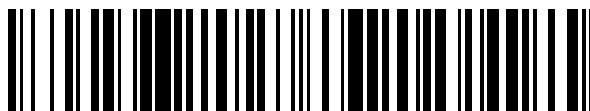


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 332**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 241/20	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)		
A61K 31/4965	(2006.01)		
A61P 3/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2013 PCT/GB2013/051693**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14001802**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2013 E 13736612 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2864318**

54 Título: **Derivados de 2-aminopirazina como inhibidores de CSF-1R cinasa**

30 Prioridad:

26.06.2012 GB 201211310

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

08.11.2017

73 Titular/es:

**MACROPHAGE PHARMA LIMITED (100.0%)
St. Stephens House, Arthur Road
Windsor, Berkshire SL4 1RU, GB**

72 Inventor/es:

**DAVIES, STEPHEN JOHN;
PINTAT, STÉPHANE;
NORTH, CARL LESLIE y
MOFFAT, DAVID FESTUS CHARLES**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 641 332 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-aminopirazina como inhibidores de CSF-1R cinasa

5 La invención se refiere a una serie de compuestos de ésteres de aminoácidos y de ésteres cíclicos de aminoácidos, a composiciones que los contienen, a procesos para su preparación y a su uso en medicina como inhibidores de CSF-1 R para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por CSF-1 R cinasa. Dichas enfermedades y trastornos incluyen enfermedades proliferativas celulares, tales como el cáncer y la psoriasis, enfermedades de poliglutamina, tales como la enfermedad de Huntington, enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, diabetes, enfermedad hematológica, enfermedad inflamatoria, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y las secuelas inflamatorias de la infección.

Antecedentes de la invención

15 El receptor del factor estimulante de colonias-1 (FMS, también conocido como CSF-1 R) es una tirosina cinasa receptora homodimérica de clase III para el factor estimulante de colonias-1 (CSF-1 o factor estimulante de colonias de macrófagos, M-CSF) que está codificado por el proto-oncogén FMS y ha sido objeto de revisiones recientes [Nat. Rev. Immunol. 2008, 8, 533.]. El CSF-1 regula la supervivencia, proliferación, diferenciación y función del linaje de los macrófagos, incluyendo monocitos, macrófagos tisulares, células dendríticas, microglía y osteoclastos [Trends Cell Biol. 2004, 14, 628-638.]. Estos fagocitos mononucleares actúan como defensa contra patógenos invasores, manteniendo la homeostasia de los tejidos. CSF-1 existe en 3 isoformas principales, a saber, una glucoproteína secretada y un proteoglicano secretado, siendo ambos circulantes por todo el organismo y una proteína de la superficie celular, que está implicada en la regulación local de las células diana.

25 Las tirosina cinasas receptoras de clase III (RTK), que incluyen c-FMS, c-Kit, Flt-3 y PDGFR, se caracterizan por un dominio de unión a ligando extracelular, un solo dominio transmembrana (TM), un dominio yuxtamembrana (JM), dos dominios intracelulares de cinasa (TK1 y TK2) divididos por un dominio de inserto de cinasa (KI) y un dominio C-terminal.

30 La unión de CSF-1 al dominio extracelular de FMS estabiliza la dimerización del receptor, induce la *trans*-autofosforilación del dominio FMS intracelular y activa la señalización citoplásmica aguas abajo, lo que da lugar a la diferenciación y activación de células del linaje de macrófagos.

35 Los inhibidores de molécula pequeña del sitio activo de FMS bloquean la autofosforilación del receptor y por consiguiente, bloquean las señales que controlan la supervivencia, expresión, proliferación y diferenciación de los macrófagos. Las pruebas que vinculan el número de macrófagos con varias enfermedades, incluyendo el cáncer y enfermedades inflamatorias, han impulsado esfuerzos exhaustivos para desarrollar inhibidores de molécula pequeña de FMS. En los estudios, se han correlacionado los altos números de macrófagos en tejidos con la gravedad de la enfermedad en la AR [Ann. Rheum. Dis. 2005, 64, 834-838] y la nefritis inmunitaria [Nephrol. Dial. Transplant. 2001, 16, 1638-1647] y con una baja supervivencia y progresión tumoral [J.Clin. Oncol. 2005, 23, 953-964. Cancer Res. 2006, 66, 605-612] en algunos cánceres. En consecuencia, la regulación del número de macrófagos podría ser el papel clave de la función de CSF-1.

45 Los factores estimulantes de colonias (CSF) son un grupo de factores de crecimiento de células hematopoyéticas que incluyen M-CSF y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), siendo ambos relativamente específicos de linaje, y el CSF de granulocitos/macrófagos (GM-CSF), que funciona en estadios más tempranos del linaje celular regulando a los progenitores hematopoyéticos [1]. Recientemente, se ha identificado un nuevo ligando para FMS, la interleucina-34 (IL-34), que funciona como un ligando específico e independiente del FMS, estimula la fosforilación dependiente de FMS de la cinasa-1 y -2 regulada por señales extracelulares (ERK1/2) y promueve la formación de la unidad formadora de colonias de macrófagos (CFU-M) en cultivos de médula ósea humana [Science 2008, 320, 807-811].

55 El FMS es un actor crítico en la vía de CSF-1 y ha surgido como una diana viable para regular los niveles de macrófagos en múltiples enfermedades, incluyendo el cáncer, la inflamación y la autoinmunidad. Por lo tanto, la identificación de nuevos y selectivos antagonistas de molécula pequeña de CSF-1 ha sido el eje central de grandes esfuerzos competitivos de investigación. Mediante la regulación del desarrollo y la activación de fagocitos mononucleares, el CSF-1 desempeña un papel clave en la respuesta inmunitaria innata a infecciones víricas, bacterianas y fúngicas y aumenta la eficacia de la vacunación. El CSF-1 también está implicado en promover y sostener la inflamación en varias enfermedades. Se observaron pruebas tempranas de que el agotamiento de CSF-1 tiene un beneficio terapéutico en las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias en el modelo de artritis inducida por colágeno (AIC) de ratón. Los ratones deficientes para CSF-1 fueron resistentes al desarrollo de la artritis, a pesar de una respuesta inmunitaria normal al colágeno de tipo II [23]. De hecho, los niveles aumentados de CSF-1, como los encontrados en el fluido sinovial de pacientes de AR, demuestran una fuerte correlación con la gravedad de la enfermedad en afecciones tales como la AR y la nefritis inmunitaria. Las citocinas proinflamatorias, interleucina-1 β (IL-1 β) y TNF- α que estimulan la producción de estos macrófagos sinoviales también desempeñan un papel

contributivo. En el modelo de AIC, tanto los anticuerpos monoclonales como los inhibidores de molécula pequeña de CSF-1 han mostrado eficacia para reducir los números de macrófagos en las articulaciones y frenar la progresión general de la enfermedad.

5 El documento WO 2006/021881 describe compuestos que son potentes inhibidores de la proteína cinasa c-Met y son útiles en el tratamiento de trastornos de crecimiento celular anormal, tales como cánceres, así como métodos para su síntesis y uso.

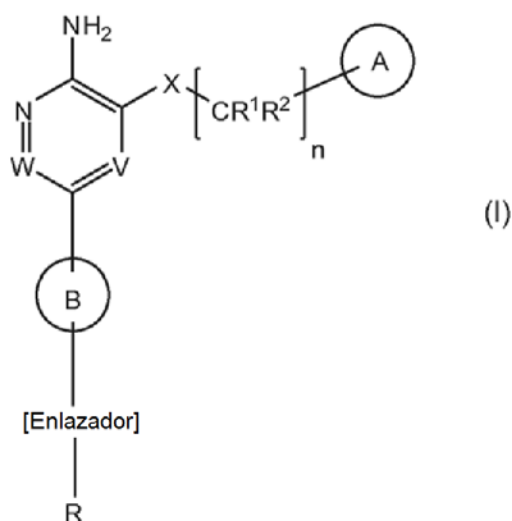
10 El documento WO 2008/053157 describe compuestos que son inhibidores de la actividad cinasa de c-Met y son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

15 El documento WO 2008/058341 describe piridinas o pirazinas que inhiben cinasas, en particular miembros de la familia de PTK receptoras de clase III. Los compuestos divulgados son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con las cinasas, tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas, incluyendo el cáncer y enfermedades que implican la neoangiogénesis; enfermedades renales y de riñón; enfermedades de la remodelación ósea; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.

Breve descripción de la invención

20 La presente invención pone a disposición una nueva clase de inhibidores de CSF-1 R que tiene utilidad farmacéutica en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por CSF-1 R cinasa, tales como el cáncer, autoinmunidad y enfermedades inflamatorias. Los inhibidores de la invención se caracterizan por que tienen un motivo de alfa aminoácido o un motivo de éster de alfa aminoácido, que es un sustrato para carboxiesterasas intracelulares (también citado en el presente documento como un "motivo de esterasa") unido covalentemente al molde molecular parental. El motivo de esterasa hidrófobo permite que la molécula pase a través de la pared celular y de este modo permite la actividad de carboxiesterasa intracelular de hidrolizar el éster para liberar el ácido parental. Estando cargado, el ácido no se transporta fácilmente al exterior de la célula, donde, por lo tanto, se acumula para aumentar la concentración intracelular de inhibidor activo de CSF-1 R. Esto ocasiona aumentos en la potencia y la duración de la acción en relación con el molde de inhibidor de CSF-1 R parental.

30 Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto que es un aminoácido o éster de aminoácido de fórmula (I) o una sal, *N*-óxido, hidrato o solvato del mismo:



35 en la que:

40 el **anillo A** es un fenilo o un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros, estando dicho grupo de anillo A sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C₁₋₄ sin sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -SR³ y -NR³R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido;

45 **R¹** y **R²** representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₄ no sustituido;

n es 1;

X es NH;

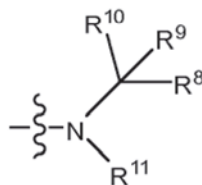
V es -N= y **W** es -C(Z)=;

Z representa hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

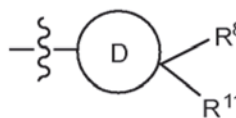
el **anillo B** es un 1,4-fenileno, 1,3-fenileno o grupo piridinilo;

[Enlazador] representa un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}^1-\text{L}^1-\text{Y}^1-$ en la que:

- m es 0, 1, 2 o 3;
- X^1 representa un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -S(=O)₂-, -NR⁵C(=O)-, -C(=O)NR⁵-, -NR⁵C(=O)NR⁶-, -NR⁵S(=O)₂- o -S(=O)₂NR⁵-, en los que R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃;
- L^1 representa un radical divalente de fórmula $-(\text{Alq}^1)_x-(\text{Q})_y-(\text{Het})_w-(\text{Alq}^2)_z-$ o $-(\text{Alq}^1)_x-(\text{Het})_w-(\text{Q})_y-(\text{Alq}^2)_z-$, en los que
 - x, y, w y z son independientemente 0 o 1;
 - Q representa un arilo C₆₋₁₂ divalente, heterociclilo de 5 a 12 miembros o anillo carbociclilo C₃₋₇;
 - Het representa -O-, -S- o -NR⁷- en el que R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃;
 - Alq¹ y Alq² representan independientemente radicales cicloalquilo C₃₋₇ divalentes, o radicales alquilenos C₁₋₆, alquilenos C₂₋₆ o alquilenos C₂₋₆ lineales o ramificados;
- Y^1 representa un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -S(=O)₂-, -NR⁵C(=O)-, -C(=O)NR⁵-, -NR⁵C(=O)NR⁶-, -NR⁵S(=O)₂- o -S(=O)₂NR⁵-, en los que R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃;
- R representa un grupo de fórmula (X) o (Y):



(X)



(Y)

en los que:

- R⁸ es un grupo -COOH o un grupo éster que es hidrolizable mediante una o más enzimas de carboxilesterasa intracelular para dar un grupo -COOH;
- R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y cada uno representa la cadena lateral de un aminoácido natural o:
 - (i) un átomo de hidrógeno;
 - (ii) un grupo alquilo C₁₋₆;
 - (iii) R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo espiro cicloalquilo saturado de 3 a 6 miembros;
 - (iv) un grupo -L²-B¹, en el que L² representa un enlace o un grupo alquilenos C₁₋₆ y B¹ representa un arilo C₆₋₁₀ o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros;
 - o
 - (v) un grupo seleccionado entre indol-3-ilmetilo, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y 1-benciltio-1-metiletilo;
- dicho grupo alquilo C₁₋₆ en (ii) está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes que son iguales o diferentes y representan halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₂, hidroxilo, -COOR³, -COONR³R⁴, -SR³ y -NR³R⁴ en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido;
- dicho grupo alquilenos C₁₋₆ en (iv) está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₂ y grupos -NR³R⁴ donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido; y
 - dicho arilo C₆₋₁₀ o grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros en (iv) está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C₁₋₄ no sustituido sin sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -SR³ y grupos -NR³R⁴ donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido;
 - R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;
 - el **anillo D** es un grupo heterociclilo saturado de 5 a 7 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que R⁸ y R¹¹ están unidos a un carbono del anillo adyacente a un nitrógeno del anillo, y en los que el enlace mostrado intersecado por una línea ondulada puede ser de un átomo de

nitrógeno o un átomo de carbono en el anillo D;

en el que cuando R es (X), el [Enlazador] no está conectado a (X) mediante un átomo de O, N o S; y en el que, a menos que se indique otra cosa:

- 5 - cualquiera de los grupos y restos alquilo, alqueno y alquino en R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Alq^1 y Alq^2 son iguales o diferentes y están cada uno sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y alcoxi C_{1-4} , alquenoiloxi C_{2-4} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquenoiloxi C_{2-4} , hidroxilo, $-SR^3$, ciano, nitro y grupos $-NR^3R^4$, en los que R^3 y R^4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido;
- 10 - cualquiera los grupos y restos arilo, heterociclilo, cicloalquilo y carbociclilo en los anillos B, Q, D, Alq^1 y Alq^2 y el anillo formado por R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y están cada uno sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes no sustituidos seleccionados entre átomos de halógeno, y ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquenoiloxi C_{2-4} , alquenoiloxi C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquenoiloxi C_{2-4} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquenoiloxi C_{2-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , $-SR^3$ y grupos $-NR^3R^4$, en los que cada R^3 y R^4 es igual o diferente y representa hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido, o de sustituyentes de fórmula $-COOR^{12}$, $-COR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-SO_2NR^{12}R^{13}$, $-OCONR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}COR^{13}$, $-NR^{12}COOR^{13}$, $-NR^{12}SO_2R^{13}$, $-NR^{12}SO_2OR^{13}$ o $-NR^{12}CONR^{12}R^{13}$ en los que R^{12} y R^{13} son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-4} no sustituido, o R^{12} y R^{13} cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno forman un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros no condensado.

20 Es preferible, en línea con principios generales de la práctica de química médica, que los compuestos a los que se refiere la presente invención deben tener pesos moleculares de no más de 600.

