H), 6,63 (d, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,50 – 3,54 (m, 5H), 3,25 (m, 2H parcialmente oscurecido por solvente), (s, 3H oscurecido por el solvente), 0,95 (d, 6H) ppm.
45.3	<p>(2-ciclopropil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-7-il)-metil-amina</p>	UPLC-MS: TR = 0,81 min; m/z = 555,5; ¹ H-RMN (300 MHz, d ₆ -DMSO): δ 14,41 (ancho s), 8,63 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,56 (q, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,19 – 7,24 (m, 5H), 7,02 – 7,08 (m, 4H), 3,69 (m, 1H), 3,50 – 3,54 (m, 4H), (d, 3H, oscurecido por el solvente), (m, 2H parcialmente oscurecido por solvente), 2,06 – 2,14 (m, 1H), 0,95 – 1,05 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 46.0: 2-metil-6-fenil-5-(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Una mezcla de 4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído (300 mg, 0,95 mmol) y sal clorhidrato de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-6-trifluorometil-piridina (662 mg, 1,43 mmol) en NMP (8,1 ml) se trató con Et₃N (0,32 ml), seguido por AcOH (98 µL) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se agregó NaBH(OAc)₃ (222 mg) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se dividió entre CH₂Cl₂ y solución acuosa saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

MS (M+1): 596,41 (modo positivo); 594,38 (modo negativo)

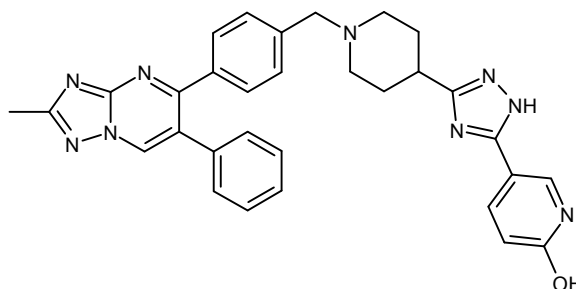
UPLC-MS: TR = 0,89 min; m/z = 594,2 (ES-);

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 14,09 (ancho s), 9,31 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,22 – 7,33 (m, 9H), 3,47 (s, 2H), 2,80 – 2,82 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,03 – 2,08 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,72 – 1,80 (m, 2H) ppm.

Los siguientes ejemplos se pueden preparar en forma análoga al Ejemplo 46.0 haciendo reaccionar el intermediario aldehído apropiado con el intermediario amina apropiado.

Ejemplo	Estructura / Nombre	Información analítica
46.1	<p>2-metil-6-fenil-5-(4-{4-[5-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina</p>	<p>UPLC-MS: TR = 0,88 min; m/z = 594,3 (ES-);</p> <p>¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 9,31 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,21 – 7,33 (m, 9H), 3,47 (s, 2H), 2,79 – 2,82 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,03 – 2,10 (m, 2H), 1,91 – 1,95 (m, 2H), 1,73 – 1,81 (m, 2H) ppm.</p>
46.2	<p>2,7-dimetil-6-fenil-5-(4-{4-[5-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina</p>	<p>UPLC-MS: TR = 0,93 min; m/z = 608,6 (ES-);</p> <p>¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 8,91 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (ancho s, 1H), 7,32 – 7,34 (m, 3H), 7,20 – 7,22 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,76 – 2,79 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,01 – 2,06 (m, 2H), 1,90 – 1,93 (m, 2H), 1,70 – 1,78 (m, 2H) ppm.</p>

Ejemplo 47.0: 5-(5-{1-[4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-bencil]-piperidin-4-il}-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-2-ol

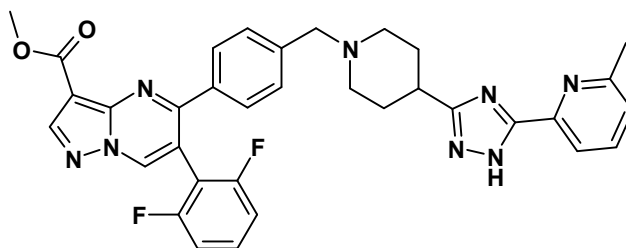


Una mezcla de 4-(2-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído (293 mg, 1 mmol) y 2-metoxi-5-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina (0,58 g) en CH₂Cl₂ (5 ml) y THF (23 ml) se trató con Ti(OⁱPr)₄ (0,82 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se trató con NaBH(OAc)₃ (395 mg) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y agua y se filtró a través de Celite. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera. La almohadilla de Celite se lavó con MeOH y las porciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La purificación se logró mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

MS (M+1): 544 (modo positivo); 542 (modo negativo)

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 13,72 y 13,58 (ancho s, ancho s), 11,75 (ancho s), 9,35 (s, 1H), 7,85-7,95 (m, 2H), 7,25-7,36 (m, 9H), 6,41 (d, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,67-2,84 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

Ejemplo 48.0: éster metílico del ácido 6-(2,6-difluorofenil)-5-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

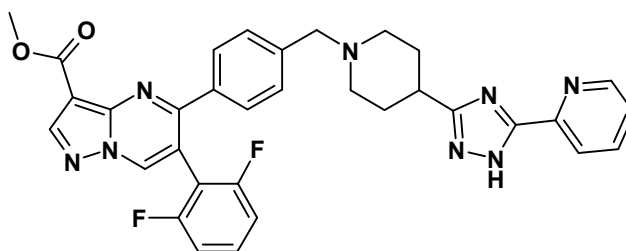


Se disuelven 402 mg (1,27 mmol) de 2-Metil-6-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 10 ml de NMP. Después de la adición de 0,43 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 500 mg (1,27 mmol) de éster metílico del ácido 6-(2,6-difluoro-fenil)-5-(4-formilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico y se agregan 0,13 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 296,3 mg (1,40 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Después del tratamiento de la mezcla de la reacción con NaHCO₃ saturado el precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. Después de la cromatografía del precipitado sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) se obtienen 368,6 mg (44,4 %) del producto deseado.

MS (CI, M+1): 621

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 13,65-14,20 (s, muy ancho, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,65-7,85 (m, 2H), 7,42-7,59 (m, 1H), 7,06-7,39 (m, 7H), 3,81 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,59-2,85 (m, 3H), 2,52 (s, 3H, parcialmente bajo la señal del solvente), 1,62-2,12 (m, 6H).

Ejemplo 48.1: éster metílico del ácido 6-(2,6-difluorofenil)-5-(4-{4-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

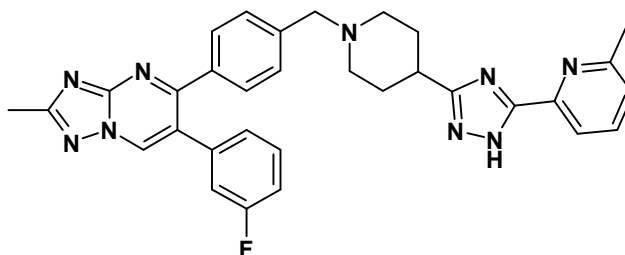


El compuesto del título se prepara en forma análoga al Ejemplo 48.0 mediante aminación reductora con el intermediario amina apropiado.

MS (CI, M+1): 607

¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 14,32 y 13,82 (ancho, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,62 (ancho, 1H), 7,80-8,05 (m, 2H), 7,22-7,59 (m, 6H), 7,05-7,22 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,65-2,89 (m, 3H), 1,98-2,12 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 2H), 1,63-1,82 (m, 2H).

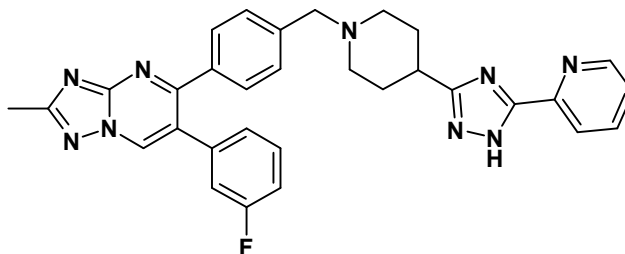
5 **Ejemplo 49.0: 6-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina**



10 Se disuelven 323 mg (1,02 mmol) de 2-metil-6-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 8,8 ml de NMP. Después de la adición de 0,34 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante dos horas. Se agregan 340 mg (1,02 mmol) de 4-[6-(3-Fluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-benzaldehído y 0,1 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 251 mg (1,12 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO₃ saturado. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. Después de la purificación mediante HPLC preparativa se obtienen 13,2 mg (2,3 %) del producto deseado.

15 ¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 9,40 (s, 1H), 7,68-7,87 (m, 2H), 7,00-7,40 (m, 9H), 3,50 (s, 2H), 2,62-2,90 (m, 3H), 2,52 (s, 3H, bajo la señal del solvente), 2,48 (s, 3H, bajo la señal del solvente), 1,98-2,12 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 2H), 1,67-1,82 (m, 2H).

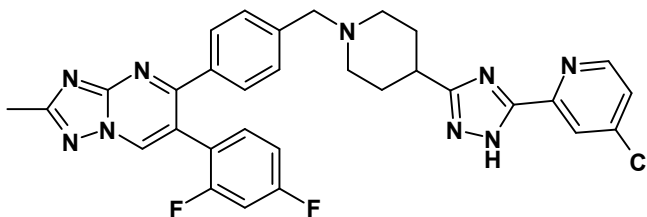
20 **Ejemplo 49.1: formiato de 6-(3-fluorofenil)-2-metil-5-(4-[4-(5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina**



El compuesto del título se prepara en forma análoga al Ejemplo 49.0 mediante aminación reductora con el intermediario amina apropiado.

25 ¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 14,30 (ancho, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,13 (formiato), 7,99 (d, 1H), 7,82-7,95 (m, 1H), 7,01-7,49 (m, 9H), 3,50 (s, 2H), 2,67-2,88 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,98-2,12 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 2H), 1,67-1,82 (m, 2H).

Ejemplo 50.0: 5-(4-[4-[5-(4-cloropiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil]-fenil)-6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



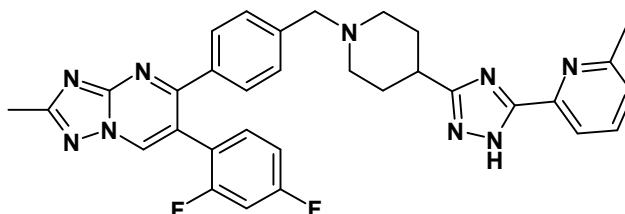
30 Se disuelven 192 mg (0,57 mmol) de 4-cloro-2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 4,8 ml de NMP. Después de la adición de 0,19 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 200 mg (0,57 mmol) de 4-[6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-benzaldehído y 0,06 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 133 mg (0,63 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5

horas. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO_3 saturado. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. Después de la cromatografía del precipitado sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) se obtienen 99,1 mg (27,6 %) del producto deseado.

MS (Cl, M+1): 598

- 5 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8,70 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,13-7,43 (m, 6H), 6,73-6,98 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,80-3,01 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,75-2,22 (m, 6H, en parte bajo la señal de agua del solvente).

Ejemplo 50.1: 6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-5-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

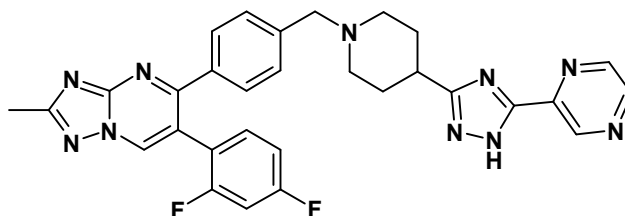


- 10 Se disuelven 180 mg (0,57 mmol) de 2-metil-6-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 4,8 ml de NMP. Después de la adición de 0,19 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 200 mg (0,57 mmol) de 4-[6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-benzaldehído y 0,06 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 133 mg (0,63 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5
- 15 horas. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO_3 saturado. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. Después de la cromatografía del precipitado sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) se obtienen 99,7 mg (28,7 %) del producto deseado.

MS (Cl, M+1): 578

- 20 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8,70 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,63-7,75 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,10-7,33 (m, 4H), 6,78-6,98 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,78-3,00 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,75-2,22 (m, 6H, en parte bajo la señal de agua del solvente).

Ejemplo 50.2: 6-(2,4-difluorofenil)-2-metil-5-[4-{4-(5-pirazin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil}-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

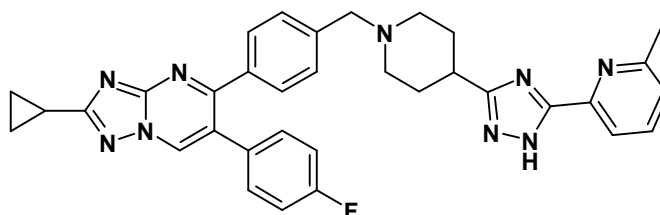


- 25 El compuesto del título se prepara en forma análoga al Ejemplo 50.0 mediante aminación reductora con el intermediario amina apropiado.

MS (Cl, M+1): 565

- 30 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 9,40 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58-8,69 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,15-7,31 (m, 3H), 6,78-6,96 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,83-3,02 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,89-2,21 (m, 6H, en parte bajo la señal de agua del solvente).