25 La presente invención también proporciona un compuesto como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido anteriormente un uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por CSF-1 R cinasa.

Descripción detallada de la invención

35 Terminología

Los grupos y restos alquilo, alqueno y alquino en R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Alq^1 y Alq^2 están sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3, preferiblemente 1 o 2, sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y alcoxi C_{1-4} , alquenoiloxi C_{2-4} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquenoiloxi C_{2-4} , hidroxilo, $-SR^3$, ciano, nitro y grupos $-NR^3R^4$, en los que R^3 y R^4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido. Son sustituyentes más preferidos halógeno, alcoxi C_{1-4} , hidroxilo y grupos $-NR^3R^4$, en los que R^3 y R^4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido.

45 Cuando los restos alquilo, alqueno, alqueno y alqueno anteriores están sustituidos con dos o tres sustituyentes, se prefiere que no más de dos sustituyentes se seleccionen entre hidroxilo, ciano y nitro. Más preferiblemente, no más de un sustituyente se selecciona entre hidroxilo, ciano y nitro.

50 Tal como se usa en el presente documento, un grupo o resto alquilo C_{1-6} es un grupo o resto alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo o resto alquilo C_{1-4} que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C_{1-4} incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo y t-butilo. Para disipar cualquier duda, cuando están presentes dos restos alquilo en un grupo, los restos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

55 Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alqueno C_{2-6} es un grupo o resto alqueno lineal o ramificado que tiene al menos un doble enlace tanto de estereoquímica E como Z, cuando sea aplicable, y que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo o resto alqueno C_{2-4} que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, tal como $-CH=CH_2$ o $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH=C(CH_3)-CH_3$ y $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$. Para disipar cualquier duda, cuando dos restos alqueno están presentes en un grupo, estos pueden ser iguales o diferentes.

60 Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alqueno C_{1-6} es un grupo o resto alqueno lineal o ramificado, por ejemplo un grupo o resto alqueno C_{1-4} . Los ejemplos incluyen grupos y restos metileno, n-etileno, n-propileno y $-C(CH_3)_2-$.

65 Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alqueno C_{2-6} es un grupo o resto alqueno lineal o ramificado, por ejemplo un grupo o resto alqueno C_{2-4} . Los ejemplos incluyen $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-$

CH=CH- y -CH=CH-CH=CH-.

Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alquinileno C_{2-6} es un grupo o resto alquinileno lineal o ramificado, por ejemplo un grupo o resto alquinileno C_{2-4} . Los ejemplos incluyen $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$ y $-CH_2-C\equiv C-$.

5

Como se usa en el presente documento, un átomo de halógeno es cloro, flúor, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, un grupo alcoxi C_{1-4} o grupos alqueniloxi C_{2-4} es típicamente un grupo alquilo C_{1-4} mencionado o un grupo alquenilo C_{2-4} mencionado, respectivamente, que está unido a un átomo de oxígeno.

10

Un grupo haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi o haloalqueniloxi es típicamente un grupo alquilo, alquenilo, alcoxi o alqueniloxi mencionado, respectivamente, que está sustituido con uno o más de dichos átomos de halógeno. Normalmente, este está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno mencionados. Los grupos haloalquilo y haloalcoxi preferidos incluyen grupos perhaloalquilo y perhaloalcoxi, tales como $-CX_3$ y $-OCX_3$, en los que X es un átomo de halógeno mencionado, por ejemplo cloro o flúor. Un grupo fluoroalquilo es típicamente un grupo alquilo mencionado que está sustituido con uno o más átomos de flúor. Normalmente, este está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor mencionados.

15

20

Como se usa en el presente documento, un grupo hidroxialquilo C_{1-4} es un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Normalmente, este está sustituido con uno, dos o tres grupos hidroxilo. Preferentemente, este está sustituido con un solo grupo hidroxilo.

25

Como se usa en el presente documento, un grupo o resto arilo C_{6-12} es un anillo hidrocarburo aromático monocíclico de 6 a 12 miembros que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, por ejemplo fenilo o naftilo. Se prefiere fenilo.

Como se usa en el presente documento, el término no calificado "heteroarilo" se refiere a un radical aromático mono, bi o tricíclico que contiene uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, en particular 1 o 2, heteroátomos seleccionados entre S, N y O, e incluye radicales que tienen dos de tales anillos monocíclicos, o uno de tales anillos monocíclicos y un anillo arilo monocíclico, que están unidos directamente mediante un enlace covalente. Son ilustrativos de tales radicales, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, benzoisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, benzoisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo e indazolilo, en particular pirazol.

30

35

Como se usa en el presente documento el término no calificado "heterociclilo" o "heterocíclico" incluye "heteroarilo" como se ha definido anteriormente, y en su significado no aromático se refiere a un radical no aromático, saturado o insaturado, mono, bi o tricíclico que contiene uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 en particular 1 o 2, heteroátomos seleccionados entre S, N y O, y a grupos que consisten en un radical monocíclico no aromático que contienen uno o más de tales heteroátomos que se unen covalentemente a otro de tales radicales o a un radical carbocíclico monocíclico. Son ilustrativos de tales radicales, pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, benzofuranilo, piranilo, isoxazolilo, benzoimidazolilo, metilennodioxifenilo, etilennodioxifenilo, maleimido y grupos succinimido, en particular piperidinilo, piperazinilo y pirazolilo.

40

45

Como se usa en el presente documento, un grupo o resto carbocíclico C_{3-7} es un anillo hidrocarburo no aromático, saturado o insaturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Preferiblemente este es un anillo hidrocarburo saturado o monoinsaturado (es decir un resto cicloalquilo o un resto cicloalquenilo) que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y sus variantes monoinsaturadas. Son ejemplos preferidos de grupos o restos carbocíclicos C_{3-7} , ciclopropilo y ciclohexilo. Un grupo o resto carbociclilo C_{3-7} también incluye grupos o restos carbociclilo C_{3-7} descritos anteriormente, pero en los que uno o más átomos de carbono en el anillo están reemplazados por un grupo $-C(O)-$. Más preferiblemente, 0, 1 o 2 átomos de carbono en el anillo (lo más preferiblemente 0 o 2) están reemplazados por $-C(O)-$. Uno de tales grupos preferidos es benzoquinona.

50

55

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico monocíclico saturado que tiene de 3-8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

60

Cuando los grupos y restos arilo, heterociclilo, cicloalquilo y carbociclilo en los anillos A, B, Q y D y los anillos formados por Alq^1 y Alq^2 y por R^9 y R^{10} están sustituidos con dos, tres o cuatro sustituyentes, se prefiere que no más de dos sustituyentes se seleccionen entre hidroxilo, ciano y nitro. Más preferiblemente, no más de un sustituyente se selecciona entre hidroxilo, ciano y nitro. Por otro lado, cuando los restos arilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo están sustituidos con dos o tres sustituyentes, se prefiere que no más de un sustituyente se seleccione entre $-COOR^{12}$, $-COR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-SO_2NR^{12}R^{13}$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}COR^{13}$, $-NR^{12}COOR^{13}$, $-NR^{12}SO_2R^{13}$, -

65

$\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ o $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$.

Como se usa en el presente documento, el término "sal" incluye sales de adición de bases, de adición de ácidos y cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con bases, tales como hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxidos sódico y potásico; hidróxidos de metal alcalinotérreo, por ejemplo hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas, por ejemplo *N*-metil-D-glucamina, colina tris(hidroxiometil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, *N*-etil piperidina, dibencilamina y similares. Aquellos compuestos que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, por ejemplo con ácidos hidrácidos, tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzoico, bencenosulfónico, glutámico, láctico y mandélico, y similares.

Se espera que los compuestos de la invención puedan recuperarse en forma de hidrato o solvato. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Los compuestos de la invención que contienen uno o más centros quirales reales o potenciales, debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos, pueden existir en variedad de diaestereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral. La invención incluye todos estos diaestereoisómeros y mezclas de los mismos.

El Anillo A representa fenilo o un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros, estando dicho grupo de anillo A sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C_{1-4} sin sustituir, alcoxi C_{1-4} , hidroxilo, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-\text{SR}^3$ y $-\text{NR}^3\text{R}^4$, en los que R^3 y R^4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido. Preferentemente, el anillo A representa un grupo fenilo, estando dicho grupo de anillo A sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C_{1-4} sin sustituir, alcoxi C_{1-4} , hidroxilo y grupos $-\text{NR}^3\text{R}^4$, en los que R^3 y R^4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido. Por ejemplo, el anillo A puede representar un grupo fenilo, estando dicho grupo de anillo A sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre flúor y cloro.

R^1 y R^2 representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-4} no sustituido; preferiblemente hidrógeno. n es 1.

X es NH.

V es $-\text{N}=\text{}$ y W es $-\text{C}(\text{Z})=\text{}$. Preferentemente, V es $-\text{N}=\text{}$ y W es $-\text{CH}=\text{}$.

Z representa hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C_{1-3} no sustituido; preferiblemente hidrógeno.

Preferiblemente, el anillo B representa un grupo 1,4-fenileno, grupo 1,3-fenileno o grupo piridinilo que contiene, estando dicho grupo de anillo B sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C_{1-4} sin sustituir, alcoxi C_{1-4} , hidroxilo, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , ciano, nitro, $-\text{SR}^3$ y $-\text{NR}^3\text{R}^4$, en los que R^3 y R^4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido.

Normalmente, el anillo B representa un grupo 1,4-fenileno, grupo 1,3-fenileno o grupo piridinilo, en particular un grupo 1,4-fenileno o grupo 1,3-fenileno, estando dicho grupo de anillo B sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C_{1-4} sin sustituir, alcoxi C_{1-4} , hidroxilo y grupos $-\text{NR}^3\text{R}^4$, en los que R^3 y R^4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido. Por ejemplo, el anillo B puede representar un grupo 1,4-fenileno o 1,3-fenileno que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre flúor, cloro, metilo y etilo.

[Enlazador] representa un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}^1-\text{L}^1-\text{Y}^1-$.

Preferentemente, m es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, X^1 puede representar preferiblemente un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^7-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5-$, en los que R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^7 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} no sustituido o $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$. Más preferiblemente, X^1 representa un enlace o $-\text{C}(=\text{O})-$.

L^1 representa un radical divalente de fórmula $-(\text{Alq}^1)_x-(\text{Q})_y-(\text{Het})_w-(\text{Alq}^2)_z-$ o $-(\text{Alq}^1)_x-(\text{Het})_w-(\text{Q})_y-(\text{Alq}^2)_z-$.

Preferiblemente, Q representa fenilo o un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C₁₋₄ sin sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo y grupos -NR³R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido. Preferiblemente, Q es fenilo no sustituido, preferiblemente 1,4-fenileno no sustituido.

Preferiblemente Alq¹ y Alq² representan independientemente un grupo alquileo C₁₋₃, alquenileno C₂₋₃ o alquinileno C₂₋₃ que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y alcoxi C₁₋₂, hidroxilo y grupos -NR³R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido. Más preferiblemente, Alq¹ y Alq² representan independientemente alquileo C₁₋₃ no sustituido.

Preferiblemente Het es -O- o -NR⁷-, preferiblemente en el que R⁷ es hidrógeno, metilo no sustituido, etilo no sustituido, isobutilo no sustituido o -C(=O)CH₃. Más preferiblemente, Het es -O-.

En una realización, y y w son cada uno 1 y al menos uno de x y z es 1, por ejemplo L¹ es -Alq¹-Het-Q- o -Q-Het-Alq². Preferentemente, Q representa fenilo o un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros como se ha descrito anteriormente, preferiblemente fenilo no sustituido, preferiblemente 1,4-fenileno no sustituido; Alq¹ y Alq² representan independientemente un grupo alquileo C₁₋₃, alquenileno C₂₋₃ o alquinileno C₂₋₃ como se ha descrito anteriormente, preferiblemente alquileo C₁₋₃ no sustituido; y Het representa -O- o -NR⁷- como se ha descrito anteriormente, preferiblemente -O-.

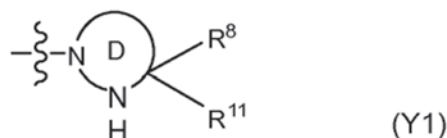
En una realización preferente, al menos uno de x y z es 1, y y w son cada uno 0 y Alq¹ y Alq² representan independientemente alquileo C₁₋₃ no sustituido. En otra realización preferida, x, y y z son cada uno 0.

En algunas realizaciones, Y¹ puede representar preferiblemente un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)- o -C(=O)NR⁵-, en los que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃. Más preferiblemente, Y¹ representa un enlace o -NR⁷-, en el que R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃, preferentemente, hidrógeno, metilo no sustituido, etilo no sustituido, isobutilo no sustituido o -C(=O)CH₃.

En una realización, [Enlazador] representa -(CH₂)_m-X¹-(Alq¹)_x-Y¹, en el que m, x, X¹, Y¹ y Alq¹ son como se definen en el presente documento. Preferentemente, Alq¹ es un grupo alquileo C₁₋₃ no sustituido, X¹ e Y¹ representan independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)- o -C(=O)NR⁵-, en los que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃. Más preferiblemente, X¹ representa un enlace o -C(=O)- e Y¹ representa un enlace o -NR⁷-, en el que R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃, preferentemente, hidrógeno, metilo no sustituido, etilo no sustituido, isobutilo no sustituido o -C(=O)CH₃. Los grupos [Enlazador] más preferidos son -(CH₂)_v-, -C(=O)NR⁷-, -CH₂NR⁷-, -CH₂C(=O)NR⁷- y -C(=O)-, en los que v es 1 o 2 y R⁷ representa hidrógeno, metilo no sustituido, etilo no sustituido, isobutilo no sustituido o -C(=O)CH₃.

En una realización, R representa un grupo de fórmula (X). Cuando R es (X), el [Enlazador] no está conectado a (X) mediante un átomo de O, S o N del resto de [Enlazador]. Por tanto, cuando R es (X) y x, y y z son cada uno 0, X¹ e Y¹ preferiblemente se seleccionan independientemente entre un enlace, -C(=O)-, -OC(=O)- y -NR⁵C(=O)-, en el que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o cuando R es (X) y al menos uno de x, y y z es 1, Y¹ se selecciona preferiblemente entre un enlace, -C(=O)-, -OC(=O)- y -NR⁵C(=O)-, y X¹ se selecciona preferiblemente entre un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)- o -C(=O)NR⁵-, en el que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃. Preferentemente, cuando R es (X), el [Enlazador] es -(CH₂)_m-X¹-(Alq¹)_x- o -(CH₂)_v-, en el que v es 1 o 2, m es 0, 1, 2 o 3; Alq¹ es un grupo alquileo C₁₋₃ no sustituido y X¹ es un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)- o -C(=O)NR⁵-, en los que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃. Los grupos de [Enlazador] más preferidos cuando R es (X) son grupos -(CH₂)_v- en los que v es 1 o 2.