Ejemplo 51.0: 2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



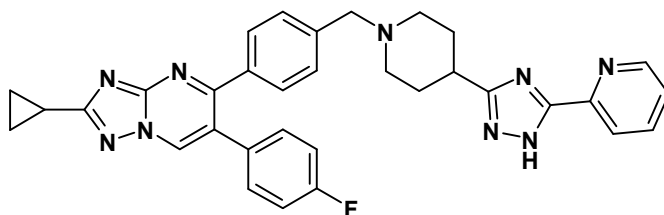
- 35 Se disuelven 154 mg (0,49 mmol) de 2-metil-6-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 4,2 ml de NMP. Después de la adición de 0,16 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 350 mg (50 % puro) de 2-ciclopropil-4-[6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-benzaldehído y 0,05 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan

113 mg (0,54 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO_3 saturado y se agita durante 20 minutos. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. Después de la cromatografía del precipitado sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol) se obtienen 192,2 mg (63,8 %) del producto deseado.

5 MS (Cl, M+1): 586

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,63 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,12-7,32 (m, 5H), 6,98-7,10 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,80-3,02 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,80-2,30 (m, 7H, en parte bajo la señal de agua del solvente), 1,20-1,32 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 2H).

10 **Ejemplo 51.1: 2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-{4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina**

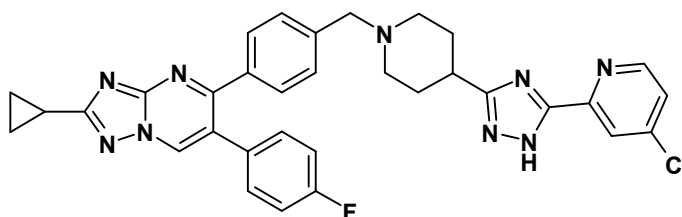


El compuesto del título se prepara en forma análoga al Ejemplo 51.0 mediante aminación reductora con el intermediario amina apropiado.

MS (Cl, M+1): 572

15 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8,68 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,31-7,48 (m, 3H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,10-7,21 (m, 2H), 6,96-7,10 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,80-3,05 (m, 3H), 1,85-2,30 (m, 7H, parcialmente bajo la señal de agua del solvente), 1,20-1,32 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 2H).

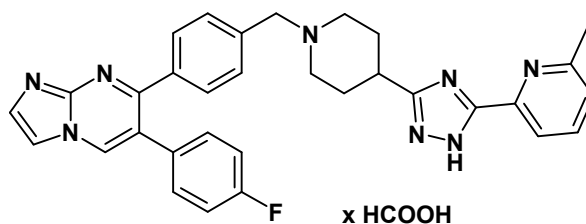
Ejemplo 51.2: 5-(4-{4-[5-(4-cloropiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



20 Se disuelven 412 mg de 4-cloro-2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 7,2 ml de NMP. Después de la adición de 0,28 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 600 mg de 2-ciclopropil-4-[6-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-benzaldehído (50 % puro) y 0,09 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 191 mg (0,92 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante tres días. Después del tratamiento de la mezcla de la reacción con NaHCO_3 saturado y agitación durante una hora no precipita un sólido. Se agregan 200 ml de éter *terc*-butílico metílico y la mezcla se agita durante una hora. Después de la separación la fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca y el solvente se evapora. Debido al producto restante en la fase acuosa esta fase se extrae dos veces con éter *terc*-butílico metílico (200 ml cada una). Las fases orgánicas combinadas se lavan y se secan. Después de la eliminación del solvente el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol). Se obtienen 134 mg (25,1 %) del producto puro y 92,5 mg (18,2 %) adicionales del producto ligeramente contaminado.

MS (Cl, M+1): 606

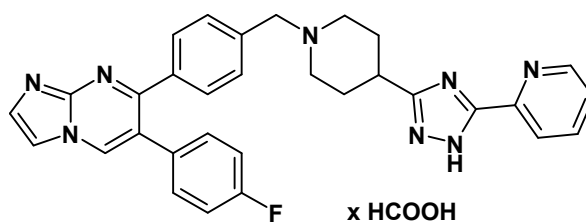
35 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,63 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,21-7,32 (m, 2H), 7,13-7,21 (m, 2H), 6,99-7,10 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,82-3,01 (m, 3H), 1,80-2,30 (m, 7H, parcialmente bajo la señal de agua del solvente), 1,20-1,30 (m, 2H), 1,10-1,20 (m, 2H).

Ejemplo 52.0: formiato de 6-(4-fluorofenil)-7-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina

5 Se disuelven 219 mg (0,69 mmol) de 2-Metil-6-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 5,4 ml de NMP. Después de la adición de 0,2 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 200 mg (0,63 mmol) de 4-[6-(4-Fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-benzaldehído y 0,06 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 147 mg (0,69 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO₃ saturado y se agita durante 20 minutos. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca. Se obtienen 233 mg (62,6 %) del producto deseado. 100 mg de este material se purifican adicionalmente mediante HPLC para dar 74,3 mg del compuesto del título como formiato.

MS (CI, M+1): 545

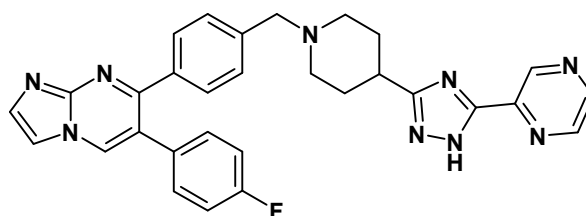
¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,02 (s, 1H), 8,12 (s, 1H, formiato), 7,90 (d, 1H), 7,70-7,85 (m, 3H), 7,10-7,38 (m, 9H), 3,60 (s, 2H), 2,68-2,98 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,12-2,35 (m, 2H), 1,89-2,03 (m, 2H), 1,70-1,89 (m, 2H).

Ejemplo 52.1: formiato de 6-(4-fluorofenil)-7-{4-[4-(5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidina

El compuesto del título se prepara en forma análoga al Ejemplo 52.0 mediante aminación reductora con el intermediario amina apropiado.

MS (CI, M+1): 531

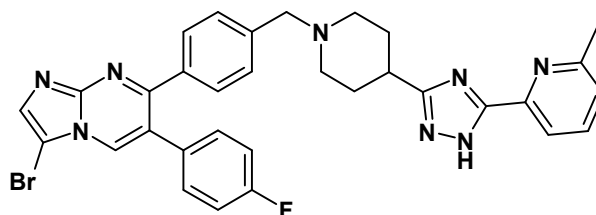
¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,02 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,10 (s, 1H, formiato), 8,01 (d, 1H), 7,85-7,96 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,43 (ancho, 1H), 7,10-7,35 (m, 8H), 3,58 (s, 2H), 2,69-2,93 (m, 3H), 2,09-2,29 (m, 2H), 1,89-2,03 (m, 2H), 1,70-1,89 (m, 2H).

Ejemplo 52.2: 6-(4-fluorofenil)-7-{4-[4-(5-pirazin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidina

El compuesto del título se prepara en forma análoga al Ejemplo 52.0 mediante aminación reductora con el intermediario amina apropiado.

MS (CI, M+1): 532

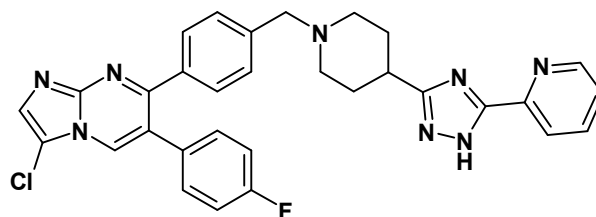
¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 9,19 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,59-8,72 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,11-7,38 (m, 8H), 3,49 (s, 2H), 2,71-2,93 (m, 3H), 1,68-2,19 (m, 6H).

Ejemplo 53.0: 3-bromo-6-(4-fluorofenil)-7-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina

Se disuelven 133 mg (0,24 mmol) de 6-(4-fluorofenil)-7-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina en 2,5 ml de cloroformo. Después de la adición de 65,2 mg (0,37 mmol) de N-bromosuccinimida la mezcla de la reacción se calienta durante tres horas a reflujo. El solvente se evapora y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: diclorometano/ metanol) para dar 97,5 mg (60,8 %) del producto deseado.

MS (ES+, M+1): 623/ 625

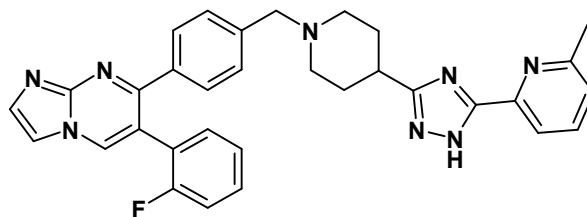
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,31 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,32-7,44 (m, 2H), 7,12-7,32 (m, 5H), 6,98-7,11 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,79-3,01 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,88-2,28 (m, 6H).

Ejemplo 53.1: 3-cloro-6-(4-fluorofenil)-7-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina

El compuesto del título se prepara en forma análoga al Ejemplo 53.0 haciendo reaccionar el material de partida apropiado con N-clorosuccinimida.

MS (Cl, M+1): 565/ 567

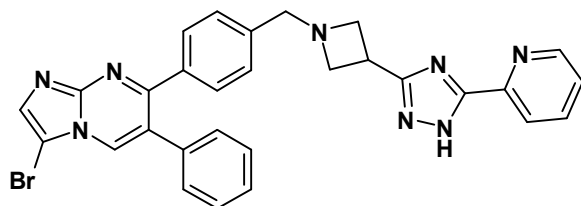
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,68 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,72-7,90 (m, 2H), 6,90-7,49 (m, 9H), 3,68 (s, 2H), 2,80-3,11 (m, 3H), 1,91-2,40 (m, 6H).

Ejemplo 54.0: 6-(2-fluorofenil)-7-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidina

Se disolvieron 398,6 mg (1,26 mmol) de 2-Metil-6-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 10,9 ml de NMP. Después de la adición de 0,42 ml de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 400 mg (1,26 mmol) de 4-[6-(2-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]-benzaldehído y 0,13 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 293,9 mg (1,39 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO₃ saturado y se agita durante 60 minutos. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua, se seca y se purifica mediante HPLC para dar 139,1 mg (19,3 %) del compuesto del título.

MS (Cl, M+1): 545

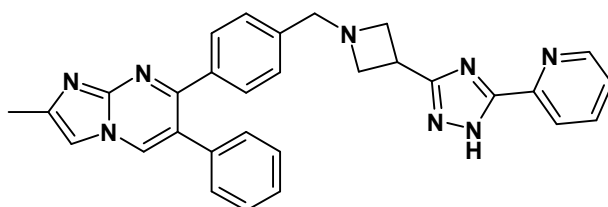
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,45 (s, 1H), 7,83-8,01 (m, 2H), 7,65-7,78 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,98-7,50 (m, 9H), 3,53 (s, 2H), 2,80-3,05 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,85-2,25, (m, 6H).

Ejemplo 55.0: 3-bromo-6-fenil-7-{4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidina

Se disuelven 143 mg (0,3 mmol) de 6-fenil-7-{4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidina en 11,8 ml de cloroformo. Se agregan 57,8 mg (0,3 mmol) de N-bromosuccinimida y la mezcla de la reacción se calienta durante una hora a reflujo. El solvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol). Se obtienen 19,1 mg (10 %) de compuesto puro y 75,8 mg (41 %) de producto ligeramente contaminado.

MS (ES+, M+1): 563/565

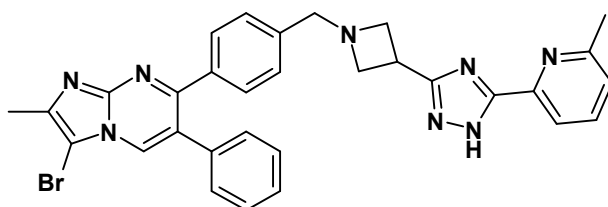
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,69 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,80-7,92 (m, 2H), 7,12-7,49 (m, 9H), 3,92-4,08 (m, 1H), 3,70-3,91 (m, 4H), 3,52-3,65 (m, 2H).

Ejemplo 56.0: 2-metil-6-fenil-7-{4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidina

Se disuelven 418,6 mg (1,53 mmol) de 2-(5-Azetidin-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 12 ml de NMP. Después de la adición de 0,43 ml (3,05 mmol) de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 435 mg (1,38 mmol) de 4-(2-Metil-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído y 0,19 ml de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 706,1 mg (3,33 mmol) NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO₃ saturado y se agita durante dos horas. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua, se seca y se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol) para dar 182,1 mg (24 %) del compuesto del título.

MS (ES+, M+1): 499

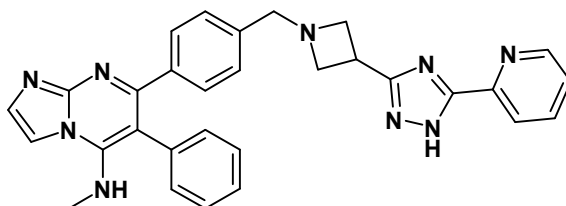
¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,90 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (ancho, 1H), 7,47 (ancho, 1H), 7,12-7,38 (m, 10H), 3,72 (ancho, 1H), 3,53-3,68 (m, 4H), 3,25-3,40 (m, 2H, bajo la señal de agua del solvente), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 57.0: 3-bromo-2-metil-7-{4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidina

Se disuelven 50 mg (0,098 mmol) de 2-metil-7-{4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidina en 3,9 ml de cloroformo. Se agregan 19,1 mg (0,11 mmol) de N-bromosuccinimida y la mezcla de la reacción se calienta durante una hora a reflujo. El solvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol). Se obtienen 19,1 mg (31,5 %) del compuesto deseado.