En otra realización, R representa un grupo de fórmula (Y1):

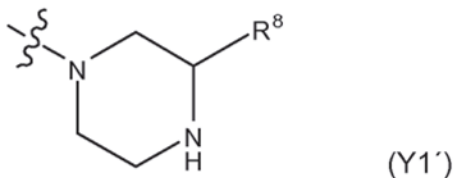


en la que el anillo D es un grupo heterociclilo saturado de 5 a 7 miembros que tiene al menos dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que R⁸ y R¹¹ están unidos a un carbono de anillo adyacente a un nitrógeno del anillo, y en el que el enlace mostrado intersecado por una línea ondulada es de un átomo de nitrógeno en el anillo D.

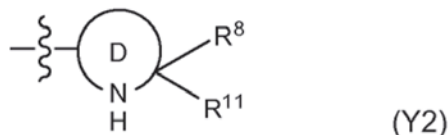
Cuando R es (Y1), el [Enlazador] preferiblemente no está conectado a (Y1) mediante un átomo de O, S o N del resto de [Enlazador]. Por tanto, cuando R es (Y1) y x, y y z son cada uno 0, X¹ e Y¹ se seleccionan preferiblemente entre un enlace, -C(=O)-, -OC(=O)- y -NR⁵C(=O)-, en el que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o cuando R es (Y1) y al menos uno de x, y y z es 1, Y¹ se selecciona preferiblemente entre un enlace, -C(=O)-, -OC(=O)- y -NR⁵C(=O)- y X¹ se

selecciona preferiblemente entre un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)- o -C(=O)NR⁵-, en los que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃. Preferentemente, cuando R es (Y1), el [Enlazador] es -(CH₂)_m-X¹-(Alq¹)_x- o -(CH₂)_v-, en el que v es 1 o 2, m es 0, 1, 2 o 3; x es 0 o 1; Alq¹ es un grupo alquileo C₁₋₃ no sustituido; y X¹ es un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)- o -C(=O)NR⁵-, en los que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃, en el que cuando x es 0, X¹ es un enlace o C(=O). Los grupos de [Enlazador] más preferidos son -(CH₂)_v- y -C(=O)-, en los que v es 1 o 2.

Preferiblemente el grupo de fórmula (Y1) es un grupo de fórmula (Y1'):



En otra realización, R representa un grupo de fórmula (Y2):



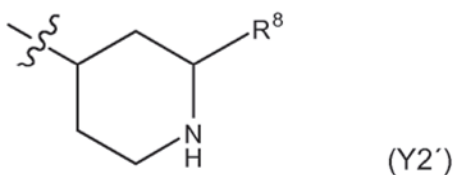
en la que el anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que R⁸ y R¹¹ están unidos a un carbono del anillo adyacente a un nitrógeno del anillo, y en el que el enlace mostrado intersecado por una línea ondulada es de un átomo de carbono en el anillo D.

Normalmente, cuando R es Y2, el anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que R⁸ y R¹¹ están unidos a un carbono del anillo adyacente a un nitrógeno del anillo, y en el que el enlace mostrado intersecado por una línea ondulada es de un átomo de carbono en el anillo D, con la condición de que D no sea un grupo pirrolidinilo. D puede, por ejemplo, ser un grupo pirrolilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, morfolinilo, piperazinilo, por ejemplo un grupo piperidinilo o piperazinilo, por ejemplo un grupo piperidinilo.

Cuando R es (Y2), Y¹ en el [Enlazador] puede representar preferiblemente un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)- o -C(=O)NR⁵-, en los que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃. Más preferiblemente, Y¹ representa un enlace o -NR⁷-, en el que R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃, preferentemente, hidrógeno, metilo no sustituido, etilo no sustituido, isobutilo no sustituido o -C(=O)CH₃. Cuando R es (Y2), el [Enlazador] está conectado preferiblemente a (Y2) mediante un átomo de N del resto de [Enlazador]. Por tanto, cuando R es (Y2), Y¹ es preferiblemente -NR⁷-, en el que R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃, preferentemente, hidrógeno, metilo no sustituido, etilo no sustituido, isobutilo no sustituido o -C(=O)CH₃.

Por lo tanto, cuando R es (Y2), el [Enlazador] típicamente representa -(CH₂)_m-X¹-(Alq¹)_x-Y¹-, en el que m es 0, 1, 2 o 3; x es 0 o 1; X¹ es un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)- o -C(=O)NR⁵-, preferiblemente un enlace o -C(=O)-, en el que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃; Alq¹ es un grupo alquileo C₁₋₃ no sustituido; e Y¹ es un enlace o -NR⁷-, preferiblemente -NR⁷-, en el que R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃. Los grupos de [Enlazador] más preferidos son -C(=O)NR⁷-, -CH₂NR⁷-, -CH₂CH₂NR⁷-, NR⁷- y -CH₂C(=O)NR⁷-, en el que R⁷ representa hidrógeno, metilo no sustituido, etilo no sustituido, isobutilo no sustituido o -C(=O)CH₃.

Preferiblemente el grupo de fórmula (Y2) es un grupo de fórmula (Y2'):



Preferiblemente en las fórmulas anteriores

R⁸ es un grupo -COOH o un grupo éster de fórmula -(C=O)OR¹⁴ en la que R¹⁴ es R¹⁵R¹⁶R¹⁷C- en la que

(i) R¹⁵ es hidrógeno, flúor o alquil C₁₋₃-(Z¹)_a-[alquil (C₁-C₃)_b]- opcionalmente sustituido o alquenoil C₂₋₃-(Z¹)_a-[alquil C₁₋₃]_b- en el que a y b son independientemente 0 o 1 y Z¹ es -O-, -S- o -NR¹⁸- en el que R¹⁸ es hidrógeno o alquilo

C_{1-3} ; y R^{16} y R^{17} son independientemente hidrógeno o alquil C_{1-3} ;

(ii) R^{15} es hidrógeno o $R^{19}R^{20}N$ -alquilo C_{1-3} - opcionalmente sustituido en el que R^{19} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^{20} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o R^{19} y R^{20} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 5 o 6 átomos en el anillo o un sistema de anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos en el anillo, y R^{16} y R^{17} son independientemente hidrógeno o alquil C_{1-3} ; o

(iii) R^{15} y R^{16} tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 átomos en el anillo o un sistema de anillo carbocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos en el anillo, y R^{17} es hidrógeno; o

(iv) R^{15} y R^{16} tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 átomos en el anillo en el que al menos un átomo del anillo se selecciona entre -O-, -S- o -NR¹⁸- en el que R^{18} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o un sistema de anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos en el anillo en el que al menos un átomo del anillo se selecciona entre -O-, -S- o -NR¹⁸- en el que R^{18} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^{17} es hidrógeno.

Dentro de estas clases, R^{14} puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, sec- o *terc*-butilo, dimetil propilo, pentanilo, ciclopentilo, ciclopentilo sustituido con metilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, *N*-metilpiperidin-4-ilo, *N*-metilpirrolidin-3-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, metoxietilo, indanilo, norbornilo, dimetilaminoetilo o morfolinoetilo.

En una realización, R^{15} es hidrógeno o alquil C_{1-3} -(Z¹)_a-[alquil (C₁-C₃)]_b- en el que a y b son independientemente 0 o 1 y Z¹ es -O-, -S- o -NH-, y R^{16} y R^{17} son independientemente hidrógeno o alquil C_{1-3} ; o R^{15} y R^{16} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros y R^{17} es hidrógeno. Se prefieren particularmente ciclopentilo y t-butilo en R^{14} .

R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y cada uno representa la cadena lateral de un aminoácido natural o:

- (i) un átomo de hidrógeno;
- (ii) un grupo alquilo C_{1-6} ;
- (iii) R^9 y R^{10} , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo espiro cicloalquilo saturado de 3 a 6 miembros;
- (iv) un grupo -L²-B¹, en el que L² representa un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} y B¹ representa un arilo C_{6-10} o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros;
- o
- (v) un grupo seleccionado entre indol-3-ilmetilo, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y 1-benciltio-1-metiletilo;

- dicho grupo alquilo C_{1-6} en (ii) está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes que son iguales o diferentes y representan halógeno, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-2} , hidroxilo, -COOR³, -COONR³R⁴, -SR³ y -NR³R⁴ en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido;
- dicho grupo alquileo C_{1-6} en (iv) está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y alcoxi C_{1-4} , hidroxilo, haloalquilo C_{1-2} y grupos -NR³R⁴ donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido; y
- dicho arilo C_{6-10} o grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros en (iv) está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C_{1-4} sin sustituir, alcoxi C_{1-4} , hidroxilo, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , ciano, nitro, -SR³ y -NR³R⁴ donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido.

Preferentemente, R^9 y R^{10} representan independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C_{1-6} que está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes que son iguales o diferentes y representan halógeno, alcoxi C_{1-4} , hidroxilo, -COOR³, -COONR³R⁴, -SR³ y -NR³R⁴ en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido; R^9 y R^{10} , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo espiro cicloalquilo saturado de 3 a 6 miembros; o un grupo de fórmula -L²-B¹ en la que L² es un enlace o un grupo alquileo C_{1-4} no sustituido y B¹ representa un fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 10 que está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y representan átomos de halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , alquiltio C_{1-2} e hidroxilo. Preferentemente, (i) R^9 y R^{10} son cadenas laterales de aminoácidos naturales, (ii) uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} no sustituido y el otro es un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido o un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo alcoxi C_{1-4} , o (iii) R^9 y R^{10} , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo espiro ciclobutilo saturado. Se prefiere (ii) o (iii).

Preferiblemente, R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-2} no sustituido, preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En una realización preferida de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o solvato del mismo, en el que:

- el anillo A representa fenilo o un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, estando dicho grupo de anillo A sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C₁₋₄ sin sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -SR³ y -NR³ R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido;
- cada uno de R¹ y R² representa hidrógeno;
- n es 1;
- X es NH;
- V es -N=;
- W es -C(Z)=, en el que Z representa hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C₁₋₃ no sustituido, preferiblemente hidrógeno; y
- el anillo B es un grupo 1,4-fenileno, grupo 1,3-fenileno o grupo piridinilo, estando dicho grupo de anillo B sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C₁₋₄ sin sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -SR³ y -NR³ R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido.

En esta realización de la invención, el grupo [Enlazador]-R corresponde preferiblemente a uno de (a) a (c) expuestos más adelante:

(a) R representa un grupo de fórmula (X);

R⁸ es como se expone más adelante;

R⁹ y R¹⁰ son cadenas laterales de aminoácidos naturales, uno de R⁹ y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ no sustituido y el otro es un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₄, o R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo espiro ciclobutilo saturado;

R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂ no sustituido;

[Enlazador] representa -(CH₂)_m-X¹-(Alq¹)- o -(CH₂)_v-, en el que v es 1 o 2, m es 0, 1, 2 o 3; Alq¹ es un grupo alquilenilo C₁₋₃ no sustituido y X¹ es un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)- o -C(=O)NR⁵-, en los que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃.

(b) R representa un grupo de fórmula (Y1);

R⁸ es como se expone más adelante;

R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂ no sustituido;

el [Enlazador] es -(CH₂)_m-X¹-(Alq¹)_x- o -(CH₂)_v-, en el que v es 1 o 2, m es 0, 1, 2 o 3; x es 0 o 1; Alq¹ es un grupo alquilenilo C₁₋₃ no sustituido; y X¹ es un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)- o -C(=O)NR⁵-, en los que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃, en el que cuando x es 0, X¹ es un enlace o C(=O).

(c) R representa un grupo de fórmula (Y2);

R⁸ es como se expone más adelante;

R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂ no sustituido;

[Enlazador] representa -(CH₂)_m-X¹-(Alq¹)_x-Y¹, en el que m es 0, 1, 2 o 3; x es 0 o 1; X¹ es un enlace o -C(=O); Alq¹ es un grupo alquilenilo C₁₋₃ no sustituido; e Y¹ es un enlace o -NR⁷-, preferiblemente -NR⁷-, en el que R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃.

Normalmente, en esta realización, cuando R es Y2, el anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que R⁸ y R¹¹ están unidos a un carbono del anillo adyacente a un nitrógeno del anillo, y en el que el enlace mostrado intersecado por una línea ondulada es de un átomo de carbono en el anillo D, con la condición de que D no sea un grupo pirrolidinilo. D puede, por ejemplo, ser un grupo pirrolilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, morfolinilo, piperazinilo, por ejemplo un grupo piperidinilo o piperazinilo, por ejemplo un grupo piperidinilo.

En esta realización, preferiblemente, el anillo B representa un grupo 1,4-fenileno, grupo 1,3-fenileno o grupo piridinilo, en particular un grupo 1,4-fenileno o grupo 1,3-fenileno, estando dicho grupo de anillo B sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C₁₋₄ sin sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo y grupos -NR³R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido. Por ejemplo, el anillo B puede representar un grupo 1,4-fenileno o 1,3-fenileno que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre flúor, cloro, metilo y etilo.

En cada uno de los apartados (a) a (c) anteriores, R⁸ es un grupo -COOH o un grupo éster de fórmula - (C=O)OR¹⁴ en la que R¹⁴ es R¹⁵R¹⁶R¹⁷C- en el que R¹⁵ es hidrógeno o alquil C₁₋₃-(Z¹)_a-[alquil (C₁-C₃)]_b- en el que a y b son independientemente 0 o 1 y Z¹ es -O-, -S- o -NH-, y R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno o alquil C₁₋₃-; o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros y

R¹⁷ es hidrógeno.

Preferentemente, el grupo [Enlazador]-R corresponde a los apartados (b) o (c) anteriores.

5 Más preferiblemente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido, hidrato o solvato del mismo, en el que:

- el anillo A representa un grupo fenilo, estando dicho grupo de anillo A sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C₁₋₄ sin sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo y grupos -NR³R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido;
- cada uno de R¹ y R² representa hidrógeno;
- n es 1;
- X es NH;
- 15 - V es -N=;
- W es -C(H)=; y
- el anillo B representa un grupo 1,4-fenileno, un grupo 1,3-fenileno o un grupo piridinilo, en particular un grupo 1,4-fenileno o grupo 1,3-fenileno, estando dicho grupo de anillo B sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C₁₋₄ sin sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo y grupos -NR³R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido.

En esta realización de la invención, el grupo [Enlazador]-R corresponde preferiblemente a uno de los apartados (a) a (c) como se han expuesto anteriormente, preferiblemente (b) o (c). Más preferiblemente, el grupo [Enlazador]-R corresponde a los apartados (a'), (b') o (c') expuestos más adelante:

(a') R representa un grupo de fórmula (X);
R⁸ es como se expone más adelante;
uno de R⁹ y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ no sustituido y el otro es un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido;
30 R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂ no sustituido;
[Enlazador] representa -(CH₂)_v-, en los que v es 1 o 2.

(b') R representa un grupo de fórmula (Y1');
R⁸ es como se expone más adelante;
35 [Enlazador] es -(CH₂)_v- o -C(=O)-, en los que v es 1 o 2.