MS (ES+, M+1): 591/593

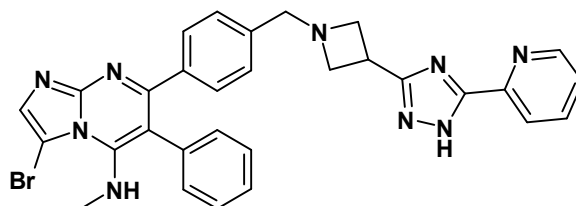
¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,49 (s, 1H), 7,74-7,88 (ancho, 2H), 7,18-7,38 (m, 10H), 3,50-3,80 (m, 5H), 3,23-3,90 (m, 2H, bajo la señal de agua del solvente), 2,52 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 58.0: metil-(6-fenil-7-{4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-amina

5 Se disuelven 257 mg (0,94 mmol) de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 7,3 ml de NMP. Después de la adición de 0,26 ml (1,88 mmol) de trietilamina la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 280 mg (0,85 mmol) de 4-(5-metilamino-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído y 0,12 ml (2,05 mmol) de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se agregan 469,9 mg (2,2 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO₃ saturado. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua, se seca y se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol) para dar 163 mg (33,5 %) del compuesto deseado del título.

MS (ES+, M+1): 514

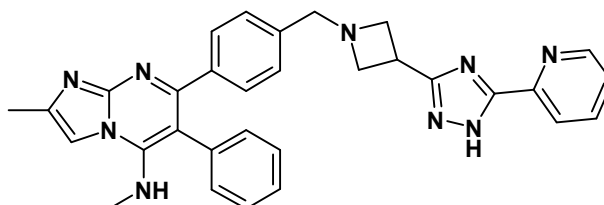
10 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 14,45 (ancho, 1H), 8,63 (ancho, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,85-8,00 (ancho con d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (ancho, 1H), 7,13-7,22 (m, 5H), 6,99-7,13 (m, 4H), 3,69 (ancho, 1H), 3,45-3,60 (m, 4H), 3,20-3,35 (m, 2H, bajo la señal de agua del solvente), 2,32 (d, 3H).

Ejemplo 59.0: (3-bromo-6-fenil-7-{4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-metilamina

20 Se disuelven 50 mg (0,097 mmol) de metil-(6-fenil-7-{4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-amina en 3,9 ml de cloroformo. Se agregan 19,1 mg (0,11 mmol) de N-bromosuccinimida y la mezcla de la reacción se calienta durante una hora a reflujo. El solvente se evapora y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol). Se obtienen 15 mg (24,7 %) del compuesto deseado.

MS (ES-): 590/592

25 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,65 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 9H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,65-3,78 (m, 4H), 3,50-3,60 (m, 2H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 60.0: metil-(2-metil-6-fenil-7-{4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-amina

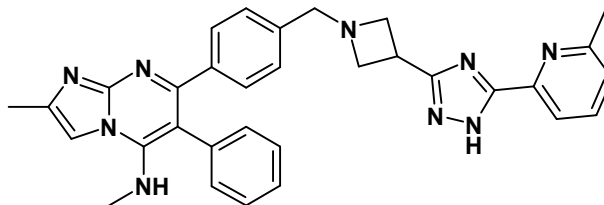
30 Se disuelven 237,8 mg (0,87 mmol) de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 6,8 ml de NMP. Se agregan 0,24 ml (1,74 mmol) de trietilamina y la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 270 mg (0,79 mmol) de 4-(2-Metil-5-metilamino-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído y 0,11 ml (1,89 mmol) de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante dos días a temperatura ambiente. Se agregan 401,1 mg (1,89 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 9 días. Después del proceso habitual y la purificación mediante HPLC se obtienen 29,6 mg (7,1 %) del compuesto deseado del título.

MS (ES+, M+1): 528

35 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 8,68 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,89-7,98 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,13-7,30

(m, 9H), 3,82-4,05 (m, 5H), 3,70-3,82 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 61.0: metil-(2-metil-7-{4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-amina

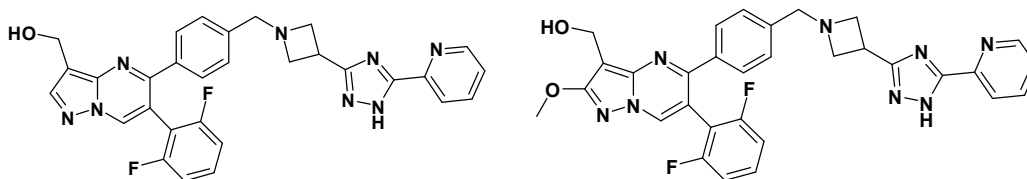


5 El compuesto se prepara en forma análoga al Ejemplo 60. Se hacen reaccionar 416 mg de 2-(5-Azetidin-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-6-metilpiridina x 2 HCl (60 % puro) con 270 mg (0,79 mmol) de 4-(2-metil-5-metilamino-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído para dar finalmente después de la purificación por HPLC 88,3 mg (20,7 %) del compuesto esperado.

MS (ES+, M+1): 542

10 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 7,89 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,15-7,29 (m, 9H), 3,88-4,01 (m, 5H), 3,75-3,86 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplos 62.0 y 63.0: (6-(2,6-difluorofenil)-5-{4-[3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanol y (6-(2,6-difluorofenil)-2-metoxi-5-{4-[3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanol



15 Se disuelven 240 mg (0,42 mmol) de éster metílico del ácido 6-(2,6-difluorofenil)-5-(4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (ejemplo 28) en 8,3 ml de éter dietílico/tetrahidrofurano. Se agregan 15,7 mg (0,42 mmol) de LiAlH₄ y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se agregan 10 mg adicionales de LiAlH₄ y la agitación se continúa durante 5 horas. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO₃ saturado y se extrae tres veces con éter metílico *terc*-butílico. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan y después de la evaporación del solvente se purifican mediante HPLC. Se obtiene 1 mg (0,4 %) del derivado metanol y 53,8 mg (21,2 %) del derivado 2-metoxi-metanol.

Derivado metanol:

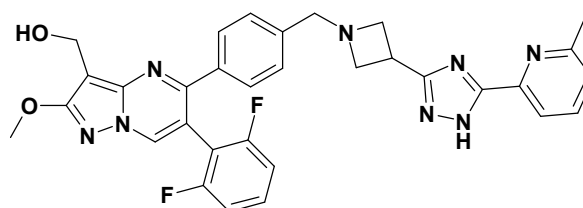
25 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 9,01 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,89-7,98 (m, 1H), 7,35-7,50 (m, 4H), 7,28-7,34 (m, 2H), 6,92-7,05 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,85-3,99 (m, 1H), 3,69-3,83 (m, 4H), 3,52-3,66 (m, 2H).

Derivado metoxi-metanol:

MS (ES+, M+1): 581

30 ¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 14,40 (ancho, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,85-7,98 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,39-7,50 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 4H), 6,89-7,01 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,62-3,78 (m con s, 4H), 3,50-3,62 (m, 4H), 3,20-3,40 (m, 2H, la señal de agua del solvente influencia la integración).

Ejemplo 63.1: [6-(2,6-difluorofenil)-2-metoxi-5-(4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanol



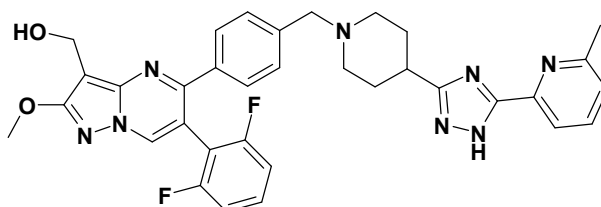
35

El compuesto del título se prepara en forma análoga al Ejemplo 63.0 mediante aminación reductora con el intermediario amina apropiado.

MS (ES+, M+1): 595

¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 14,30 (ancho, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,71-7,87 (m, 3H), 7,22-7,38 (m, 2H), 7,04-7,21 (m, 4H), 6,90-7,01 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,62-3,78 (m, 4H), 3,49-3,60 (m, 4H), 3,20-3,40 (m, 2H, la señal de agua del solvente influencia la integración), 2,52 (s, 3H).

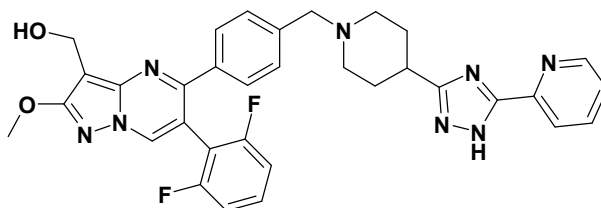
Ejemplo 63.2: [6-(2,6-difluorofenil)-2-metoxi-5-(4-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanol



10 El compuesto del título se prepara en forma análoga al Ejemplo 63.0 mediante aminación reductora con el intermediario amina apropiado.

¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 14,18 (ancho, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,73-7,83 (m, 3H), 7,22-7,34 (m, 2H), 7,10-7,21 (m, 4H), 6,90-7,00 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,68-2,82 (m, 3H), 2,52 (s, 3H, bajo la señal del solvente), 1,95-2,08 (m, 2H), 1,83-1,95 (m, 2H), 1,63-1,82 (m, 2H).

15 **Ejemplo 63.3:** (6-(2,6-difluorofenil)-2-metoxi-5-(4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)]-piperidin-1-ilmetil)-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-metanol

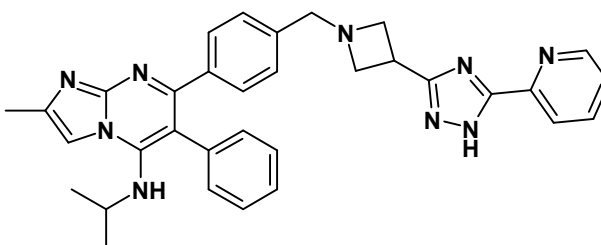


El compuesto del título se prepara en forma análoga al Ejemplo 63.0 mediante aminación reductora con el intermediario amina apropiado.

20 MS (ES+, M+1): 609

¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 14,33 y 13,82 (ancho, 1H), 8,55-8,70 (m, 2H), 7,73-8,03 (m, 3H), 7,35-7,52 (m, 1H), 7,21-7,35 (m, 1H), 7,05-7,23 (m, 4H), 6,89-7,01 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,68-2,82 (m, 3H), 1,95-2,11 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 2H).

25 **Ejemplo 64.0:** isopropil-(2-metil-6-fenil-7-{4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-amina



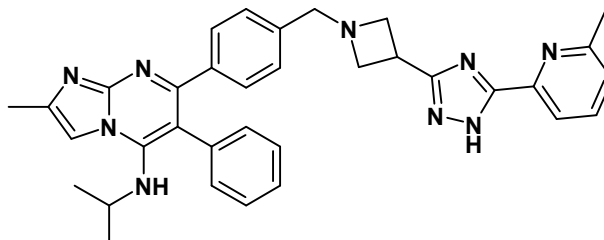
Se disuelven 227,9 mg (0,83 mmol) de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 6,5 ml de NMP. Se agregan 0,25 ml (1,8 mmol) de trietilamina y la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 280 mg (0,76 mmol) de 4-(2-Metil-5-isopropilamino-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)-benzaldehído y 0,08 ml (1,36 mmol) de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante tres días a temperatura ambiente. Se agregan 176,2 mg (0,83 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregan 88 mg adicionales de NaBH(OAc)₃ y la agitación se continúa durante 26 horas. Después del proceso habitual y la purificación mediante cromatografía de columna y mediante HPLC se obtienen 4,9 mg (1,1 %) del compuesto deseado del título.

35 MS (ES+): 556

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 8,66 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,89-7,98 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,12-7,34

(m, 9H), 3,86-3,99 (m, 1H), 3,71-3,86 (m, 4H), 3,57-3,70 (m, 2H), 3,40 (sep., 1H), 2,43 (s, 3H), 1,00 (d, 6H).

Ejemplo 65.0: isopropil-(2-metil-6-fenil-7-{4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidín-5-il)-amina

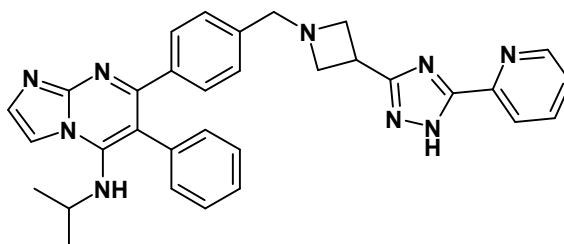


5 El compuesto se prepara en forma análoga al Ejemplo 64. Se hacen reaccionar 399,3 mg de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-6-metilpiridina x 2 HCl (60 % puro) con 280 mg (0,76 mmol) de 4-(2-metil-5-isopropilamino-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidín-7-il)-benzaldehído para dar finalmente después de la purificación por HPLC 10,4 mg (2,34 %) del compuesto deseado.