(c') R representa un grupo de fórmula (Y2);
R⁸ es como se expone más adelante;
40 [Enlazador] es -C(=O)NR⁷-, -CH₂NR⁷- o -CH₂C(=O)NR⁷-, en el que R⁷ representa hidrógeno, metilo no sustituido, etilo no sustituido, isobutilo no sustituido o -C(=O)CH₃.

Normalmente, en esta realización, cuando R es Y2, el anillo D es un grupo heterociclilo saturado de 5 a 7 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que R⁸ y R¹¹ están unidos a un carbono del anillo adyacente a un nitrógeno del anillo, y en el que el enlace mostrado intersecado por una línea ondulada es de un átomo de carbono en el anillo D, con la condición de que D no sea un grupo pirrolidinilo. D puede, por ejemplo, ser un grupo pirrolilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, morfolinilo, piperazinilo, por ejemplo un grupo piperidinilo o piperazinilo, por ejemplo un grupo piperidinilo.

50 En esta realización, preferiblemente, el anillo B representa un grupo 1,4-fenileno, grupo 1,3-fenileno o grupo piridinilo, en particular un grupo 1,4-fenileno o 1,3-fenileno, estando dicho grupo de anillo B sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C₁₋₄ sin sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo y grupos -NR³R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido. Por ejemplo, el anillo B puede representar un grupo 1,4-fenileno o 1,3-fenileno que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre flúor, cloro, metilo y etilo.

En cada uno de los apartados (a') a (c') anteriores, R⁸ es un grupo -COOH o un grupo éster de fórmula -(C=O)OR¹⁴ en la que R¹⁴ es R¹⁵R¹⁶R¹⁷C- en el que R¹⁵ es hidrógeno o alquil C₁₋₃-(Z¹)_a-[alquil (C₁-C₃)]_b- en el que a y b son independientemente 0 o 1 y Z¹ es -O-, -S- o -NH-, y R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno o alquil C₁₋₃; o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros y R¹⁷ es hidrógeno. Preferiblemente, R⁸ es un grupo -COOH o un grupo éster de fórmula -(C=O)OR¹⁴ en la que R¹⁴ es ciclopentilo o t-butilo.

65 Preferentemente, el grupo [Enlazador]-R corresponde a los apartados (b') o (c') anteriores.

Son compuestos particularmente preferidos de la invención:

(2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

5 4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo

(2S)-4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo

10 (2R)-4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo

(2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-clorobencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

15 (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(etil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

(2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(metil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

20 (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(etil)amino]piperidin-2-carboxilato de *terc*-butilo

(2R)-4-[Acetil(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

25 (2R)-4-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo

1-[(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]ciclobutanocarboxilato de ciclopentilo

30 *N*-[2-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]-2-metilalaninato de ciclopentilo

(2S)-4-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo

4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-etilbencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo

35 **Utilidades**

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos a los que se refiere la invención son inhibidores de CSF-1 R cinasa y por lo tanto, son útiles en el tratamiento de una serie de enfermedades. Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto como se ha definido en el presente documento para su uso en un método de

40 tratamiento del cuerpo humano o animal.

En particular, la presente invención proporciona un compuesto como se ha definido en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por CSF-1 R cinasa, incluyendo enfermedades proliferativas celulares, tales como el cáncer y la psoriasis, enfermedades de poliglutamina, tales como la enfermedad de Huntington, enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, diabetes, enfermedad hematológica, enfermedad

45 inflamatoria, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y las secuelas inflamatorias de la infección.

La enfermedad autoinmunitaria normalmente tiene un componente inflamatorio. Dichas afecciones incluyen alopecia universal diseminada aguda, enfermedades positivas a ANCA, enfermedad de Behcet, enfermedad de Chagas, síndrome de la fatiga crónica, disautonomía, encefalomiелitis, espondilitis anquilosante, anemia aplásica, hidradenitis supurativa, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Fanconi, arteritis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schonlein, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso sistémico, colitis microscópica, poliarteritis microscópica, enfermedad del tejido conectivo mixto, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de opsoclonía-mioclónia, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliarteritis nodosa, polimialgia, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, cistitis intersticial, enfermedad de Lyme, morfea, psoriasis, sarcoidosis, escleroderma, colitis ulcerosa y vitíligo.

50 La enfermedad autoinmunitaria normalmente tiene un componente inflamatorio. Dichas afecciones incluyen alopecia universal diseminada aguda, enfermedades positivas a ANCA, enfermedad de Behcet, enfermedad de Chagas, síndrome de la fatiga crónica, disautonomía, encefalomiелitis, espondilitis anquilosante, anemia aplásica, hidradenitis supurativa, hepatitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Fanconi, arteritis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schonlein, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso sistémico, colitis microscópica, poliarteritis microscópica, enfermedad del tejido conectivo mixto, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de opsoclonía-mioclónia, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliarteritis nodosa, polimialgia, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, cistitis intersticial, enfermedad de Lyme, morfea, psoriasis, sarcoidosis, escleroderma, colitis ulcerosa y vitíligo.

Otras afecciones inflamatorias que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, apendicitis, dermatitis, dermatomiositis, endocarditis, fibrositis, gingivitis, glositis, hepatitis, hidradenitis supurativa, iritis, laringitis, mastitis, miocarditis, nefritis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, periodontitis, faringitis, pleuritis, neumonitis, prostatitis, pielonefritis y estomatitis, rechazo de trasplantes (incluyendo órganos tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, células de islote), médula ósea, córnea, intestino delgado,

65 hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, células de islote), médula ósea, córnea, intestino delgado,

aloinjertos de piel, homoinjertos de piel y xenoinjertos de válvulas cardíacas, enfermedad del suero y enfermedad de injerto contra hospedador), pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de la dificultad respiratoria agua, síndrome de Sezary, hiperplasia adrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con el cáncer, pénfigo, dermatitis bullosa herpetiforme, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zóster oftálmico, iritis y oiridociclitis, corioretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia para la tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica (autoinmunitaria) adquirida, leucemia y linfomas en adultos, leucemia aguda de la infancia, enteritis regional, vasculitis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo de trasplantes de órganos sólidos, septicemia, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.

Los tratamientos preferidos que usan compuestos de la invención incluyen el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriásica, diabetes de tipo 1, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematosos sistémico y afecciones infecciosas acompañadas de inflamación (por ejemplo, septicemia), psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple, dermatitis atópica y enfermedad de injerto contra hospedador.

Otro uso preferido de los compuestos de la invención es en el tratamiento de cánceres.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en el presente documento y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier sujeto particular dependerá de una serie de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad concreta que se esté tratando. Los niveles de dosificación y la frecuencia de dosificación óptimos se determinarán mediante ensayo clínico. Sin embargo, se espera que una dosis típica se encuentre en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 50 mg por kg de peso corporal.

Los compuestos a los que se refiere la invención pueden prepararse para su administración por cualquier ruta coherente con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones administrables por vía oral pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, preparaciones líquidas o en gel, tales como soluciones o suspensiones orales, tópicas o parenterales estériles. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden encontrarse en una forma de presentación de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricante para comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o agentes humectantes aceptables, tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires o pueden presentarse como un producto seco para su reconstrucción con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de propilo o ácido sórbico y en caso de que se desee, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Para aplicación tópica a la piel, el fármaco puede prepararse en una crema, loción o pomada. Las formulaciones en crema o pomada que pueden usarse para el fármaco son formulaciones convencionales conocidas en la técnica, por ejemplo, tal como se describen en libros de texto convencionales de farmacia, tales como la Farmacopea Británica.

Para aplicación tópica por inhalación, el fármaco puede formularse, por ejemplo, para administración en aerosol, mediante atomizadores de chorro impulsados por presión o atomizadores de ultrasonidos o preferentemente, mediante aerosoles medidos impulsados por propelentes o administración sin propelentes de polvos micronizadas, por ejemplo, cápsulas para inhalación u otros sistemas de administración de "polvo seco". Los excipientes, tales como, por ejemplo, propelentes (por ejemplo, frigeno en el caso de los aerosoles medidos), sustancias tensioactivas, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, aromas y cargas (por ejemplo, lactosa en el caso de inhaladores de polvo) pueden estar presentes en dichas formulaciones inhaladas. Para los fines de inhalación, hay disponible una gran variedad de aparatos con los que se pueden generar y administrar aerosoles con tamaño de partícula óptimo, usando una técnica de inhalación que sea adecuada para el sujeto. Además del uso de adaptadores (espaciadores, expansores) y de recipientes con forma de pera (por ejemplo, Nebulator®, Volumatic®) y de dispositivos automáticos que emiten un chorro de pulverización (Autohaler®) para los aerosoles medidos, particularmente en el caso de los inhaladores de polvo, hay disponible una serie de soluciones técnicas (por ejemplo, Diskhaler®, Rotadisk®,

Turbohaler® o los inhaladores descritos, por ejemplo, en la Solicitud de Patente europea EP 0 505 321).

Para aplicación tópica en el ojo, el fármaco puede prepararse en una solución o suspensión en un vehículo acuoso o no acuoso estéril adecuado. También pueden incluirse aditivos, por ejemplo, tampones tales como metabisulfito
5 sódico o edeatato disódico; conservantes, incluyendo agentes fungicidas y bactericidas, tales como acetato o nitrato fenil mercúrico, cloruro de benzalconio o clorhexidina y agentes espesantes, tales como hipromelosa.

También puede administrarse el principio activo por vía parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y concentración usados, el fármaco puede suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, pueden
10 disolverse en el vehículo adyuvantes, tales como un anestésico local, un conservante y un agente tamponador.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como parte de una combinación farmacéutica, comprendiendo dicha combinación compuestos de la invención y un segundo inhibidor. En caso de que se administre como parte de una combinación farmacéutica, los compuestos pueden administrarse simultáneamente o
15 por cualquier modo de administración secuencial separada de cantidades terapéuticamente eficaces. Carece de importancia que los compuestos se administren en la misma forma de dosificación, por ejemplo, puede administrarse un compuesto por vía tópica y el otro compuesto puede administrarse por vía oral. La administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de combinaciones de inhibidores puede ser ventajosa frente a la administración de un solo inhibidor en tanto que la combinación puede proporcionar una o más de las siguientes propiedades mejoradas
20 cuando se compara con la administración individual de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que la compone: i) un mayor efecto terapéutico que el agente individual más activo, ii) actividad sinérgica o altamente sinérgica, iii) un protocolo de dosificación que proporciona un perfil de efectos secundarios reducido, iv) una reducción en el perfil de efectos tóxicos, v) un aumento en la ventana terapéutica o vi) un aumento en la biodisponibilidad de uno o ambos compuestos que la compone.

Los ejemplos de combinaciones farmacéuticas adecuadas incluyen las combinaciones de compuestos de la presente invención con inhibidores de mTor, inhibidores de B-Raf, inhibidores de AKT o inhibidores de PI3 cinasa.

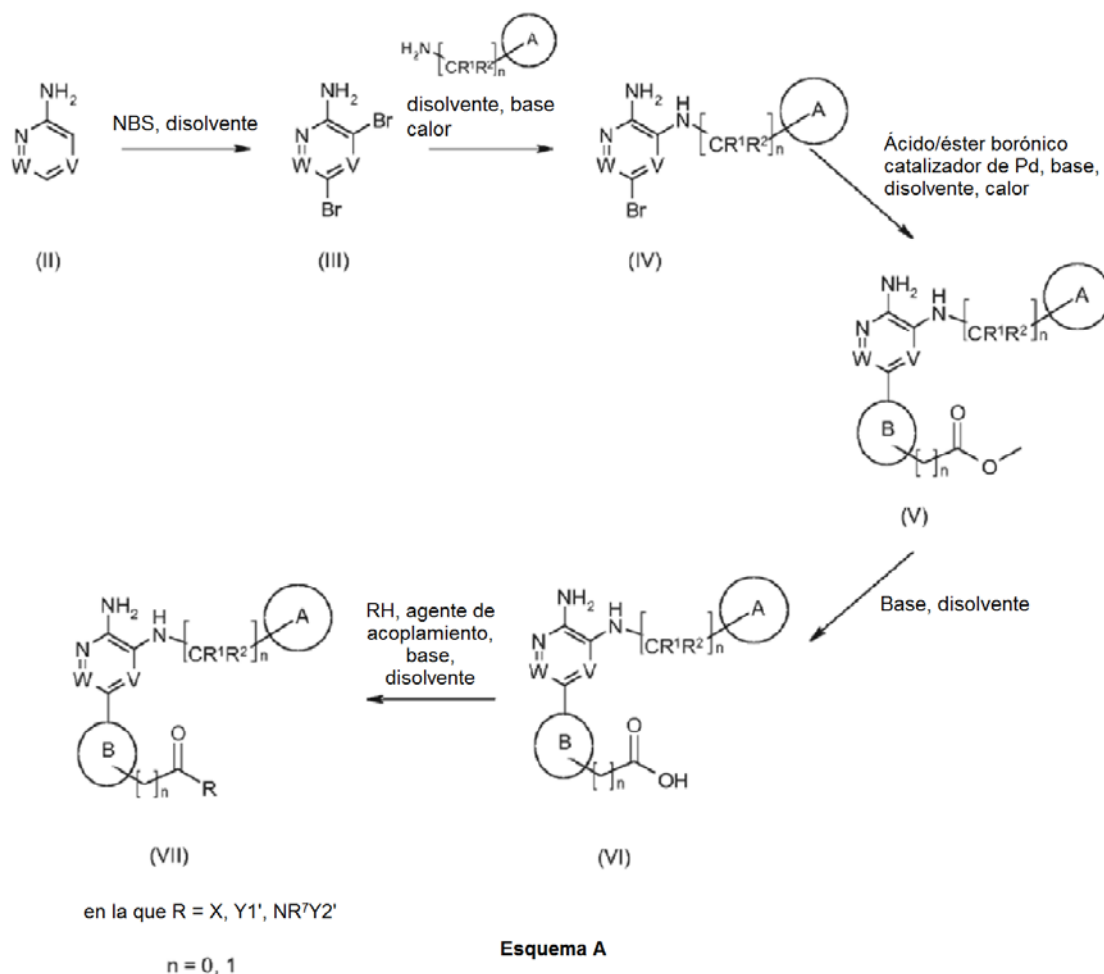
Síntesis

Existen múltiples estrategias sintéticas para la síntesis de los compuestos (I) a los que se refiere la presente invención, pero todos dependen de procedimientos químicos conocidos, conocidos para el personal químico sintético orgánico. Por lo tanto, pueden sintetizarse compuestos de acuerdo con la fórmula (I) de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía convencional y que son bien conocidos para los expertos en la materia. Son fuentes
35 bibliográficas típicas "Advanced organic chemistry", 4ª Edición (Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 2ª Edición (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2ª Edición (Pergamon), A.R. Katritzky), artículos de análisis tales como los que se encuentran en "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", o fuentes bibliográficas primarias identificadas por búsquedas en línea de bibliografía convencional o a partir de fuentes secundarias, tales como "Chemical Abstracts" o "Beilstein".

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una diversidad de procesos descritos generalmente más adelante y más específicamente en los Ejemplos más adelante en el presente documento. En las reacciones descritas más adelante, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino y carboxi, cuando estos se deseen en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones [véase, por ejemplo, Greene, T.W., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons,
45 1999]. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales junto con la práctica habitual. En algunos casos, la desprotección puede ser la etapa final en la síntesis de un compuesto de la fórmula general (I), y se entiende que los procesos de acuerdo con la invención descritos más adelante en el presente documento se extienden a tal retirada de grupos protectores.

Los esquemas detallados más adelante muestran esquemas generales para sintetizar compuestos de fórmula (I). Se reconoce que los compuestos correspondientes a números romanos en los esquemas posteriores no se corresponden a los números romanos de compuestos reivindicados empleados en otras secciones de la presente solicitud.

Los compuestos de fórmula general (VII) pueden prepararse mediante, pero sin limitación, las reacciones expuestas en el Esquema A.

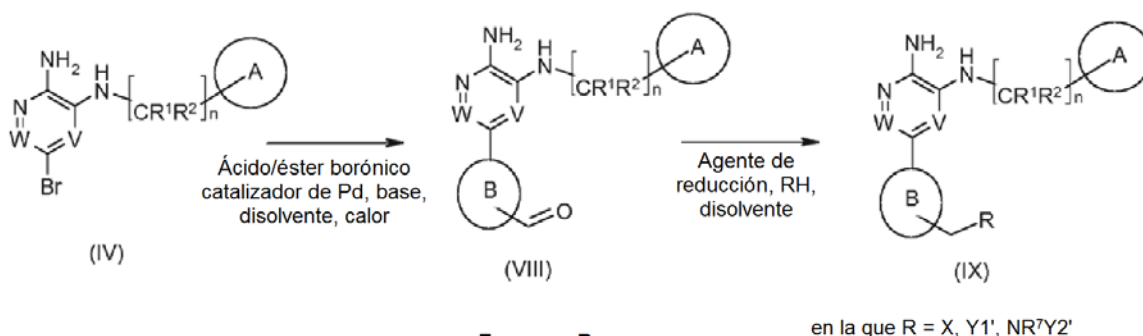


El compuesto con fórmula (II), 2-aminopirazina, está disponible en el mercado. La 2-aminopirazina puede convertirse en el compuesto de fórmula (III) por reacción con un agente de bromación, tal como *N*-bromosuccinimida en un disolvente adecuado, tal como DCM, a una temperatura de 0 °C.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden obtenerse a partir del compuesto de fórmula (III) por sustitución aromática nucleófila selectiva mediante ataque con aminas bencílicas. La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado, tal como *n*-butanol y en presencia de una base, tal como DIPEA en irradiación de microondas a una temperatura de 150 °C.

Los compuestos de fórmula (V) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (IV) por reacción con ésteres o ácidos borónicos aromáticos adecuados, usando condiciones de acoplamiento de Suzuki. Los acoplamientos de Suzuki pueden realizarse en presencia de un catalizador, tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), una base, tal como Na_2CO_3 y en un disolvente tal como DME, a una temperatura de 80 °C. Se apreciará que para los expertos en la materia, pueden hacerse reaccionar diversos ácidos y ésteres borónicos aromáticos sustituidos y heterocíclicos sustituidos con compuestos de fórmula (IV) en condiciones de acoplamiento de Suzuki para sintetizar análogos del anillo B de compuestos de fórmula (V). Los compuestos de fórmula (VI) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (V) por reacción con una base tal como hidróxido de litio o hidróxido sódico en un disolvente, tal como etanol, metanol o THF y agua a temperaturas que varían de TA a reflujo. Los compuestos de fórmula (VI) pueden tratarse con una funcionalidad de amina adecuada y un agente de acoplamiento adecuado, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en presencia de *N*-hidroxibenzotriazol, en un disolvente aprótico, tal como *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (IX) pueden prepararse mediante, pero sin limitación, las reacciones expuestas en el Esquema B.



Los compuestos de fórmula (IV) pueden convertirse en compuestos de fórmula (VIII) usando las condiciones descritas para la preparación de compuestos de fórmula (V) (Esquema A).

5 Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII) en condiciones de aminación reductora con una amina adecuada usando un agente de reducción adecuado, tal como triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como DCE.

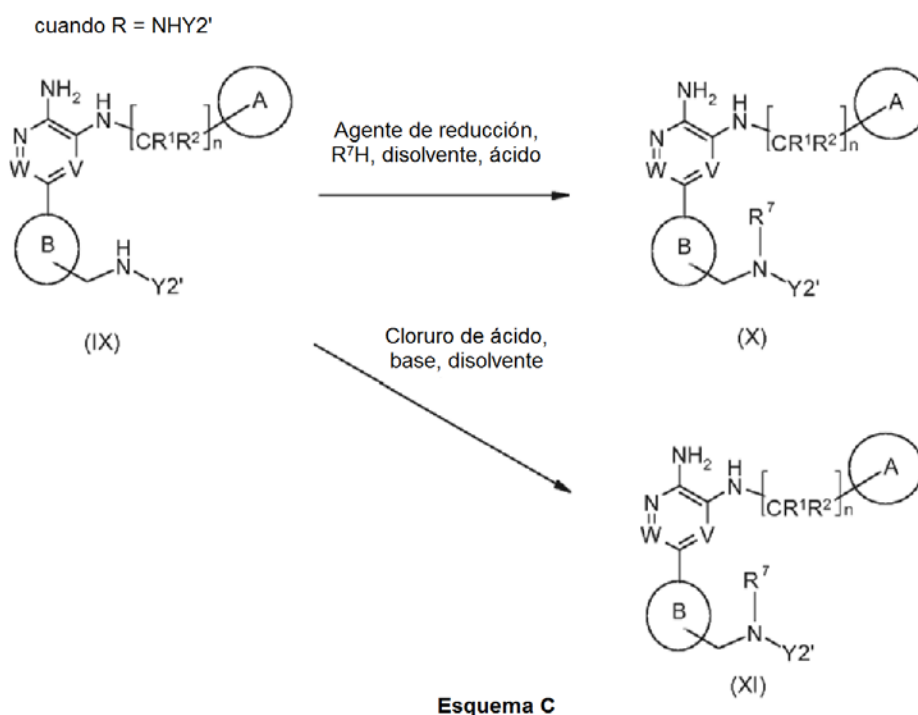
10 En los Esquemas A y B anteriores, los grupos amino en el compuesto de fórmula (VI) pueden protegerse en primer lugar mediante un método adecuado para la protección de un grupo amino, conocido para los expertos en la materia. Un grupo protector adecuado para un grupo amino es, pero sin limitación, por ejemplo un grupo acilo, un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcocarbonilo, tal como un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o *tert*-butoxycarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, tal como benciloxycarbonilo o un grupo aroilo, tal como benzoilo. La etapa final de la reacción puede después ser una desprotección de grupo amino, usando las condiciones de desprotección necesarias que varían dependiendo de la elección del grupo protector usado. Por lo tanto, por

15 ejemplo, un grupo acilo, tal como alcanoilo, un grupo alcocarbonilo o un grupo aroilo puede retirarse por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o hidróxido sódico. Como alternativa, un grupo acilo tal como un grupo *tert*-butoxycarbonilo puede retirarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado tal como clorhidrato, ácido sulfúrico o trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo, tal como

20 un grupo benciloxycarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbono.

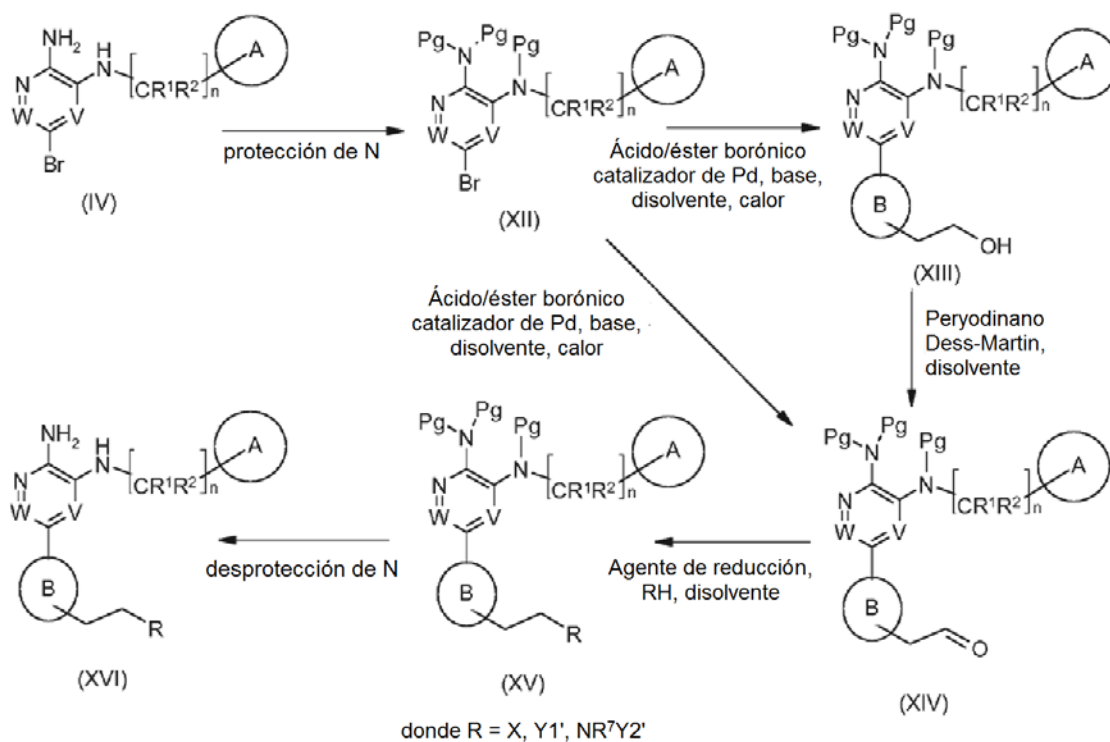
Los compuestos de fórmula general (X) y (XI) pueden prepararse mediante, pero sin limitación, las reacciones expuestas en el Esquema C.

25



Los compuestos de fórmula (IX), cuando $R = \text{NH}Y2'$ pueden convertirse en compuestos de fórmula (X) usando condiciones como las descritas para la preparación de compuestos de fórmula (IX) (Esquema B) con o sin la adición de un ácido, tal como ácido acético. Como alternativa, los compuestos de fórmula (IX), donde $R = \text{NH}Y2'$, pueden convertirse en compuestos de fórmula (XI) mediante una formación de enlace de amida, por reacción con cloruros de ácido en un disolvente adecuado, tal como DCM a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (XVI) pueden prepararse mediante, pero sin limitación, las reacciones expuestas en el Esquema D.



Esquema D

10

Los compuestos de fórmula (IV) pueden convertirse en compuestos de fórmula (XII) mediante un método adecuado para la protección de un grupo amino, conocido para los expertos en la materia. Son grupos protectores adecuados (Pg) los descritos anteriormente. Los compuestos como la fórmula (XIII) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (XII) usando condiciones como las descritas para la preparación de compuestos de fórmula (V) (Esquema A). Los compuestos de fórmula (XIII) pueden transformarse en compuestos de fórmula (XIV) mediante oxidación usando un agente de oxidación, tal como peryodinato de Dess-Martin en un disolvente adecuado, tal como DCM. Como alternativa, los compuestos de fórmula (XIV) pueden obtenerse directamente a partir de compuestos de fórmula (XII) por reacción con el ácido o éster borónico adecuado sustituido usando condiciones como las descritas para la preparación de compuestos de fórmula (V) (Esquema A).

Los compuestos de fórmula (XV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIV) por aminación reductora usando condiciones como las descritas para la preparación de compuestos de fórmula (IX) (Esquema B).

Los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse mediante desprotección de grupo amino de los compuestos de fórmula (XV) usando las condiciones de desprotección necesarias que varían dependiendo de la elección del grupo protector usado, por ejemplo usando uno de los métodos descritos anteriormente.

Un compuesto de fórmula (VII), (IX) o (XVI) en el que R es $Y1'$ o $\text{NR}^7Y2'/\text{NH}Y2'$ puede formarse (i) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI), (VIII) o (XIV) de acuerdo con los Esquemas A, B y D, respectivamente, con una funcionalidad amino en la que el nitrógeno del anillo está sustituido con un grupo R' , por ejemplo *terc*-butoxicarbonilo, y (ii) tratando el compuesto resultante con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

Más adelante se describe una diversidad de ejemplos ilustrativos de la presente invención. En la mayor parte de casos, también podrían usarse técnicas alternativas. En los siguientes ejemplos, se entiende que los disolventes y reactivos usados o sugeridos no son limitantes y pueden sustituirse adecuadamente con disolventes y reactivos conocidos para los expertos en la materia. Pueden aislarse productos de reacción por medios conocidos en la

35

técnica, tales como extracción con un disolvente adecuado, precipitación en un disolvente adecuado, cromatografía usando un sistema disolvente adecuado, incluyendo cromatografía en columna sobre gel de sílice, HPLC y similares.

5 Los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante una diversidad de procesos descritos de un modo general anteriormente y más específicamente en los Ejemplos más adelante en el presente documento. Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse mediante, pero sin limitarse a, los métodos expuestos en los Esquemas 1-30.

Ejemplos

10

Abreviaturas

Boc = *tert*-butoxicarbonilo
 Cs₂CO₃ = carbonato de cesio
 15 DCE = 1,2-dicloroetano
 DCM = diclorometano
 DIPEA = diisopropiletilamina
 DMAP = dimetilamino piridina
 DMF = dimetilformamida
 20 DMSO = dimetilsulfóxido
 EDC = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 EtOAc = acetato de etilo
 HCl = ácido clorhídrico
 HOBT = 1-hidroxibenzotriazol
 25 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 KOAc = acetato potásico
 CLEM = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
 MeCN = acetonitrilo
 MeOH = metanol
 30 MgSO₄ = sulfato de magnesio
 Na₂CO₃ = carbonato sódico
 NaHCO₃ = hidrogenocarbonato sódico
 NaOH = hidróxido sódico
 RMN = resonancia magnética nuclear
 35 PdCl₂(dppf)₂ = dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)
 ppm = partes por millón
 TA = temperatura ambiente
 STAB = triacetoxiborohidruro sódico
 TBME = *tert*-butil metil éter
 40 THF = tetrahidrofurano
 h = horas
 min = minutos
 g = gramo(s)
 mg = miligramo(s)
 45 l = litro(s)
 ml = mililitro(s)
 µl = microlitro(s)
 mol = mol(es)
 mmol = milimol(es)
 50 sat. = saturado

Se usaron reactivos y disolventes disponibles en el mercado (calidad de HPLC) sin purificación adicional. Los disolventes se retiraron usando un rotovapor Buchi. Se realizó irradiación de microondas usando un sintetizador de microondas Biotage Initiator™. Las purificación de compuestos por cromatografía en columna ultrarrápida se realizó
 55 usando gel de sílice, tamaño de partícula 40-63 µm (malla 230-400) obtenida de Fluorochem. Se realizó cromatografía automatizada en columna ultrarrápida en sistemas Combiflash® o Companion® equipados con cartuchos Telos, Biotage® o GraceResolv. La purificación de compuestos por HPLC preparativa se realizó en sistemas Gilson usando una columna Waters XSelect C18 de fase inversa (5µ, 50 x 19 mm) usando el método de gradiente que se describe más adelante.