MS (ES+, M+1): 570

10 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,96 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,03-7,42 (m, 11H), 4,25 (1H), 3,70-4,10 (m, 6H), 3,53-3,70 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,03 (d, 6H).

Ejemplo 66.0: isopropil-(6-fenil-7-{4-{3-[5-(piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidín-5-il)-amina

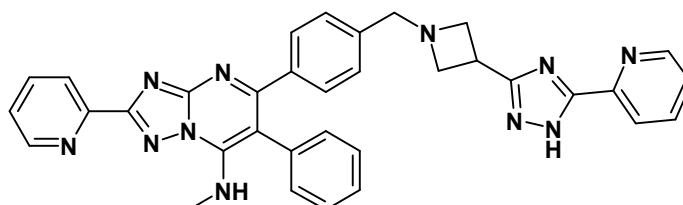


15 Se disuelven 253,8 mg (0,93 mmol) de 2-(5-Azetidin-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 7,2 ml de NMP. Se agregan 0,26 ml (1,85 mmol) de trietilamina y la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 300 mg (0,84 mmol) de 4-(5-Isopropilamino-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidín-7-il)-benzaldehído y 0,12 ml (2,02 mmol) de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se agregan 463,8 mg (2,2 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche.

20 Después del proceso habitual y la purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol) se obtienen 132 mg (27,5 %) del compuesto del título puro y 42 mg (9,2 %) del compuesto del título ligeramente contaminado.

25 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,65 (ancho, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (ancho, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (ancho, 1H), 7,12-7,30 (m, 5H), 6,97-7,10 (m, 4H), 6,16 (d, 1H), 3,70 (ancho, 1H), 3,48-3,51 (m, 4H), 3,22-3,38 (m, 2H, bajo la señal de agua del solvente), 3,03 (sep., 1H), 0,90 (d, 6H).

Ejemplo 67.0: metil-(6-fenil-2-piridin-2-il-5-{4-{3-[5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-7-il)-amina

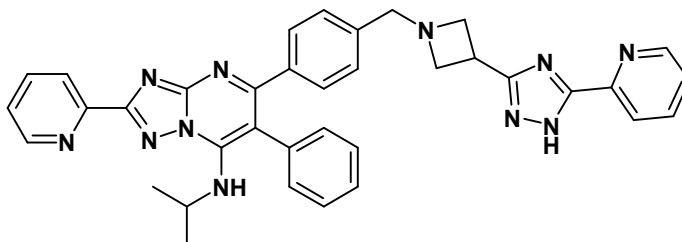


30 Se disuelven 148,4 mg (0,54 mmol) de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 4,2 ml de NMP. Se agregan 0,15 ml (1,08 mmol) de trietilamina y la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 200 mg (0,49 mmol) de 4-(7-Metilamino-6-fenil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidín-5-il)-benzaldehído y 0,07 ml (1,18 mmol) de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 271,2 mg (1,28 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después del proceso habitual y la purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol) se obtienen 71,6 mg (22 %) del compuesto del título puro.

MS (CI, M+1): 592

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,80 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,78-7,95 (m, 2H), 7,05-7,50 (m, 11H), 6,70 (q, 1H), 3,90-4,10 (m, 1H), 3,63-3,85 (m, 4H), 3,45-3,60 (m, 2H), 2,59 (d, 3H).

5 **Ejemplo 68.0: isopropil-(6-fenil-2-piridin-2-il-5-[4-[3-[5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-amina**

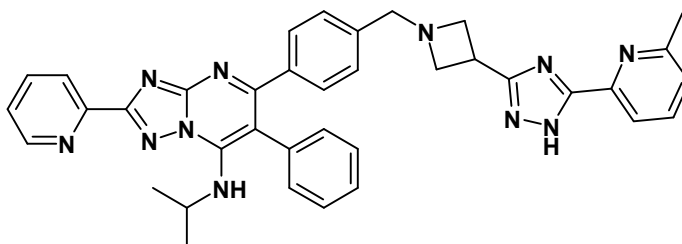


10 Se disuelven 138,8 mg (0,51 mmol) de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 3,9 ml de NMP. Se agregan 0,15 ml (1,08 mmol) de trietilamina y la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 200 mg (0,46 mmol) de 4-(7-Isopropilamino-6-fenil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído y 0,05 ml (0,83 mmol) de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 107 mg (0,51 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después del proceso habitual y la purificación mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol) se obtiene 87,2 mg (30,6 %) del compuesto del título puro.

MS (ES+, M+1): 620

15 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 8,75 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,50-7,61 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,12-7,38 (m, 9H), 3,94 (hep, 1H), 3,54-3,82 (m, 7H), 1,09 (d, 6H).

Ejemplo 69.0: isopropil-(6-fenil-2-piridin-2-il-5-[4-[3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-amina

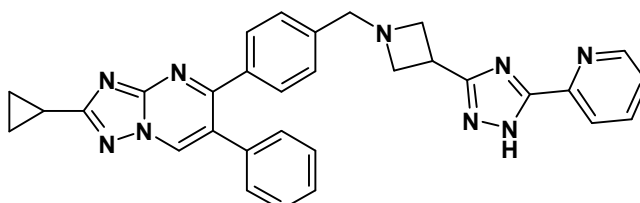


20 Se disuelven 138,8 mg (0,51 mmol) de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-6-metilpiridina x 2 HCl (60 % puro) en 3,9 ml de NMP. Se agregan 0,15 ml (1,08 mmol) de trietilamina y la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 200 mg (0,46 mmol) de 4-(7-Isopropilamino-6-fenil-2-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído y 0,05 ml (0,83 mmol) de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 107 mg (0,51 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de la reacción se trata con NaHCO₃ y el precipitado formado se retira por filtración. El material filtrado se extrae con éter metílico *terc*-butílico. La fase orgánica se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y el solvente se elimina. Este residuo y el precipitado se combinan y se purifica mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol) y adicionalmente mediante HPLC para dar 7,4 mg (2,54 %) del compuesto deseado.

MS (ES+, M+1): 634

30 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,75 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,14-7,39 (m, 10H), 3,89 (hep, 1H), 3,60-3,78 (m, 5H), 3,49-3,59 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,09 (d, 6H).

Ejemplo 70.0: 2-ciclopropil-6-fenil-5-[4-[3-(5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina



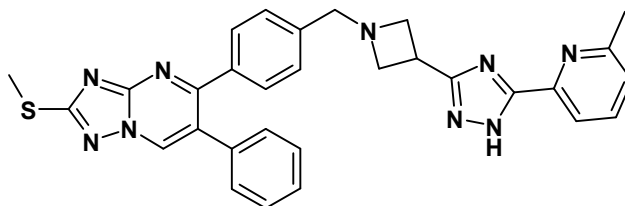
35

Se disuelven 221,5 mg (0,81 mmol) de 2-(5-azetidin-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl en 6,3 ml de NMP. Se agregan 0,23 ml (1,62 mmol) de trietilamina y la mezcla de la reacción se agita durante una hora. Se agregan 250 mg (0,73 mmol) de 4-(2-ciclopropil-6-fenil-[1,2,4-a]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído y 0,1 ml (1,76 mmol) de ácido acético. La mezcla de la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agregan 404 mg (1,91 mmol) de NaBH(OAc)₃ en porciones y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de la reacción se trata con Solución saturada de NaHCO₃ y el producto precipitado en bruto se retira por filtración y se purifica mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyentes: diclorometano/ metanol) para dar 229,4 mg (59,4 %) del compuesto del título puro.

MS (ES+, M+1): 526

¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): 14,45 (ancho, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,93 (ancho, 1H), 7,48 (ancho, 1H), 7,18-7,38 (m, 9H), 3,72 (ancho, 1H), 3,50-3,65 (m, 4H), 3,24-3,40 (m, 2H, bajo la señal de agua del solvente), 2,12-2,22 (m, 1H), 0,93-1,13 (m, 4H).

Ejemplo 71.0: 5-(4-{3-[5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidin-1-ilmetil}-fenil)-2-metilsulfanil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

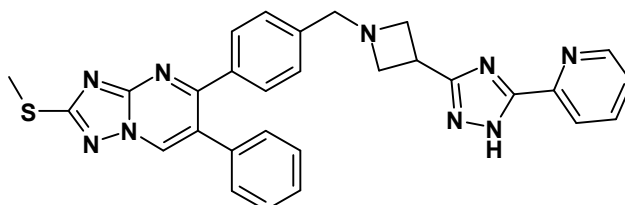


Una mezcla de 4-(2-metilsulfanil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-benzaldehído (200 mg, 0,548 mmol), 2-(5-Azetidin-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-6-metilpiridina x 2 HCl (174 mg, 60 % puro), trietilamina (0,168 ml), AcOH (0,075 ml) y NMP (4,6 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (279 mg) y la mezcla se agitó durante 3 h. La reacción se dividió entre CH₂Cl₂ y agua, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (78 mg) como un sólido blanco.

UPLC-MS: TR = 0,96 min; m/z = 546,55;

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ = 14,15 (ancho s), 9,33 (s, 1H), 7,75 – 7,83 (m, 2H), 7,19 – 7,33 (m, 10 H), 3,66 – 3,74 (m, 1H), 3,54 – 3,59 (m, 4H), [2H oscurecido por el solvente], 2,65 (s, 3H), 2,52 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 72.0: 2-metilsulfanil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidin-1-ilmetil}-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

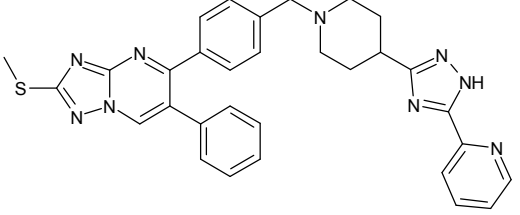
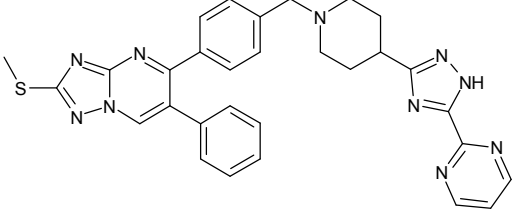
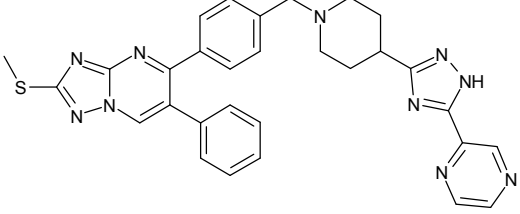
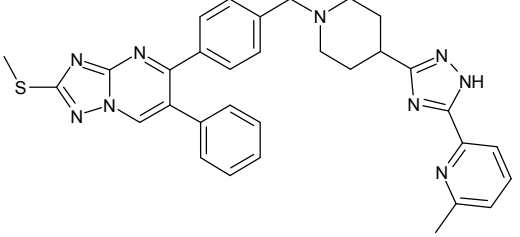


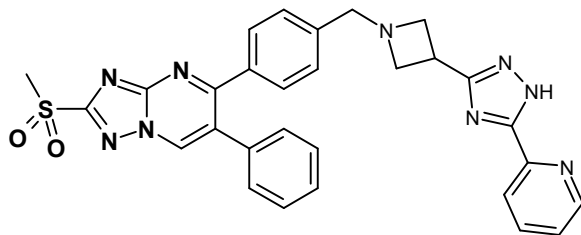
El compuesto del título se preparó a partir del aldehído (200 mg) y el clorhidrato de amina (165 mg) respectivos en forma análoga al Ejemplo 71. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título (120 mg) ligeramente contaminado con ácido fórmico

UPLC-MS: TR = 0,90 min; m/z = 530,1 (ES-);

¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ = 14,46 (ancho s), 9,33 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,92 (ancho s, 1H), 7,46 (ancho s, 1H), 7,20 – 7,33 (m, 9H), 3,72 (m, 1H), 3,57 – 3,61 (m, 4H), [2H oscurecido por el solvente], 2,65 (s, 3H) ppm.

Los siguientes ejemplos se prepararon en forma análoga al Ejemplo 72.0 usando el clorhidrato de amina apropiado.

Ejemplo	Estructura / Nombre	Información analítica
72.1	 <p data-bbox="392 595 914 678">2-metilsulfanil-6-fenil-5-{4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina</p>	<p data-bbox="954 349 1422 405">UPLC-MS: TR = 0,80 min; m/z = 558,1 (ES-);</p> <p data-bbox="954 416 1422 618">¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 14,33 y 13,82 (2 x ancho s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,62 (ancho s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,90 (ancho s, 1H), 7,44 (ancho s, 1H), 7,22 – 7,33 (m, 9H), 3,46 (s, 2H), 2,63 – 2,81 (m, 6H), 2,02 – 2,08 (m, 2H), 1,90 – 1,92 (m, 2H), 1,69 – 1,77 ppm</p>
72.2	 <p data-bbox="392 947 914 1030">2-metilsulfanil-6-fenil-5-{4-[4-(5-pirimidin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina</p>	<p data-bbox="954 701 1422 734">UPLC-MS: TR = 0,85 min; m/z = 561,68;</p> <p data-bbox="954 745 1422 891">¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ 9,33 (s, 1H), 8,88 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,21 – 7,33 (m, 9H), 3,46 (s, 2H), 2,66 – 2,81 (m, 6H), 2,02 – 2,09 (m, 2H), 1,90 – 1,94 (m, 2H), 1,67 – 1,78 (m, 2H) ppm</p>
72.3	 <p data-bbox="392 1299 914 1382">2-metilsulfanil-6-fenil-5-{4-[4-(5-pirazin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina</p>	<p data-bbox="954 1052 1422 1086">UPLC-MS: TR = 0,87 min; m/z = 561,58;</p> <p data-bbox="954 1097 1422 1265">¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 14,20 (ancho s), 9,34 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,67 – 8,71 (m, 2H), 7,24 – 7,35 (m, 9H), 3,49 (s, 2H), 2,79 – 2,84 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,06 – 2,11 (m, 2H), 1,94 – 1,97 (m, 2H), 1,74 – 1,82 (m, 2H) ppm</p>
72.4	 <p data-bbox="392 1673 914 1756">5-(4-{4-[5-(6-metil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-ilmetil}-fenil)-2-metilsulfanil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina</p>	<p data-bbox="954 1404 1422 1460">UPLC-MS: TR = 0,93 min; m/z = 572,62 (ES-);</p> <p data-bbox="954 1471 1422 1639">¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): δ 14,14, 13,80 (2 x ancho s), 9,33 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,21 – 7,33 (m, 10H), 3,46 (s, 2H), 2,65 – 2,81 (m, 6H), 2,00 – 2,07 (m, 2H), 1,88 – 1,92 (m, 2H), 1,67 – 1,78 (m, 2H) ppm</p>

Ejemplo 73.0: 2-metansulfonil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina**Paso 1: [4-(2-Metilsulfanil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-fenil]-metanol**

- 5 Una mezcla de 5-cloro-2-metilsulfanil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (310 mg, 1,12 mmol), ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico (187 mg, 1,23 mmol), 2,32 ml de solución de Na₂CO₃ (10 %), 56 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio(II) y 3,6 ml de DME se calentó a 100 °C durante 50 min bajo irradiación de microondas. Paralelamente, se llevó a cabo una segunda reacción con una porción de 100 mg de 5-cloro-2-metilsulfanil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina. Al enfriar, ambas mezclas se combinaron, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto el cual se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.
- 10 UPLC-MS: TR = 1,08 min; m/z = 349,51;

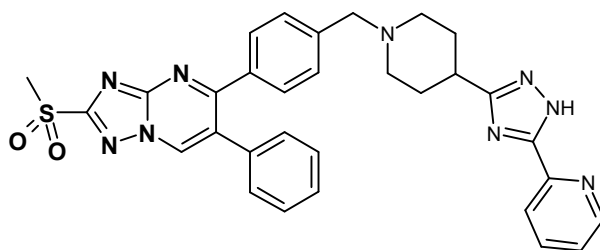
Paso 2: [4-(2-metilsulfanil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-fenil]-metanol

- 15 Se agregó ácido meta-cloro-perbenzoico (0,517 g, 70 % puro), al producto en bruto del Paso 1 y se agregó CH₂Cl₂ hasta que la mezcla se disolvió (15,8 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío, se colocó en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ y se filtró. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución: 1:1 hexano:EtOAc a EtOAc) para dar el compuesto del título (180 mg) como una espuma blanca.
- UPLC-MS: TR = 0,93 min; m/z = 381,44;

Paso 3: 2-metansulfonil-6-fenil-5-{4-[3-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

- 20 El alcohol del Paso 2 (180 mg, 0,47 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (14 ml) y se agregó trietilamina (0,098 ml) antes de enfriar la mezcla a 0 °C. Se agregó cloruro de metansulfonilo (0,040 ml) por goteo y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se detuvo con agua, se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío.
- 25

- El mesilato en bruto se colocó inmediatamente en DMF (4,5 ml) y se agregó 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl (130 mg), seguido por trietilamina (0,264 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas. Al enfriar la reacción se detuvo con agua y el sólido precipitado se filtró para dar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía seguido por HPLC preparativa dio el compuesto del título;
- 30 UPLC-MS: TR = 0,80 min; m/z = 564,51.

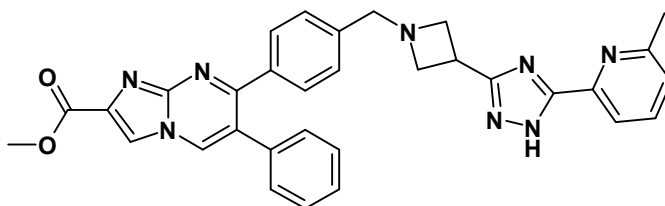
Ejemplo 73.1: 2-metansulfonil-6-fenil-5-{4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidín-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

- 35 El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 73.0 usando la sal clorhidrato de amina apropiada en el paso 3.

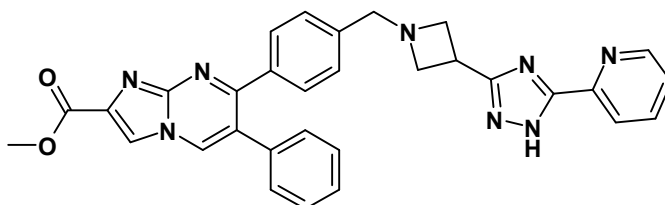
UPLC-MS: TR = 0,77 min; m/z = 590,32 (ES-);

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 14,13 (ancho s), 9,63 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,24 – 7,44 (m, 10H), 3,47 – 3,49 (m, 5H), 2,77 – 2,81 (m, 2H), [1H oscurecido por el solvente], 2,01 – 2,09 (m, 2H), 1,89 – 1,94 (m, 2H), 1,68 – 1,79 (m, 2H) ppm.

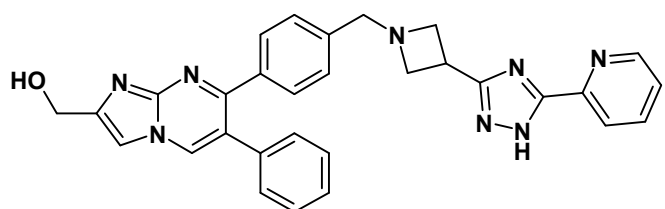
40

Ejemplo 74.0: éster metílico del ácido 7-(4-{3-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil}-fenil)-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico

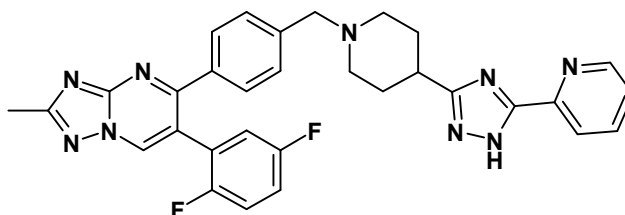
5 El compuesto del título se prepara análogamente a las descripciones previamente mencionadas haciendo reaccionar 500 mg (1,4 mmol) de éster metílico del ácido 7-(4-formilfenil)-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico con 671,9 mg (1,4 mmol) de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-6-metilpiridina x 2 HCl (60 % puro), para dar 75,6 mg (9,2 %) del producto deseado después de la purificación. MS (ES+, M+1): 557
¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 14,23 (muy ancho, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,72-7,88 (m, 2H), 7,15-7,40 (m, 10H), 3,88 (s, 3H), 3,50-3,80 (m, 5H), 3,22-3,39 (m, 2H, bajo la señal de agua del solvente), 2,51 (s, 3H).

Ejemplo 74.1: éster metílico del ácido 6-fenil-7-{4-[3-[5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico

15 El compuesto del título se prepara análogamente a las descripciones previamente mencionadas haciendo reaccionar 500 mg (1,4 mmol) de éster metílico del ácido 7-(4-formilfenil)-6-fenil-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico con 383,6 mg (1,4 mmol) de 2-(5-azetidín-3-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl, para dar 132,6 mg (15,7 %) del producto deseado después de la purificación.
 MS (ES+, M+1): 543
¹H-RMN (300 MHz, d6-DMSO): 14,42 (muy ancho, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (ancho, 1H), 7,12-7,52 (m, 10H), 3,89 (s, 3H), 3,50-3,82 (m, 5H), 3,22-3,39 (m, 2H, bajo la señal de agua del solvente).

Ejemplo 75.0: 6-fenil-7-{4-[3-[5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-metanol

25 A una solución de 61,4 mg (0,11 mmol) de éster metílico del ácido 6-fenil-7-{4-[3-[5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-azetidín-1-ilmetil]-fenil}-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (descrito en el ejemplo 74.1) en 3 ml de THF se agregan 4,3 mg (0,11 mmol) de LiAlH₄. Después de calentar a reflujo durante 5 horas la mezcla de la reacción se vierte sobre NaHCO₃ saturado y se extrae tres veces con éter *terc*-butilico metílico. El solvente se elimina y el residuo se purifica mediante cromatografía HPLC. Se obtienen 2,6 mg (4 %) del producto deseado.
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,68 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,79-7,89 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,08-7,50 (10H), 4,90 (s, 2H), 3,95-4,12 (m, 1H), 3,62-3,90 (m, 4H), 3,48-3,63 (m, 2H).

Ejemplo 76.0: 6-(2,5-difluorofenil)-2-metil-5-{4-[4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

5 El compuesto del título se prepara análogamente a las descripciones previamente mencionadas haciendo reaccionar 276 mg de 4-[6-(2,5-difluorofenil)-2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-benzaldehído el cual es sólo 30 % puro, con 71,4 mg de 2-(5-piperidin-4-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina x 2 HCl, para dar 42,4 mg (30,2 %) del producto deseado después de la cromatografía.

MS (Cl, M+1): 564

10 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,72 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,78-7,89 (m, 1H), 7,18-7,84 (m, 5H), 6,98-7,12 (m, 2H), 6,86-6,98 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,78-3,01 (m, 3H), 1,83-2,25 (m, 6H).

Investigaciones biológicas

Los siguientes ensayos se pueden usar para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Ensayo biológico 1.0: Ensayo con Akt1 quinasa

15 La actividad inhibidora de Akt1 de los compuestos de la presente invención se puede cuantificar empleando el ensayo Akt1 TR-FRET como se describe en los siguientes párrafos. La quinasa recombinante humana Akt1 de longitud completa marcada con His, expresada en células de insecto se obtuvo de Invitrogen (Número de parte PV 3599). Como sustrato para la reacción de quinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRTLSTFAEPG (extremo C en la forma de amida), que se puede adquirir, por ejemplo, en la compañía Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).

20 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100x del compuesto de prueba en DMSO en una placa para microtitulación negra de poco volumen de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de Akt1 en tampón de ensayo [Tris/HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditiotretitol 1 mM, Triton X-100 (Sigma) 0,02 % (v/v)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de prueba a la enzima antes de comenzar la reacción quinasa. A continuación, se inició la reacción quinasa por la adición de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 10 µM) y sustrato (1,67 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 1 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. La concentración de Akt1 en el ensayo se ajustó según la actividad del lote de enzima y se consideró apropiado un ensayo en el intervalo lineal, con concentraciones típicas de enzima en el intervalo de 0,05 ng/µl aproximadamente (concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl).

30 La reacción se detuvo por la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección HTRF (estreptavidina-XL665 [Cisbio] 200 nM y anticuerpo anti-fosfo-Serina [Millipore, N.º cat. 35-001] 1,5 nM y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con Eu-W 1024 LANCE [Perkin Elmer] 0,75 nM) en una solución acuosa EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH pH 7,5).

35 La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelado de Eu-anti-IgG de ratón hacia la estreptavidina-XL665. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de HTRF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, los compuestos de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo a nivel de soluciones madre 100x con diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI₅₀ se calcularon con un ajuste de 4 parámetros usando un software propio de los autores.

Ensayo biológico 2.0: Ensayo con Akt2 quinasa

La actividad inhibidora de Akt2 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo Akt2 TR-FRET como se describe en los siguientes párrafos.

5 La quinasa recombinante humana Akt2 de longitud completa marcada con His, expresada en células de insecto y activada por PDK1, se obtuvo de Invitrogen (número de parte PV 3975). Como sustrato para la reacción de quinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRTLSTFAEPG (extremo C en la forma de amida), que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).

10 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100x del compuesto de prueba en DMSO en una placa para microtitulación negra de poco volumen de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de Akt2 en tampón de ensayo [Tris/HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditiotretitol 1 mM, Triton X-100 (Sigma) 0,02 % (v/v)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de prueba a la enzima antes de comenzar la reacción quinasa. A continuación, se inició la reacción quinasa por la adición de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 10 µM) y sustrato (1,67 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 1 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. La concentración de Akt2 en el ensayo se ajustó según la actividad del lote de enzima y se consideró apropiado un ensayo en el intervalo lineal, con concentraciones típicas de enzima en el intervalo de 0,2 ng/µl aproximadamente (concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl).

20 La reacción se detuvo por la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección HTRF (estreptavidina-XL665 [Cisbio] 200 nM y anticuerpo anti-fosfo-Serina [Millipore, N.º cat. 35-001] 1,5 nM y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con Eu-W 1024 LANCE [Perkin Elmer] 0,75 nM) en una solución acuosa EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino 0,1 % (p/v) en 50 mM HEPES/NaOH pH 7,5).