60

Gradiente 10-100 % de B (A = agua /ácido fórmico al 0,1 %, B = acetonitrilo) durante 10 min, flujo = 20 ml/min, detección UV a 254 nm. De manera alternativa, el ácido fórmico puede reemplazarse por (NH₄)₂CO₃ en el tampón acuoso.

65 Se registraron espectros de RMN ¹H es un espectrómetro Bruker 300 MHz AV en disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos (δ) están en partes por millón. Se realizó análisis de cromatografía de capa fina (TLC) con

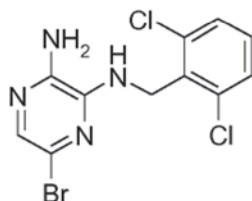
placas Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) y se visualizaron usando luz UV.

Se realizó HPLC analítica/EM en un sistema Agilent HP1100 LC usando columnas de fase inversa Luna C18 (3 µm, 50 x 4,6 mm), gradiente 5-95 % de B (A = agua/ácido fórmico al 0,1 %, B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 %) durante 2,25 min, flujo = 2,25 ml/min. Se registraron espectros de UV a 220 y 254 nm usando un detector G1315B DAD. Se obtuvieron espectros de masas a lo largo del intervalo m/z 150 a 800 en un detector LC/MSD SL G1956B. Los datos se integraron y reportaron usando software ChemStation y ChemStation Data Browser.

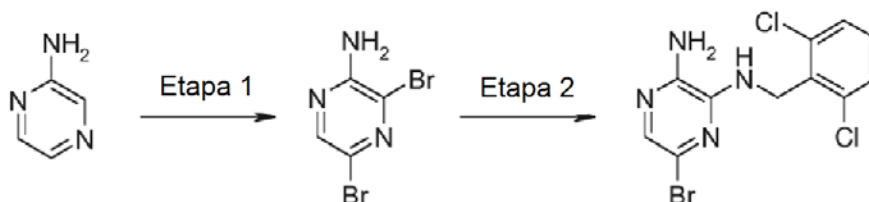
Intermedios

10

Intermedio 1: 5-Bromo-N³-(2, 6-diclorobencil)pirazin-2,3-diamina



15 Se sintetizó 5-bromo-N³-(2, 6-diclorobencil)pirazin-2,3-diamina usando la ruta mostrada en el Esquema 1.



Intermedio 1

Esquema 1

20 Etapa 1.3, 5-Dibromopirazin-2-amina

A una solución de aminopirazina (11,36 g, 0,12 mol) en DCM (700 ml) a 0 °C se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (44,64 g, 0,25 mol). La reacción se agitó durante 2 h. La reacción se lavó con Na₂CO₃ sat. (3 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío antes de purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 20 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (15,9 g, 53 %). CLEM: m/z 252/254/256 [M+H]⁺.

25

Etapa 2. 5-Bromo-N³-(2, 6-diclorobencil)pirazin-2,3-diamina

30 A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (5,01 g, 19,8 mmol) en n-butanol (5 ml) se añadieron 2, 6-diclorobencilamina (10,47 g, 59,4 mmol) y DIPEA (3,8 ml, 21,8 mmol). La reacción se calentó con microondas a 150 °C durante 4 h. La reacción se vertió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con heptano y después se añadió DCM (40 ml) y la suspensión se agitó vigorosamente durante 15 min. El sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (5,14 g, 75 %).

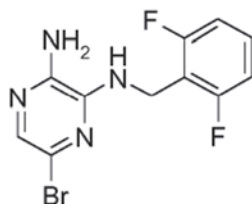
35

CLEM: m/z 347/349/381 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,45-7,43 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 7,2, 8,9 Hz), 7,21 (1H, s), 4,81 (2H, s).

Intermedio 2: 5-Bromo-N³-(2,6-difluorobencil)pirazin-2,3-diamina

40



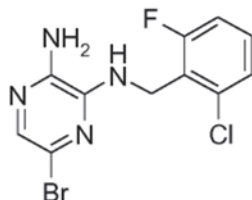
Se sintetizó 5-bromo-N³-(2, 6-diflorobencil)pirazin-2,3-diamina de una manera similar al **Intermedio 1** usando 2, 6-

difluorobencilamina como el reactivo en la Etapa 2 de la ruta mostrada en el Esquema 1. El producto se purificó por cromatografía en columna automatizada usando EtOAc en heptano (gradiente 0-40 %).

CLEM: m/z 315/317 $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,49 (1H, s), 7,4-7,2 (1H, m), 7,07-6,85 (2H, m), 4,71 (2H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,70-4,55 (1H, m), 4,30 (2H, a, s).

Intermedio 3: 5-Bromo- N^3 -(2-cloro-6-fluorobencil)pirazin-2,3-diamina

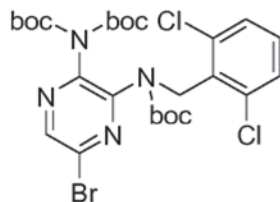


Se sintetizó 5-bromo- N^3 -(2-cloro-6-fluorobencil)pirazin-2,3-diamina de una manera similar al **Intermedio 1** usando 2-fluoro-6-clorobencilamina como el reactivo en la Etapa 2 de la ruta mostrada en el Esquema 1. El producto se purificó por cromatografía en columna automatizada usando EtOAc en heptano (gradiente 0-70%).

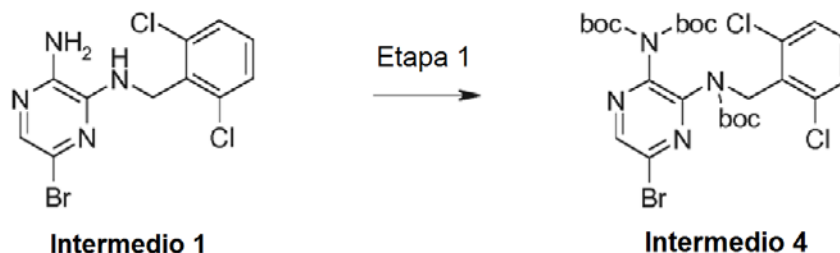
CLEM: m/z 331/333 $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,6-7,47 (1H, m), 7,42-7,17 (2H, m), 7,15-6,95 (1H, m), 4,78 (2H, dd, $J = 1,8, 0,5$ Hz), 4,63-4,95 (1H, m), 4,06 (2H, a, s).

Intermedio 4: {5-Bromo-3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-dicloro bencil)amino]pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo



Se preparó boc = di-*tert*-butil {5-bromo-3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}imidodicarbonato de *tert*-butoxicarbonilo mediante la ruta mostrada en el Esquema 2.

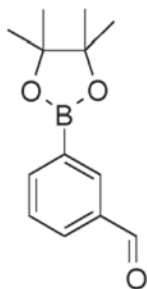


Esquema 2

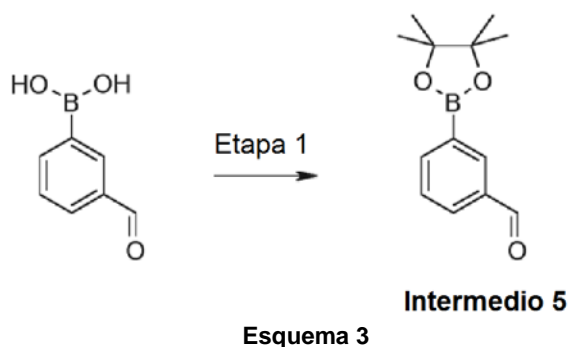
Etapa 1: {5-Bromo-3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil) amino]pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo

A una solución del **Intermedio 1** (3,76 g, 10,8 mmol) en DCE (60 ml) a 60 °C se añadió DMAP (0,13 g, 1,08 mmol) seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (14,1 g, 65,0 mmol) disuelto en DCE (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h para completar la reacción. La reacción se dejó enfriar a TA antes de añadir agua (60 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un aceite de color naranja, que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,98 g, 57 %).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,40 (1H, s), 7,32 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,18 (1H, dd, $J = 8,7, 6,9$ Hz), 5,12 (2H, s), 1,56 (18H, s), 1,47 (9H, s).

Intermedio 5: 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído

- 5 Se preparó 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído mediante la ruta mostrada en el Esquema 3 más adelante.

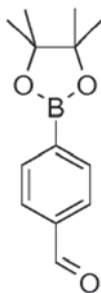


- 10 Etapa 1. 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído

A una solución de ácido 3-formilfenilborónico (5 g, 33 mmol) en THF anhidro (50 ml) se añadió pinacol (4,34 g, 37 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h antes de concentración al vacío. El residuo en bruto se disolvió en DCM (150 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (7,73 g, 100 %).

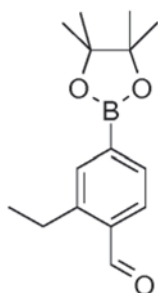
15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,06 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,99 (1H, dt, J = 1,5, 7,4 Hz), 7,54 (1H, t, J = 7,4 Hz), 1,38 (12H, s).

- 20 **Intermedio 6: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído**



- 25 Se sintetizó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído de una manera similar al **Intermedio 5** usando ácido (4-formilfenil)borónico como material de partida en el Esquema 3.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,06 (1H, s), 7,97 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,1 Hz), 1,37 (12H, s).

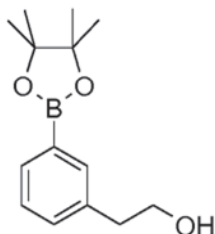
- 30 **Intermedio 7: 2-Etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído**



Se sintetizó 2-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído de una manera similar al **Intermedio 5** usando ácido 3-etil-4-formilfenilborónico como material de partida en el Esquema 3.

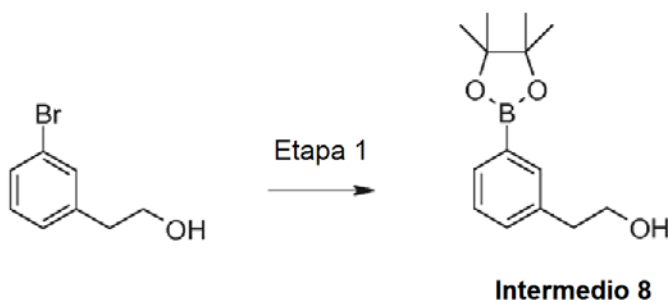
5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10,34 (1H, s), 7,85-7,74 (3H, m), 3,09 (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,38 (12H, s), 1,29 (3H, t, J = 7,5 Hz).

Intermedio 8: 2-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etanol



10

Se preparó 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etanol mediante la ruta mostrada en el Esquema 4 más adelante.



15

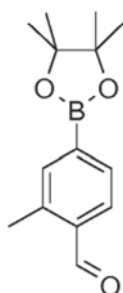
Esquema 4

Etapa 1: 2-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etanol

20 A una solución de 2-(3-bromofenil)-etanol (3,0 g, 15 mmol) en DMSO anhidro (30 ml) se añadieron KOAc (4,39 g, 45 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,68 g, 22 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,61 g, 0,74 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La reacción se enfrió a TA y se añadió EtOAc (60 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, lavando con EtOAc (500 ml). El filtrado se lavó con NaHCO_3 sat. (150 ml), agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna automatizada usando EtOAc en heptano (gradiente 0-100 %) y después cromatografía en columna (EtOAc al 33 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (3,30 g, 89 %).

25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,70 (2H, m), 7,35 (2H, m), 3,89 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,51 (1H, s), 1,37 (12H, s).

30 **Intermedio 9: 2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído**

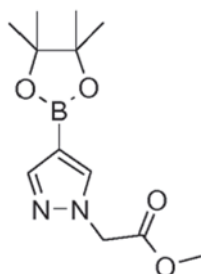


Se sintetizó 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído de una manera similar al Intermedio 8 usando 4-bromo-2-metil benzaldehído como material de partida en el Esquema 4.

5 CLEM: m/z 430,2 $[2M]^+$.

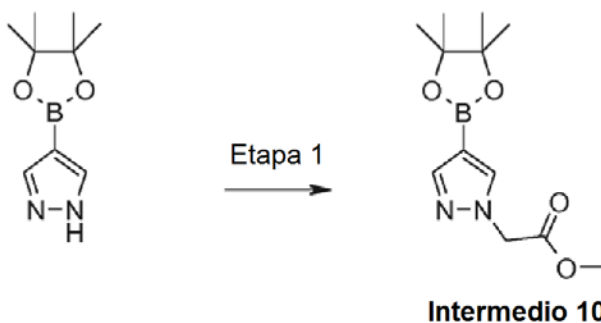
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,32 (1H, s), 7,85-7,75 (2H, m), 7,72 (1H, s), 2,69 (3H, s), 1,38 (12H, s).

Intermedio 10: [4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de metilo



10

Se preparó [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de metilo de acuerdo con la ruta sintética mostrada en el Esquema 5.



15

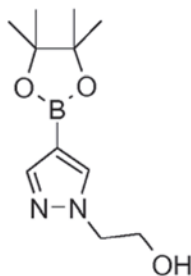
Esquema 5

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (560 mg, 2,9 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se añadió Cs_2CO_3 (1,03 g, 3,16 mmol) y bromoacetato de metilo (0,30 ml, 3,16 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 50 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (360 mg, 47 %).

20

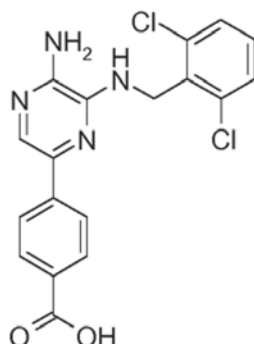
CLEM: m/z 267 $[M+H]^+$.

25

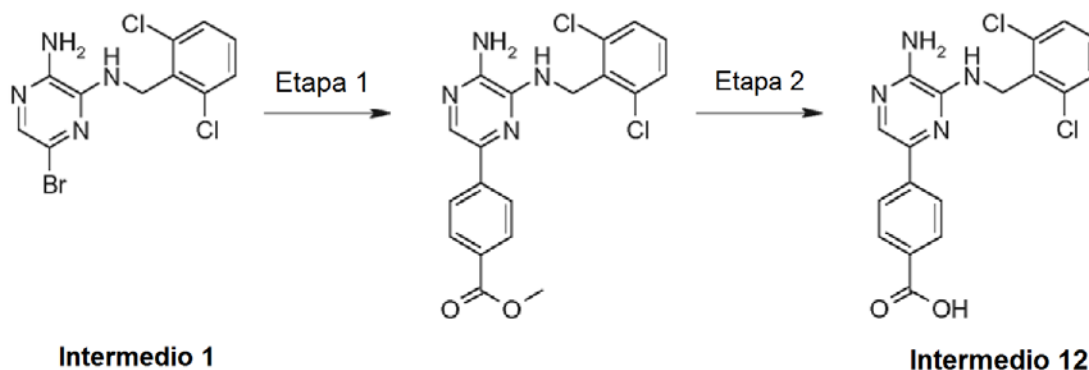
Intermedio 11: 2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etanol

- 5 Se sintetizó 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etanol de una manera similar al **Intermedio 10** usando bromoetanol como material de partida en la ruta mostrada en el Esquema 5. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 80-100 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (528 mg, 49 %).
 CLEM: m/z 239 $[M+H]^+$.

10

Intermedio 12: Ácido 4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoico

- 15 Se sintetizó ácido 4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoico usando la ruta mostrada en el Esquema 6.

**Intermedio 1****Intermedio 12****Esquema 6**

20

Etapa 1. 4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoato de metilo

- A una solución del **Intermedio 1** (3,82 g, 11,0 mmol) en DME (75 ml) se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (4,48 g, 16,5 mmol) y Na_2CO_3 2 N (13,7 ml, 27,4 mmol) y la solución se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se añadió diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (385 mg, 0,5 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se añadieron 0,05 equiv. más de diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (385 mg, 0,5 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h para completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y la torta de filtro se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). Los filtrados combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío antes de purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 60 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/verde (3,88 g, 88 %).

CLEM: m/z 403/405 $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,09-8,02 (4H, m), 7,82 (1H, s), 7,47-7,44 (2H, m), 7,36-7,29 (1H, m), 5,00 (2H, s), 3,92 (3H, s).

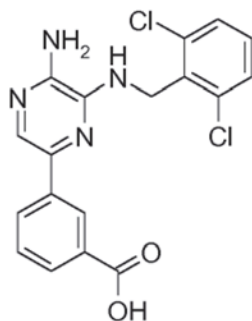
5 Etapa 2. Ácido 4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoico

A una suspensión de 4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoato de metilo (2,31 g, 5,7 mmol) en una mezcla 1:1:1 de THF, MeOH y agua (30 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (1,20 g, 28,6 mmol). La reacción se agitó a TA durante 20 h para completar la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo en bruto se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se separó y se acidificó a pH 3 usando HCl 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 40 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,43 g, 64 %).

CLEM: m/z 389/391 $[M+H]^+$.

10 RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 12,81 (1H, a, s), 8,07-8,04 (2H, m), 7,95-7,93 (3H, m), 7,56-7,54 (2H, m), 7,41 (1H, dd, $J = 7,2, 8,9$ Hz), 6,44 (1H, t, $J = 4,1$ Hz), 6,40 (2H, s a), 4,83 (2H, d, $J = 4,1$ Hz).

Intermedio 13: Ácido 3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoico

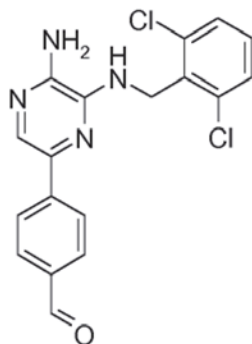


20 Se sintetizó ácido 3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoico de una manera similar al **Intermedio 12** usando la ruta mostrada en el Esquema 6, haciendo reaccionar el **Intermedio 1** con éster de pinacol del ácido 3-metoxicarbonilfenilborónico.

CLEM: m/z 389/391 $[M+H]^+$.

25 RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,68-8,55 (1H, m), 8,12-8,05 (1H, m), 7,95-7,85 (1H, m), 7,78 (1H, m), 7,77-7,37 (3H, m), 7,35-7,29 (1H, m), 5,04 (2H, s).

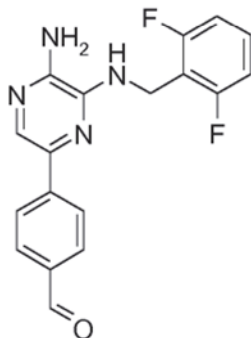
Intermedio 14: 4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il} benzaldehído



30 Se sintetizó 4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzaldehído de una manera similar al **Intermedio 12** usando la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 6, haciendo reaccionar el **Intermedio 1** con el **Intermedio 6**.

CLEM: m/z 373/375 $[M+H]^+$.

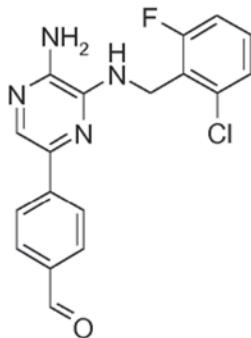
35 RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$), δ ppm: 9,99 (1H, s), 8,17 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,01 (1H, s), 7,91 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,57-7,54 (2H, m), 7,42 (1 H, dd, $J = 7,1, 8,6$ Hz), 6,49 (3H, a, s), 4,85 (2H, d, $J = 4,1$ Hz).

Intermedio 15: 4-{5-Amino-6-[(2,6-difluorobencil)amino]pirazin-2-il} benzaldehído

- 5 Se sintetizó 4-{5-amino-6-[(2,6-difluorobencil)amino]pirazin-2-il}benzaldehído de una manera similar al **Intermedio 12** de acuerdo con la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 6, haciendo reaccionar el **Intermedio 2** con el **Intermedio 6**. CLEM: m/z 341 $[M+H]^+$.

Intermedio 16: 4-{5-Amino-6-[(2-cloro-6-fluorobencil)amino]pirazin-2-il}benzaldehído

10

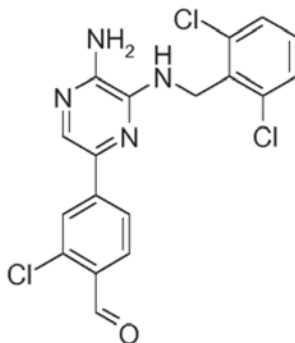


- 15 Se sintetizó 4-{5-amino-6-[(2-cloro-6-fluorobencil)amino]pirazin-2-il}benzaldehído de una manera similar al **Intermedio 12** de acuerdo con la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 6, haciendo reaccionar el **Intermedio 3** con el **Intermedio 6**. CLEM: m/z 357/359 $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,08 (1H, s), 8,3-7,85 (5H, m), 4,95 (2H, d, $J = 1,6$ Hz), 4,90-4,7 (1H, m), 4,69-4,40 (2H, m).

Intermedio 17: 4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-clorobenzaldehído

20

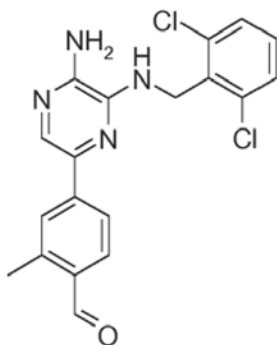


- 25 Se sintetizó 4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-clorobenzaldehído de una manera similar al **Intermedio 12** de acuerdo con la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 6, haciendo reaccionar el **Intermedio 1** y ácido 3-cloro-4-formil fenilborónico.

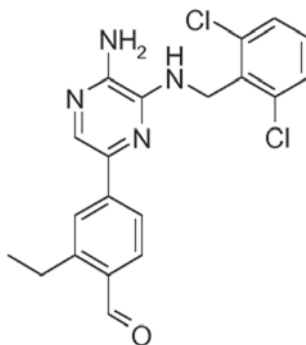
CLEM: m/z 407/409 $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,51 (1H, s), 8,12-7,94 (2H, m), 7,9-7,8 (1H, m), 7,48-7,0 (4H, m), 5,03 (2H, d, $J = 1,6$ Hz).

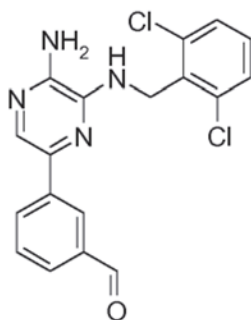
30

Intermedio 18: 4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-metilbenzaldehído

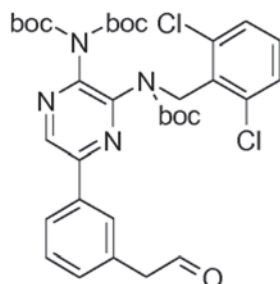
- 5 Se sintetizó 4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-metilbenzaldehído de una manera similar al **Intermedio 12** de acuerdo con la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 6, haciendo reaccionar el **Intermedio 1** con el **Intermedio 9**.
CLEM: m/z 387/389 $[M+H]^+$.

10 Intermedio 19: 4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-etilbenzaldehído

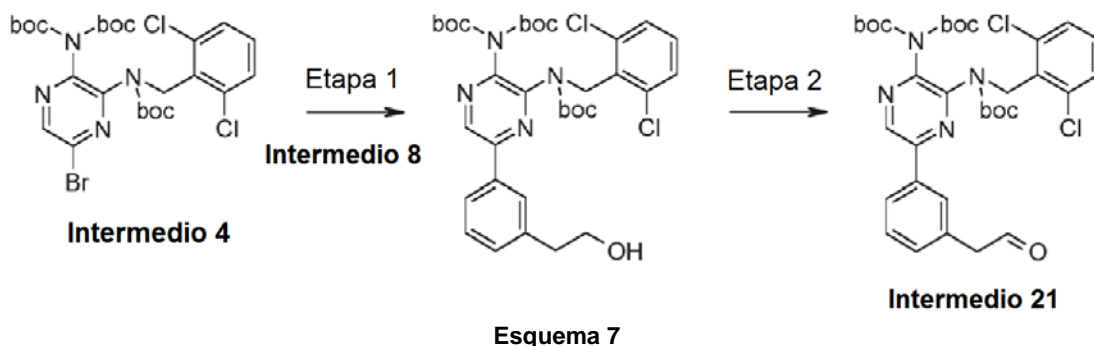
- 15 Se sintetizó 4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-etilbenzaldehído de una manera similar al **Intermedio 12** de acuerdo con la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 6, haciendo reaccionar el **Intermedio 1** con el **Intermedio 7**. CLEM: m/z 401/402 $[M+H]^+$.

Intermedio 20: 3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzaldehído

- 20 Se sintetizó 3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzaldehído de una manera similar al **Intermedio 12** usando la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 6, haciendo reaccionar el **Intermedio 1** con el **Intermedio 5**.
CLEM: m/z 373/375 $[M+H]^+$.
- 25 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,13 (1H, s), 8,6-8,5 (1H, m), 8,33-8,2 (1H, m), 8,03 (1H, m), 7,95-7,85 (1H, m), 7,7-7,58 (1H, m), 7,49-7,3 (3H, m), 5,15-5,0 (2H, m), 4,6-4,4 (1H, m), 4,3-4,15 (2H, m).

Intermedio 21: {3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil) amino]-5-[3-(2-oxoetil)fenil]-pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo

5 Se sintetizó {3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-[3-(2-oxoetil) fenil]pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo como se muestra en el Esquema 7 más adelante.

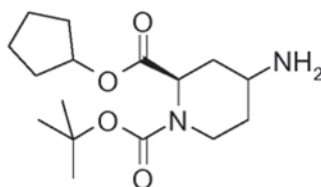


10 **Esquema 7**
Etapa 1: {3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-[3-(2-hidroxietil)fenil]pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo

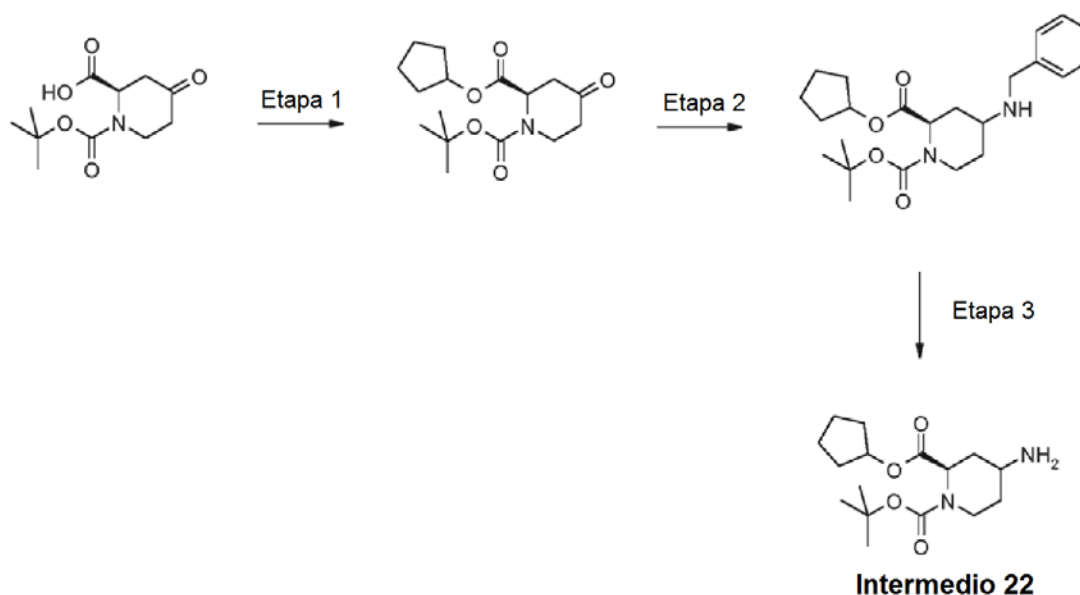
15 A una solución del **Intermedio 4** (175 mg, 0,27 mmol) en DME (2,6 ml), se añadió el **Intermedio 8** (100 mg, 0,40 mmol) y Na₂CO₃ 2 N (0,34 ml, 0,67 mmol). La solución se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se añadió diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (19 mg, 0,02 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h para completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y la torta de filtro se lavó con EtOAc (60 ml). Los filtrados combinados se lavaron con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío antes de purificación por cromatografía en columna automatizada usando EtOAc en heptano (gradiente 0-70 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (192 mg, 103 %).
20 CLEM: *m/z* 695/697/699 [M+Na]⁺.

25 Etapa 2: {3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-[3-(2-oxoetil)fenil]pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo

30 Se disolvió {3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-[3-(2-hidroxietil) fenil]pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo (169 mg, 0,25 mmol) en DCM anhidro (4 ml) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (125 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. (2 ml) y una solución sat. de tiosulfato sódico (2 ml) y se agitó vigorosamente durante 50 min. El extracto acuoso se separó y se lavó con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (174 mg, >100 %). El material no se purificó adicionalmente.
35 CLEM: *m/z* 709/711/713 [M+H]⁺.

Intermedio 22: (2*R*)-4-aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo

Se sintetizó (2*R*)-4-aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo mediante la ruta mostrada en el Esquema 8.



5

Esquema 8

Etapa 1. (2*R*)-4-Oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo

Se disolvió ácido (2*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-oxopiperidin-2-carboxílico (6 g, 24,7 mmol) en DCM (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron ciclopentanol (6,7 ml, 74 mmol), EDC (7,1 g, 37 mmol) y DMAP (0,30 g, 2,5 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 18 h. Se añadió Na₂CO₃ saturado y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna automatizada usando EtOAc en DCM (gradiente 0-30 %) para dar el compuesto del título (3,83 g, 97 %).