25 La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido biotinilado fosforilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelado de Eu-anti-IgG de ratón hacia la estreptavidina-XL665. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, los compuestos de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo a nivel de soluciones madre de concentración 100x con diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI₅₀ se calcularon con un ajuste de 4 parámetros usando un software propio de los autores.

35 Los compuestos preferidos de la presente invención presentan los siguientes valores en cualquiera de los ensayos con Akt1 o Akt2 quinasa: CI₅₀ < 5 µM, más preferentemente, CI₅₀ < 0,5 µM, aún más preferentemente, CI₅₀ < 0,05 µM.

Ensayos celulares: Ensayo con p-PRAS40 y p-AKT

40 La evaluación de las actividades de AKT celular se condujo con las líneas celulares HEK293-AKT y HEK293-PRAS40. Las líneas celulares expresan AKT o PRAS40 como fusiones con la proteína fluorescente verde (GFP, un aceptor adecuado de TR-FRET para el fluoróforo Tb en estado excitado), respectivamente. Los efectos de los inhibidores de AKT sobre el estado de fosforilación de las proteínas de fusión GFP-PRAS40 o GFP-AKT se detectaron en lisados celulares usando anticuerpos Tb-anti-AKT(S473) y Tb-anti-pPRAS40 [pThr246] LanthaScreen™.

Ensayo biológico 3.1: Ensayo con p-PRAS40

50 Se plaquearon células HEK293-PRAS40 (PerkinElmer N.º 6007688) a razón de 20000 células/pocillo en MTP de 384 pocillos. Después de incubación durante una noche a 37 °C, se agregaron los compuestos de prueba diluidos en medio de cultivo a las células. Después de 1 hora de tratamiento, las células fueron estimuladas con insulina (Insulina N.º 12585-014, Invitrogen) con una concentración final de 500 pM durante 40 min. A continuación, las células se lisaron con un tampón que contiene Tris 20 mM, pH 7,4, EDTA 5 mM, NaCl 150 mM, NP-40 1 %, inhibidores de fosfatasa/proteasa y Tb-anti-AKT 5 nM. Después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente, se detectó el valor de TR-FRET usando un lector de placas PHERAstar (BMG LABTECH) y se usa una relación de emisión de 520/490 nm para calcular la CI₅₀.

55

Ensayo biológico 3.2: Ensayo con p-AKT

El ensayo con fosfo-AKT se realizó de manera análoga al protocolo p-PRAS40, excepto que la línea celular es HEK293-AKT y la estimulación es con IGF-1 5 ng/ml.

5 Los compuestos preferidos de la presente invención muestran, en cualquiera de los ensayos con p-PRAS40 o p-AKT: $CI_{50} < 10 \mu\text{M}$, más preferentemente, $CI_{50} < 1 \mu\text{M}$.

Ensayo biológico 4.0: Ensayos de proliferación de células tumorales

10 Los compuestos fueron evaluados en un ensayo basado en células que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la proliferación de células tumorales después de 72 h de exposición al fármaco. La viabilidad celular se determina usando el conjunto de viabilidad de células luminiscentes Cell Titer-Glo de Promega (N.º cat. G7573). Las células se sembraron en placas a razón de 1000-5000 células/pocillo (dependiendo de las líneas celulares) en 100 ml de medio de cultivo sobre placas negras/de fondo claro (Fisher N.º 07-200-565). Para cada línea celular evaluada, las células se sembraron sobre una placa separada para determinar la luminiscencia en los tiempos $t = 0$ horas y $t = 72$ horas. Después de incubar durante una noche a 37°C , se determinaron los valores de luminiscencia para las muestras de $t = 0$ por adición de 100 μl de solución Cell Titer-Glo por pocillo, transferencia de las placas a un agitador orbital durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego lectura de las placas con un contador HTS para múltiples marcas Wallac Victor2 1420 usando la ventana de luminometría (la máxima detección de luz se mide a 428 nm). Las placas de dosis para los tiempos de $t = 72$ horas se trataron con compuestos diluidos en medio de cultivo en un volumen final de 50 μl . Las células se incubaron luego durante 72 horas a 37°C . Los valores de luminiscencia para las muestras de $t = 72$ horas se determinaron por adición de 150 μl de solución Promega CellTiter-Glo, introducción de las células en un agitador durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego lectura de la luminiscencia usando un luminómetro Victor. Los datos fueron procesados usando un molde específico para el ensayo de luciferasa. Brevemente, los valores de $t = 0$ se restaron de los valores determinados para los tiempos de $t = 72$ horas, para muestras tratadas y no tratadas. Las diferencias porcentuales en la luminiscencia entre tratados con fármaco y controles se usaron para determinar el porcentaje de inhibición del crecimiento.

25 Los siguientes ensayos celulares adicionales se pueden usar para ilustrar aún más la utilidad comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Ensayo biológico 5.0: Ensayo celular de la vía PI3K/Akt

30 Con el fin de estudiar la actividad celular de los compuestos de acuerdo con la presente invención, se puede emplear un ensayo basado en el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) para investigar el efecto inhibitorio sobre la fosforilación de Akt. La evaluación se basa en un conjunto de elementos para ELISA de tipo sándwich (PathScan™ Fosfo-Akt1 (Ser473); Cell Signaling, EEUU; N.º 7160).

35 El conjunto para ELISA permite detectar niveles endógenos de proteína Akt fosforilada. Se ha aplicado un anticuerpo fosfo-Akt (Ser473) (Cell Signaling, EEUU; N.º 9271) como recubrimiento sobre los micropocillos. Después de una incubación con los lisados celulares, el anticuerpo aplicado como recubrimiento captura la proteína Akt fosforilada. Después de un lavado extenso, se agrega un anticuerpo monoclonal contra Akt1 (Cell Signaling, EEUU; N.º 2967) para detectar la proteína fosfo-Akt1 capturada. Luego se usa un anticuerpo anti-ratón unido a HRP (HRP: peroxidasa de rábano picante; Cell Signaling, EEUU; N.º 7076) para reconocer la detección del anticuerpo unido. Después se agrega el sustrato HRP (= 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB); Cell Signaling, EEUU; N.º 7160) para revelar el color. La magnitud de la densidad óptica para este color revelado es proporcional a la cantidad de proteína Akt fosforilada.

40 Se siembran células MCF7 (ATCC HTB-22) en placas de 96 pocillos de fondo plano a una densidad de 10000 células/pocillo. 24 horas después de la siembra, las células se deprivan de suero usando un medio pobre en suero (medio IMEM que incluye 0,1 % de FCS tratado con carbón (FCS: suero fetal bovino)). Después de 24 horas, se agrega 1 μl de cada una de las diluciones de compuesto (los compuestos de prueba se disolvieron como soluciones 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y luego se diluyeron) en cada pocillo de las placas de 96 pocillos, y se incubó durante 48 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contiene 5 % de CO_2 . Para estimular la fosforilación de Akt, se agrega β -heregulina (20 ng/ml β -HRG) en paralelo a los compuestos. Los pocillos que contienen las células control no estimuladas (sin estimulación con β -heregulina) se incuban con o sin el compuesto diluido. Los pocillos que contienen las células control sin tratar (sin compuesto) se rellenan con un medio que contiene 0,5 % v:v de DMSO y se estimulan o no con β -heregulina.

50 Las células se cosechan y se lisan con una sonicación breve en tampón de lisis celular 1x (Tris 20 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, diaminotetraacetato de etileno (EDTA) 1 mM, ácido etilenglicolbis(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) 1 mM, 1 % en volumen de Triton X-100, pirofosfato de sodio 2,5 mM, β -glicerolfosfato 1 mM, Na_3VO_4 1 mM, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de leupeptina). El lisado se centrifuga durante 10 minutos a 4°C , y el sobrenadante se transfiere a un nuevo tubo. Se agregan 100 μl de diluyente de muestra (0,1 % en volumen de Tween-20, 0,1 % en volumen de azida de sodio en solución salina tamponada con fosfato (PBS)) a un tubo de microcentrifuga y se transfieren 100 μl de lisado celular al tubo y se agita. Se agregan 100 μl de cada lisado celular diluido al pocillo del ELISA apropiado, y se incubó durante una noche a 4°C . Las placas se lavan 4 veces con tampón de lavado 1x (1 % en volumen de Tween-20, 0,33 % en volumen de timol en PBS). Después, se agregan 100 μl de anticuerpo de detección (anticuerpo

monoclonal de detección Akt1 (2H10); Cell Signaling, EEUU; N.º 2967) a cada pocillo, y se continúa incubando durante 1 hora a 37 °C. Se repite el procedimiento de lavado entre cada paso. Se agregan 100 µl de un anticuerpo secundario (anticuerpo anti-IgG de ratón unido a HRP; Cell Signaling, EEUU; N.º 7076) a cada pocillo, y se incuba durante 30 minutos a 37 °C. Luego se agregan 100 µl de sustrato TMB (0,05 % de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina, 0,1 % de peróxido de hidrógeno, polipéptidos complejos en una solución tamponada; Cell Signaling, EEUU; N.º 7160) a cada pocillo, y se incuba durante 30 minutos a 25 °C. Finalmente, se agregan 100 µl de solución de detención (0,05 % en volumen de compuesto con insaturaciones en los carbonilos α y β) a cada pocillo y se agita suavemente la placa. La absorbancia se mide con $\lambda = 450$ nm (Wallac Victor2; Perkin Elmer, EEUU) 30 minutos después de agregar la solución de detención. El análisis de los datos se realiza usando un programa estadístico (Excel; Microsoft, EEUU).

Ensayo biológico 6.0: Ensayo celular de pGSK3

Con el fin de estudiar la actividad celular de los compuestos de acuerdo con la presente invención, se puede utilizar un ensayo basado en ELISA para la proteína glucógeno sintetasa quinasa 3 fosforilada (GSK3). El ensayo se basa en un ELISA de tipo sándwich en fase sólida que permite detectar los niveles endógenos de GSK3 fosforilado usando un anticuerpo específico para fosfo-GSK3 (Ser9) (BioSource International, Inc.; Catálogo N.º KHO0461). Después de incubar con los lisados celulares, el anticuerpo aplicado como recubrimiento captura la proteína GSK3 fosforilada. Después de un lavado extenso, se agrega un anticuerpo policlonal contra GSK3 para detectar la proteína fosfo-GSK3 capturada. Luego se usa un anticuerpo secundario (anti-IgG de conejo-HRP) para reconocer el anticuerpo de detección unido. Después de la segunda incubación y un lavado para eliminar el exceso de anti-IgG de conejo-HRP, se agrega una solución sustrato, que es empleada por la enzima unida para producir color. La intensidad de este producto coloreado es directamente proporcional a la concentración de GSK-3 β [pS9] presente en el espécimen original.

Se sembraron células MCF7 (ATCC HTB-22) en placas de 96 pocillos de fondo plano a una densidad de 10000 células/pocillo. Después de 24 horas, se agregó 1 µl de cada una de las diluciones del compuesto (los compuestos de prueba se disolvieron como soluciones 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO), y luego se diluyeron) a cada pocillo de las placas de 96 pocillos, y se incubó durante 48 horas a 37 °C en una atmósfera humidificada que contenía 5 % de CO₂.

Las células se cosecharon y se lisaron en tampón de extracción (Tris 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, NaF 1 mM, Na₄P₂O₇ 20 mM, Na₃VO₄ 2 mM, 1 % de Triton X-100, 10 % en volumen de glicerol, 0,1 % en volumen de SDS, 0,5 % en volumen de desoxicolato, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM (PMSF)). El lisado se centrifugó durante 10 minutos a 4 °C, y el sobrenadante se transfirió a un nuevo tubo. Se agregaron 50 µl de diluyente de muestra (tampón diluyente convencional, Biosource) y se transfirieron 100 µl de lisado celular al tubo y se agitó. Se agregaron 100 µl de cada lisado celular diluido a la placa de pocillos de ELISA apropiada y se incubó 3 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 4 veces con solución amortiguadora de lavado 1x (Biosource). Se agregaron 50 µl de anticuerpo de detección (anticuerpo de detección GSK3 (Ser9); BioSource) a cada pocillo, y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se repitió el procedimiento de lavado entre cada paso. Se agregaron 100 µl de anticuerpo secundario unido a HRP (anticuerpo anti IgG de ratón unido a HRP) a cada pocillo, y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron 100 µl de sustrato TMB (0,05 % en volumen de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina, 0,1 % en volumen de peróxido de hidrógeno, polipéptidos complejos en una solución tamponada; Biosource) a cada pocillo, y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, se agregaron 100 µl de solución de detención (0,05 % en volumen de compuesto con insaturaciones en los carbonilos α y β) a cada pocillo y se agitó suavemente la placa unos pocos segundos. La absorbancia se midió con $\lambda = 450$ nm (Wallac Victor2; Perkin Elmer, EEUU) 30 minutos después de agregar la solución de detención.

El análisis de los datos se realizó usando un programa estadístico (Excel; Microsoft, EEUU), y se determinó la CI50 de la inhibición de pGSK3.

Ensayo biológico 7.0: Ensayo de proliferación celular/citotoxicidad

La actividad anti-proliferativa de los compuestos descritos en la presente memoria se puede evaluar usando las líneas celulares OvCAR3, HCT116 y A549, y el ensayo de viabilidad celular Alamar Blue (resazurina) (O'Brien *et al.* Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000). La resazurina se reduce para proporcionar la resorufina fluorescente por la actividad de la deshidrogenasa celular, lo que se correlaciona con células viables en proliferación. Los compuestos de prueba se disuelven como soluciones 10 mM en DMSO y luego se diluyen. Se sembraron células, tales como células HCT116 o A549, en placas de 96 pocillos de fondo plano a una densidad de 10000 células/pocillo (células OvCAR3), 1000 células/pocillo (células HCT116) o 2000 células/pocillo (células A549) en un volumen de 200 µl/pocillo. A las 24 horas después de la siembra, se siembra 1 µl de cada una de las diluciones de compuesto en cada pocillo de las placas de 96 pocillos. Cada dilución de compuesto se evalúa al menos por duplicado. Los pocillos que contienen las células control sin tratar con 200 µl de DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) que contiene 0,5 % en volumen de DMSO. Después, las células se incuban con las sustancias durante 72 horas a 37 °C en una atmósfera humidificada que contiene 5 % en volumen de CO₂. Para determinar la viabilidad de las células, se agregan 20 µl de una solución de resazurina (90 mg/l). Después de incubar 4 horas a 37 °C, se mide la fluorescencia por extinción a $\lambda = 544$ nm y emisión a $\lambda = 590$ nm (Wallac Victor2; Perkin Elmer, EEUU). Para calcular

la viabilidad celular, el valor de emisión de las células sin tratar se fija como 100 % de viabilidad, y la intensidad de la fluorescencia de las células tratadas se fija con relación a los valores de las células sin tratar. Las viabilidades se expresan como valores porcentuales. Los valores de CI50 para la actividad citotóxica correspondientes a los compuestos se determinan a partir de las curvas de concentración-efecto por medio de una regresión no lineal. El análisis de los datos se realiza usando un programa bioestadístico (GraphPad Prism, EEUU).

Ensayo biológico 8.0: Ensayo de quimiosensibilización

Se puede evaluar la capacidad de los compuestos descritos en el presente documento de sensibilizar células cancerosas ante estímulos apoptóticos. Se evalúan inhibidores de Akt solos y en combinación con agentes quimioterapéuticos y agentes terapéuticos contra el cáncer diana para determinar el efecto sobre la inducción de la apoptosis.

Las células cancerosas se siembran en placas de 96 pocillos a concentraciones que varían entre 2×10^3 y 1×10^4 células por pocillo en sus medios de cultivo respectivos. Después de 48-72 horas, el ensayo de apoptosis se prepara como se indica a continuación:

Para los ensayos de combinación un agente quimioterapéutico, se agregan inhibidores de la topoisomerasa especialmente preferidos (tales como doxorubicina, etopósido, camptotecina o mitoxantrona) o agentes antimitóticos/inhibidores de tubulina (tales como vincristina) y los compuestos a las concentraciones respectivas indicadas, y las placas se incuban a 37 °C en una incubadora con CO₂ durante 18 horas. Para los ensayos de combinación convencionales donde se utilizan tratamientos con agentes quimioterapéuticos, se agregan al mismo tiempo a las concentraciones respectivas indicadas.

Para los ensayos de combinación que comprenden la adición de agentes pro-apoptóticos dirigidos, tales como el ligando del receptor de muerte TRAIL/Apo2L (Research Diagnostics), los compuestos se agregan 1,5 horas antes de la adición de TRAIL, y las placas se incuban otras 3 o 4 horas después de la adición de TRAIL. En el caso de las evaluaciones en el tiempo, las placas se incuban durante 2, 3, 4 y 6 horas con ligando TRAIL antes del final del ensayo.

Para ambos procedimientos, los volúmenes finales totales no exceden 250 µl. Al final del período de incubación, las células se precipitan por centrifugación (200 x G; 10 minutos a temperatura ambiente) y se descarta el sobrenadante. Las células se suspenden nuevamente y se incuban usando tampón de lisis durante 30 minutos a ta (Cell Death Detection ELISA^{PLUS}, Roche, Cat. N.º 11774425001). Después de repetir la centrifugación (200 x G; 10 minutos a ta), se transfiere una alícuota del sobrenadante a un pocillo recubierto con estreptavidina de una microplaca, a lo que sigue la incubación (2 horas, ta) y la unión de los nucleosomas en el sobrenadante con un anticuerpo anti-histona (marcado con biotina) y un anticuerpo anti-ADN (conjugado con peroxidasa; Cell Death Detection ELISA^{PLUS}, Roche, Cat. N.º 11774425 001). Los complejos de anticuerpo-nucleosoma se unen a la microplaca. Los complejos de anticuerpo-histona inmovilizados se lavan tres veces a ta para eliminar los componentes celulares que no son inmunorreactivos. Se agrega la solución sustrato (ácido 2,2'-AZINO-bis[3-etilbenziazolin-6-sulfónico] (ABTS); Cell Death Detection ELISA^{PLUS}, Roche, Cat. N.º 11 774 425 001), y las muestras se incuban durante 15 minutos a temperatura ambiente. La cantidad de producto coloreado se determina por espectrofotometría (absorbancia a λ= 405 nm). Los datos se expresan como la actividad porcentual respecto del control, con cisplatino como control positivo. La inducción de la apoptosis por cisplatino 50 µM se define arbitrariamente como 100 unidades de cisplatino (100 CPU).

En la siguiente Tabla se muestran datos seleccionados de ejemplos selectos de la presente invención.

Ejemplo	CI ₅₀ de Akt1 (Ensayo biológico 1.0), µM	CI ₅₀ de Akt2 (Ensayo biológico 2.0), µM
1.0	< 0,050	< 0,5
2.0	0,023	0,065
4.0	< 0,050	< 0,050
5.0	0,006	0,011
6.0	0,157	1,22
7.0	0,056	0,607
9.0	0,083	0,426
10.0	0,004	0,009
12.0	0,039	0,316
13.0	0,112	0,228

ES 2 580 779 T3

(continuación)

Ejemplo	Cl ₅₀ de Akt1 (Ensayo biológico 1.0), µM	Cl ₅₀ de Akt2 (Ensayo biológico 2.0), µM
14.0	3,0	5,84
16.0	0,042	1,08
17.0	0,338	>20
18.0	0,042	1,09
19.0	0,025	0,332
20.0	0,525	1,01
21.0	1,45	2,5
22.0	0,288	0,417
23.0	0,315	0,759
24.0	0,044	0,435
24.1	4,37	9,88
25.0	0,007	0,018
26.0	0,004	0,004
27.0	0,012	0,115
28.0	0,014	0,761
29.0	0,084	0,035
30.0	6,7	0,509
31.0	0,070	0,014
32.0	0,007	0,214
33.0	0,026	0,253
34.0	0,365	2,29
35.0	0,029	0,042
36.0	0,070	0,589
37.0	0,077	0,256
38.0	0,013	0,016
39.0	0,029	0,027
40.0	0,247	0,273
41.0	0,010	0,010
42.0	0,005	0,019
43.0	0,063	
43.1	0,022	0,011
44.0	0,007	0,017
44.1	0,010	0,008
44.2	0,021	0,078
45.0	0,032	0,374
45.1	0,011	0,021

ES 2 580 779 T3

(continuación)

Ejemplo	CI ₅₀ de Akt1 (Ensayo biológico 1.0), µM	CI ₅₀ de Akt2 (Ensayo biológico 2.0), µM
45.2	0,015	0,031
45.2	0,009	0,020
48.0	0,007	0,082
48.1	0,005	0,203
49.0	0,013	0,037
49.1	0,028	0,129
50.0	0,022	0,097
50.1	0,062	0,108
50.2	0,355	1,1
51.0	0,041	0,046
51.1	0,032	0,069
51.2	0,056	0,165
52.0	0,009	0,017
52.1	0,008	0,032
52.2	0,186	1,44
53.0	0,011	0,007
53.1	0,025	0,033
54.0	0,003	0,017
55.0	0,006	0,014
56.0	0,010	0,047
57.0	0,006	0,003
58.0	0,030	0,476
59.0	0,042	0,128
60.0	0,016	0,055
61.0	0,011	0,019
62.0	0,055	0,801
63.0	0,014	0,118
63.1	0,008	0,034
63.2	0,018	0,108
63.3	0,010	0,097
64.0	0,030	0,039
65.0	0,033	0,036
66.0	0,025	0,053
67.0	0,029	0,145
68.0	0,024	0,088
69.0	0,014	0,016

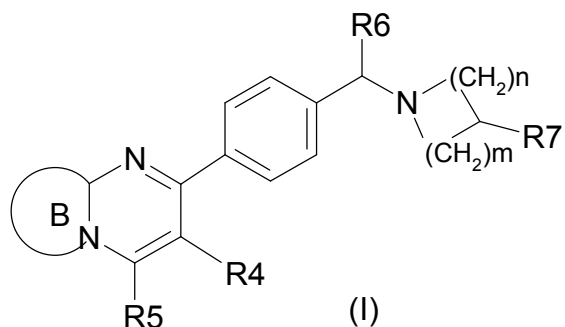
ES 2 580 779 T3

(continuación)

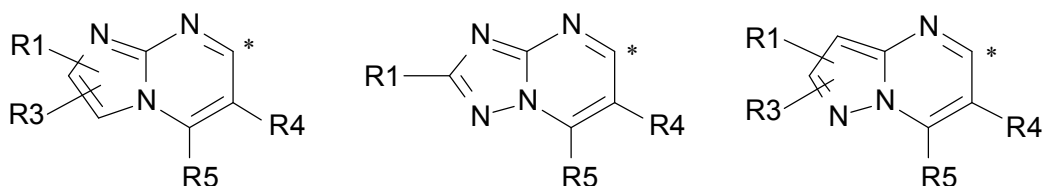
Ejemplo	Cl ₅₀ de Akt1 (Ensayo biológico 1.0), µM	Cl ₅₀ de Akt2 (Ensayo biológico 2.0), µM
70.0	0,007	0,005
71.0	0,005	0,004
72.0	0,005	0,10
72.1	0,007	0,012
72.2	0,077	0,222
72.3	0,026	0,080
72.4	0,005	0,004
73.1	0,054	0,102
74.0	0,012	0,014
74.1	0,010	0,017
75.0	0,072	0,124
76.0	0,060	0,154

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



- 5 * marca el punto de la unión,
 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino), halógeno, amino, -SR2, -SO-R2, SO₂-R2, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alquenoilo, 2-4C-alquinoilo, 1-4C-alcoxi (opcionalmente sustituido con halógeno), 3-7C-cicloalcoxi, NR10R11, -C(O)NR12R13, -C(NH)NH2, -C(O)OR2, o un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre,
 10 R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,
 R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno, 1-4C-alcoxi
 15 R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo y en el que R4 está opcionalmente sustituido en forma independiente una o dos veces con R5A,
 R5A es 1-4C-alquilo, halógeno o 1-4C-alcoxi o NR10R11,
 R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, 1-4C-alcoxi, NR10R11 o 3-7C-cicloalquilo,
 20 R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
 R7 es -W-Y,
 W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre o un heteroarileno bicíclico que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros y el heteroarileno bicíclico están opcionalmente sustituidos con R8,
 25 R8 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, 1-4C-alcoxi, ciano, halógeno o hidroxilo,
 Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido en forma independiente una o más veces con R9 y opcionalmente también está sustituido con R9A
 30 R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, halógeno, hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano, o -C(O)NH2
 R9A es 1-4C-alquilo o halógeno
 n es 1 o 2,
 35 m es 1 o 2,
 a condición de que
 cuando
- n es 2 y m es 2,
 - y
 - 40 - W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros
 - y
 - R4 es fenilo o tienilo

entonces

A:

R1 debe ser SR2, SOR2 o SO2R2, o

B:

5 R4 debe sustituirse con R5A, o

C:

R5 debe ser halógeno o

D:

R9 debe ser hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano, o -C(O)NH2

10 R10, R11 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,
R12, R13 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,

15 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

20 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino), halógeno, amino, -SR2, -SO-R2, -SO2R2, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-alcoxi, NR10R11, -C(O)NR12R13, -C(NH)NH2, -C(O)OR2, o un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre,

R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,

25 R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno, 1-4C-alcoxi

R4 es fenilo, y en el que R4 está opcionalmente sustituido en forma independiente una o dos veces con R5A,

R5A halógeno,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, NR10R11

R6 es hidrógeno

R7 es -W-Y,

30 W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre o un heteroarileno bicíclico que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarileno bicíclico están opcionalmente sustituidos con R8,

35 R8 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, 1-4C-alcoxi, ciano, halógeno o hidroxilo,

40 Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno, azufre y en el que el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con R9 y opcionalmente también está sustituido con R9A

R9 es 1-4C-alquilo, halógeno,

n es 1 o 2,

m es 1 o 2,

a condición de que

45 cuando

- n es 2 y m es 2,

y

- W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros

y

50 - R4 es fenilo o tienilo

entonces

A:

R1 debe ser SR2, SOR2 o SO2R2, o

B:

R4 debe sustituirse con R5A, o

C:

R5 debe ser halógeno o

5

D:

R9 debe ser hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano, o -C(O)NH₂

R10, R11 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,
 R12, R13 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con
 halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,