15

Etapa 2. (2*R*)-4-(Bencilamino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo

Se disolvió (2*R*)-4-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo (3,82 g, 12,3 mmol) en DCM (40 ml) y se añadió bencilamina (1,4 ml, 12,9 mmol). A la mezcla de reacción se añadió ácido acético (0,84 ml, 14,7 mmol) y STAB (3,9 g, 18,4 mmol) y la reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se añadió NaHCO₃ sat. (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna automatizada usando EtOAc en DCM (gradiente 0-35 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,38 g, 84 %).

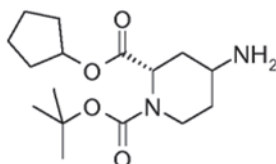
25

Etapa 3. (2*R*)-4-aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo

Se disolvió (2*R*)-4-(bencilamino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo (4,38 g, 10 mmol) en metanol (40 ml) y se cargó con catalizador de Pd al 10 %/C (1,4 g) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante 72 h para completar la reacción. La solución se filtró a través de Celite® y los filtrados se evaporaron a sequedad para dar un aceite incoloro (3,7 g, 100 %).

35

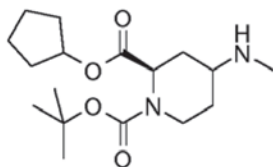
Intermedio 23: (2*S*)-4-Aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo



40

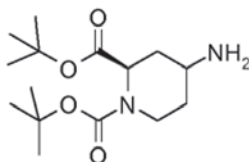
Se sintetizó (2S)-4-aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo de una manera similar al **Intermedio 22** usando ácido (2S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-oxopiperidin-2-carboxílico como material de partida en el Esquema 8. CLEM: m/z 313 $[M+H]^+$.

5 **Intermedio 24: (2R)-4-(Metilamino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo**



10 Se sintetizó (2R)-4-(metilamino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo de una manera similar al **Intermedio 22** usando metilbencilamina en la Etapa 2 de la ruta mostrada en el Esquema 8. CLEM: m/z 327 $[M+H]^+$.

Intermedio 25: (2R)-4-Aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo



15 Se sintetizó (2R)-4-aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo de una manera similar al **Intermedio 22** anterior, partiendo de (2R)-4-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo en la Etapa 2 del Esquema 8. La síntesis de (2R)-4-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo se muestra más adelante en el Esquema 9.

20



Esquema 9

25 Etapa 1. (2R)-4-Oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo

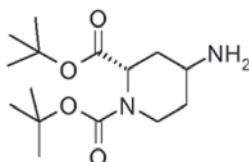
25

Se disolvió ácido (2R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-oxopiperidin-2-carboxílico (10 g, 41,1 mmol) en tolueno anhidro (100 ml) y se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida di-*terc*-butil acetal (33,4 g, 164 mmol) y la reacción se dejó en agitación a 80 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadieron EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 20 %/heptano) para dar el compuesto del título (8,82 g, 72 %). CLEM: m/z 322 $[M+Na]^+$.

30

Intermedio 26: (2S)-4-Aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo

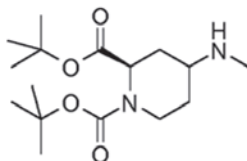
35



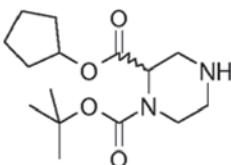
Se sintetizó (2S)-4-aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo de una manera similar al **Intermedio 22** anterior, partiendo de (2S)-4-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo en la Etapa 2 del Esquema 8. Se sintetizó (2S)-4-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo de una manera similar a (2R)-4-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo mostrada en el Esquema 9.

40

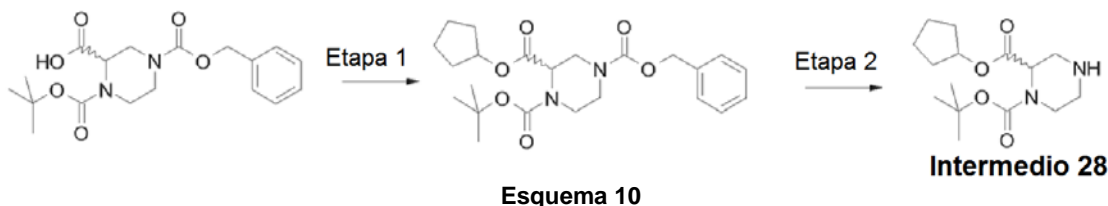
CLEM: m/z 322 $[M+Na]^+$.

Intermedio 27: (2R)-4-(Metilamino)piperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo

5 Se sintetizó (2R)-4-(metilamino)piperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo de una manera similar al **Intermedio 22** partiendo en la Etapa 2 de la ruta mostrada en el Esquema 8 de (2R)-4-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo y haciendo reaccionar con metilbencilamina.
CLEM: m/z 315 $[M+H]^+$.

10 Intermedio 28: Piperazin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo

15 Se sintetizó piperazin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo usando la ruta mostrada en el Esquema 10.

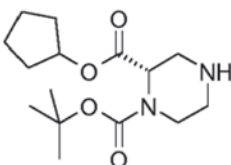


20 Etapa 1: Piperazin-1,2,4-tricarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butil 4-bencilo

20 Se disolvió ácido 4-[(benciloxi)carbonil]-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (9,96 g, 27 mmol) en DCM (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Después, se añadieron ciclopentanol (7,4 ml, 82 mmol), EDC (7,86 g, 41 mmol) y DMAP (0,33 g, 2,7 mmol) y la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 24 h. Después, se añadieron agua (100 ml) y DCM (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 50 ml) y después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 40 %/heptano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (10,4 g, 88 %).
CLEM: m/z 455 $[M+Na]^+$.

30 Etapa 2. Piperazin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo

35 Se disolvió piperazin-1,2,4-tricarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butil 4-bencilo (10,4 g) en EtOAc (100 ml) y se agitó con paladio al 10 % sobre carbono (2 g, 20 % p/p) en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,62 g, 92 %).
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5,27 (1H, m), 4,50 (1H, m), 3,81 (1H, m), 3,50 (1H, m), 2,82-3,2 (3H, m), 2,72 (1H, m), 1,55-1,95 (8H, m a), 1,45 (9H, s).

40 Intermedio 29: (2S)-Piperazin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo

45 Se sintetizó (2S)-piperazin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo de una manera similar al **Intermedio 28** usando ácido (2S)-4-[(benciloxi)carbonil]-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico como material de partida en el Esquema 10.

Etapa 1. (2S)-Piperazin-1,2,4-tricarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butil 4-bencilo

Se disolvió ácido (2S)-4-[(benciloxi)carbonil]-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (0,5 g, 1,37 mmol) en dimetilformamida (7 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron con agitación ciclopentanol (0,25 ml, 2,74 mmol), EDC (0,395 g, 2,06 mmol) y DMAP (0,017 g, 0,14 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 23 h. La reacción se interrumpió con agua (40 ml) y el producto se extrajo en EtOAc (3 x 20 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), antes de secarse sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna automatizada usando EtOAc en heptano (gradiente 0-60 %) para dar el compuesto del título (0,345 g, 58 %).

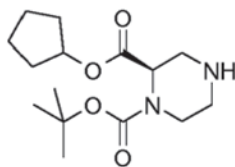
CLEM: m/z 455 [M+Na]⁺.

Etapa 2. (2S)-Piperazin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo

Se disolvió (2S)-piperazin-1,2,4-tricarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butil 4-bencilo (0,35 g) en EtOAc (5 ml) y se agitó con paladio al 10 % sobre carbono (0,069 g, 20 % p/p) en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante 16,5 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (0,213 g, 90 %).

CLEM: m/z 299 [M+H]⁺.

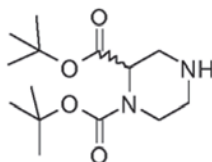
RMN ¹H (300 MHz; CD₃OD) δ ppm: 5,27 (1H, a, s), 4,44-4,66 (1H, m), 3,71-3,89 (1H, m), 3,49 (1H, t, J = 13,0 Hz), 2,84-3,16 (3H, m), 2,63-2,76 (1H, m), 1,87 (2H, s a), 1,58-1,78 (6H, m), 1,47 (12H, d, J = 8,7 Hz).

Intermedio 30: (2R)-Piperazin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo

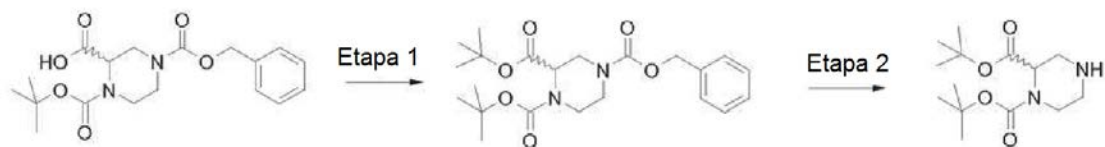
Se sintetizó (2R)-piperazin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo de una manera similar al **Intermedio 29** usando ácido (2R)-4-[(benciloxi)carbonil]-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico como material de partida en el Esquema 10.

CLEM: m/z 299 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz; CD₃OD) δ ppm: 5,27 (1H, a, s.), 4,41-4,67 (1H, m), 3,69-3,91 (1H, m), 3,49 (1H, t, J = 12,6 Hz), 2,83-3,17 (3H, m), 2,63-2,77 (1H, m), 1,81-1,97 (2H, m), 1,58-1,78 (6H, m), 1,47 (12H, d, J = 8,3 Hz).

Intermedio 31: Piperazin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

Se sintetizó piperazin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo usando la ruta mostrada en el Esquema 11.



Esquema 11

Intermedio 31

Etapa 1. Piperazin-1,2,4-tricarboxilato de 1,2-di-*tert*-butil 4-bencilo

Se disolvió ácido 4-[(benciloxi)carbonil]-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (1,0 g, 2,74 mmol) en tolueno (10 ml) y se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió gota a gota DMF di *tert*-butil acetal (2,6 ml, 11 mmol) y se continuó agitando durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna automatizada (EtOAc al 0-100 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,08 g, 94 %).

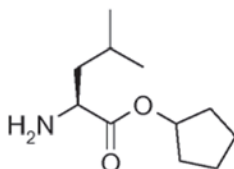
CLEM: m/z 443 [M+Na]⁺.

Etapa 2. Piperazin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo

Se disolvió piperazin-1,2,4-tricarboxilato de 1,2-di-*terc*-butilo 4-bencilo (1,08 g) en EtOAc (20 ml) y se agitó con paladio al 10 % sobre carbono (0,22 g, 20 % p/p) en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante 17 h.

5 Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (0,810 g, >100 %). CLEM: m/z 287 $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz; CD_3OD) δ ppm: 3,72-3,96 (1H, m), 3,46-3,66 (1H, m), 2,98-3,22 (2H, m), 2,91 (1H, dd, $J = 12,7, 4,4$ Hz), 2,55-2,83 (3H, m), 1,40-1,55 (18H, m).

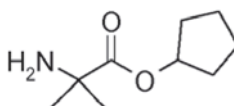
10 **Intermedio 32: L-Leucinato de ciclopentilo**

Se preparó L-leucinato de ciclopentilo usando la metodología descrita más adelante:

15 A una suspensión de L-leucina (5 g, 30,5 mmol) en ciclohexano (150 ml) se añadieron ciclopentanol (27,5 ml, 305 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (6,33 g, 33,3 mmol). La reacción se equipó con un receptor Dean-Stark y se calentó a 135 °C para disolución completa. Esta temperatura se mantuvo durante un periodo de 12 h, tiempo después del cual la reacción se completó. La reacción se enfrió a TA con precipitación de un sólido de color blanco. El sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOAc antes de secar a presión reducida. El producto requerido se aisló en forma de la sal tosilato (10,88 g, 85 %).

CLEM: m/z 200 $[M+H]^+$.

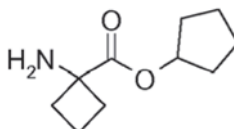
25 RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,01 (6H, t, $J = 5,8$ Hz), 1,54-2,03 (11H, m), 2,39 (3H, s), 3,96 (1H, t, $J = 6,5$ Hz), 5,26-5,36 (1 H, m), 7,25 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,72 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

Intermedio 33: 2-Metilalaninato de ciclopentilo

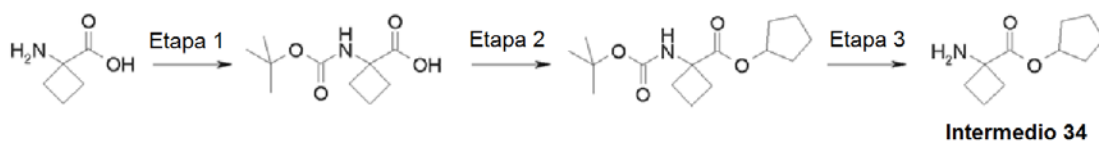
30 Se preparó 2-metilalaninato de ciclopentilo usando la metodología descrita más adelante:

35 Un matraz que contenía ácido 2-amino-2-metilpropiónico (50 g, 0,48 mol) en ciclohexano (125 ml), ciclopentanol (267 ml, 2,91 mol) y ácido p-toluenosulfónico (101,5 g, 0,53 mol) se equipó con un receptor Dean-Stark y la reacción se calentó a 135 °C durante 18 h. Se añadió una porción adicional de ácido p-toluenosulfónico (34 g, 0,18 mol) y se calentó a reflujo durante 2 h, tiempo después del cual la reacción se completó. La reacción se vertió en TBME enfriado con hielo (1 l) y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se agitó vigorosamente en éter dietílico (2 l), se filtró y se secó en un horno de vacío para dar el producto requerido en forma de la sal tosilato (161 g, 97 %).

40 RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8,36 (3H, s), 7,48 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 5,18 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 2,29 (3H, s), 1,90-1,80 (2H, m), 1,75-1,55 (6H, m), 1,43 (6H, s).

45 **Intermedio 34: 1-Aminociclobutanocarboxilato de ciclopentilo**

Se sintetizó 1-aminociclobutanocarboxilato de ciclopentilo mediante la ruta mostrada en el Esquema 12.



Etapa 1. Ácido 1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxílico

5 A una solución de ácido 1-amino-1-ciclobutanocarboxílico (2,92 g, 25,4 mmol), NaOH (3,04 g, 76,2 mmol), THF (100 ml) y agua (100 ml) a TA se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (8,30 g, 38,1 mmol) y la reacción se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5 usando HCl 2 M y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,05 g, 19 %). CLEM: *m/z* 238 [M+H]⁺.

Etapa 2. 1-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxilato de ciclopentilo

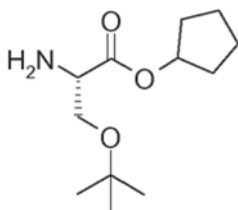
15 A una solución de ácido 1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxílico (5,2 g, 24,2 mmol), ciclopentanol (7,9 ml, 96,7 mmol) y DMAP (2,95 g, 24,2 mmol) en DCM (