10 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido,
 tautómero o estereoisómero.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1,
 en el que

15 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-
 alquilamino), halógeno, amino, -SR₂, trifluorometilo, ciano, 3-7C-cicloalquilo, 2-4C-alqueno, 2-4C-alquino, 1-
 4C-alcoxi (opcionalmente sustituido con halógeno), 3-7C-cicloalcoxi, NR10R11, -C(O)NR12R13, -C(NH)NH₂, -
 C(O)OR₂, o un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y
 opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno
 y azufre,

20 R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-
 alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,

R3 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,

R4 es fenilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo u oxazolilo y en el que R4 se sustituye opcionalmente con R5A,

R5A es 1-4C-alquilo, halógeno o 1-4C-alcoxi o NR10R11,

25 R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, halógeno, 1-4C-alcoxi, NR10R11 o 3-7C-cicloalquilo,

R6 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R7 es -W-Y,

30 W es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2
 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre o un
 heteroarileno bicíclico que comprende 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales
 seleccionados en forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre
 y en el que el heteroarileno bicíclico se sustituye opcionalmente con R8,

R8 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, 1-4C-alcoxi, ciano, halógeno o
 hidroxilo,

35 Y es hidrógeno, arilo o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno y
 opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados en forma independiente entre oxígeno,
 nitrógeno, azufre y en el que el arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con R9,

R9 es 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, halógeno, hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano, o -C(O)NH₂

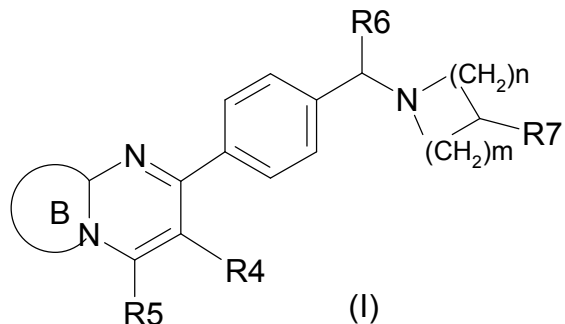
n es 1 o 2,

40 m es 1 o 2, a condición de que cuando n es 2 y m es 2, W no es un heteroarileno monocíclico de 5 o 6 miembros,
 R10, R11 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con
 halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,

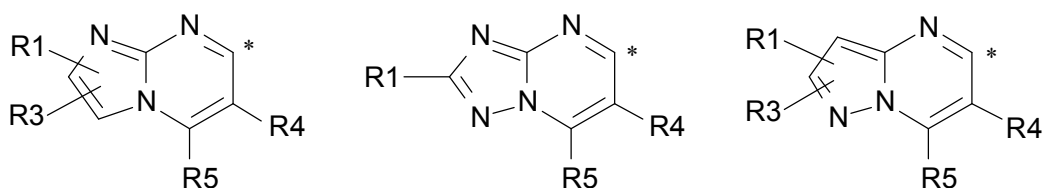
R12, R13 los cuales pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, 1-4C-alquilo (opcionalmente sustituido con
 halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino) o 3-7C-cicloalquilo,

45 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido,
 tautómero o estereoisómero.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

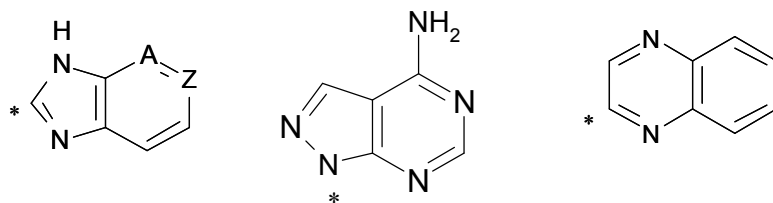


en la que el anillo B y la pirimidina a la cual se encuentra fusionado forman un sistema de anillos seleccionado entre



en las que

- 5 R1 es hidrógeno, halógeno, C1-4Calquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), NR10R11, -SR2, 3-7C-cicloalquilo, COOR2, o un heteroarileno monocíclico de 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno, 1-4C-alcoxi,
 R2 es 1-4Calquilo
 R3 es hidrógeno, 1-4C-alcoxi, halógeno
 10 R4 es fenilo y en el que R4 se sustituye opcionalmente una o dos veces con R5A,
 R5A es halógeno,
 R5 es hidrógeno, NR10R11, 1-4Calquilo,
 R6 es hidrógeno
 R7 W-Y
 15 W es 1,2,4-triazolileno, 2-piridinileno o un sistema de anillos fusionado seleccionado entre



en la que A es -N= o -CH=, y Z es -N= o -CR8=, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con R8

- 20 R8 es ciano, halógeno, trifluorometilo, amino, 1-4Calquilo
 Y es hidrógeno, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 2-pirazina, 2-pirimidina,
 R9 es 1-4Calquilo, halógeno
 n es 1 o 2,
 m es 1 o 2,
 a condición de que
 cuando
 25 - n es 2 y m es 2,
 y
 - W es un heteroarileno monocíclico de 5 miembros
 y
 - R4 es fenilo o tienilo
 30 entonces

A:

R1 debe ser SR2, SOR2 o SO2R2, o

B:

R4 debe sustituirse con R5A, o

5

C:

R5 debe ser halógeno o

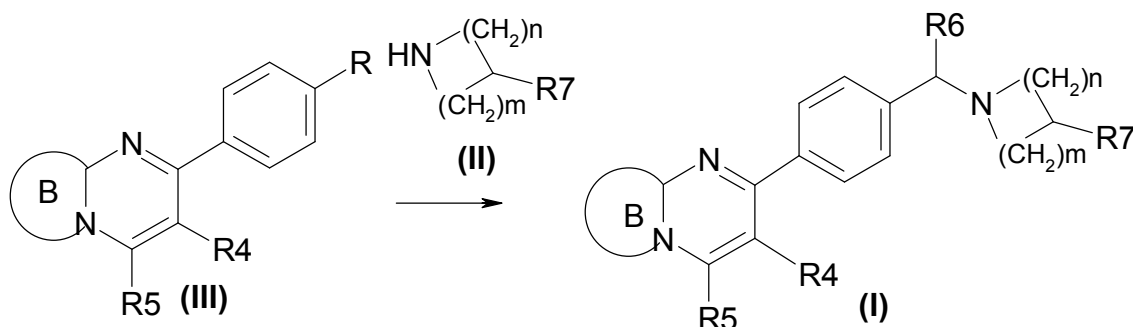
D:

R9 debe ser hidroxilo, 1-4C-haloalquilo, NR10R11, ciano, o -C(O)NH2

R10/R11 son en forma independiente hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo,

10 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

5. Procedimiento de fabricación de compuestos de fórmula general (I), **caracterizado porque** un aldehído o cetona de fórmula (III) se puede hacer reaccionar con una amina (II) o una sal de la misma, para dar compuestos de fórmula (I),

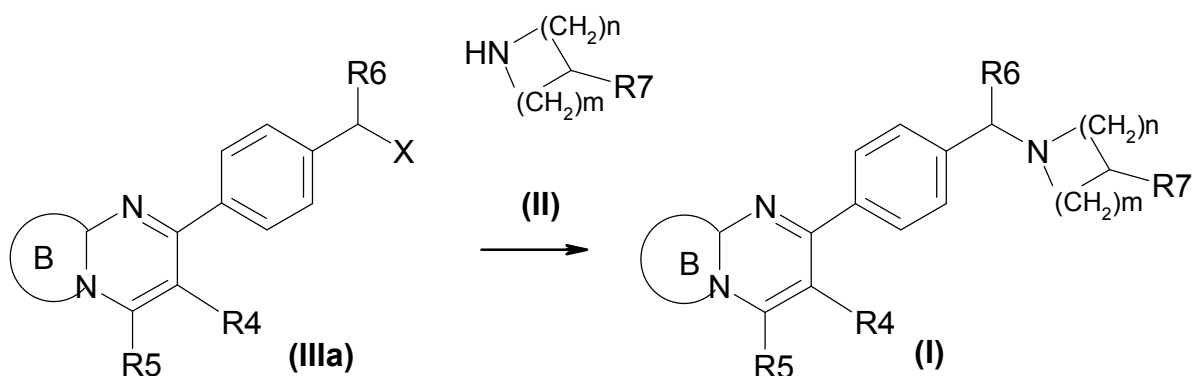


15

en las que B, R4, R5, R6, R7, m y n tienen los significados que se indican en la reivindicación 1 y R significa -C(O)R6.

6. Procedimiento de fabricación de compuestos de fórmula general (I), **caracterizado porque** un compuesto de fórmula (IIIa) se puede hacer reaccionar con una amina (II) o una sal de la misma, para dar compuestos de fórmula (I),

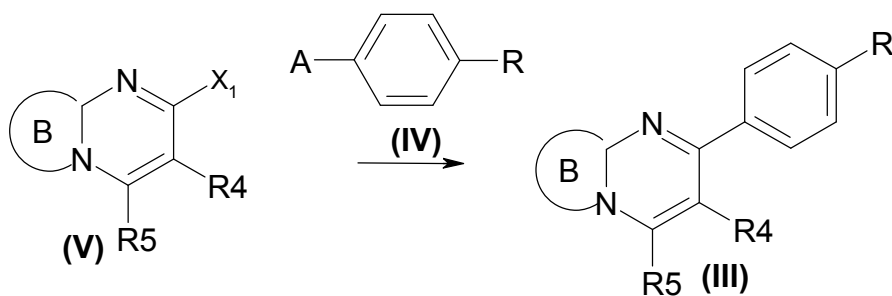
20



en las que B, R4, R5, R6, R7, m y n tienen los valores indicados en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente adecuado.

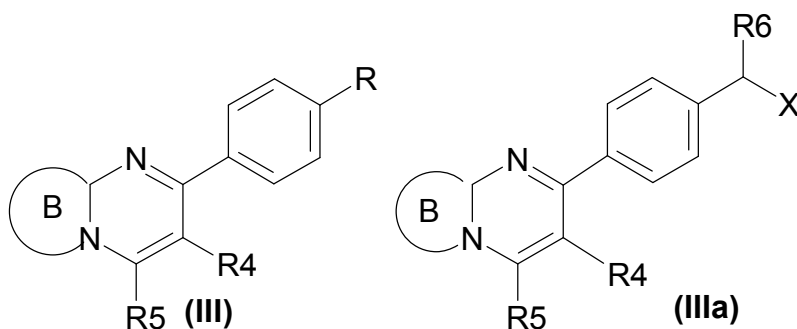
7. Procedimiento de fabricación de intermediarios de fórmula general (III), **caracterizado porque** un compuesto de fórmula (V) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (IV) para dar compuestos de fórmula (III),

25



en las que B, R4, R5 y R6 tienen los valores indicados en la reivindicación 1 y R tiene los significados $-C(O)O(1-4C\text{-alquilo})$, $-C(O)R6$, $-\text{CH}(R6)OH$ o $-\text{CH}_2R6$ y X_1 es un grupo saliente adecuado.

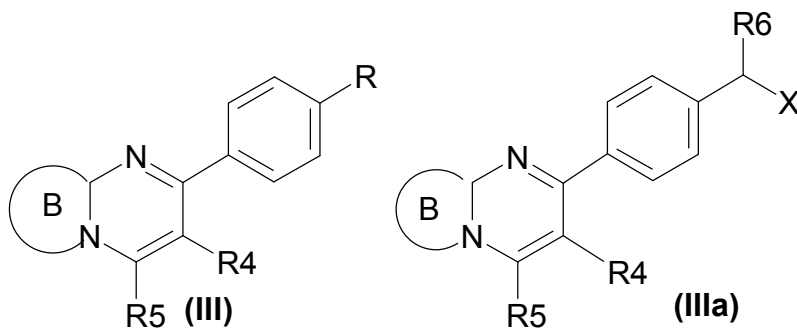
8. Compuestos de fórmula general (III) y (IIIa),



5

en las que B, R4, R5 y R6 tienen los valores indicados en la reivindicación 1, R tiene los significados $-C(O)O(1-4C\text{-alquilo})$, $-C(O)R6$, $-\text{CH}(R6)OH$ o $-\text{CH}_2R6$ y X es un grupo saliente adecuado.

9. Uso de los compuestos de fórmula general (III) y (IIIa), de acuerdo con la reivindicación 8



10 en las que B, R4, R5 y R6 tienen los valores indicados en la reivindicación 1 y R tiene los valores $-C(O)O(1-4C\text{-alquilo})$, $-C(O)R6$, $-\text{CH}(R6)OH$ o $-\text{CH}_2R6$ y X es un grupo saliente adecuado para la fabricación de un compuesto de fórmula general (I).

10. Un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades.

15 11. Un compuesto de la fórmula general (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que las enfermedades son enfermedades y/o trastornos hiperproliferativos que responden a la inducción de apoptosis.

12. Un compuesto de la fórmula general (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que las enfermedades y/o los trastornos hiperproliferativos que responden a una inducción de apoptosis son cáncer.

20 13. Una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

14. Una combinación, que comprende uno o más primeros principios activos seleccionados entre un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y uno o más segundos principios activos seleccionados entre agentes anticancerosos quimioterapéuticos y agentes anticancerosos específicos del blanco.

15. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento de neoplasias benignas y/o malignas.

16. Un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer.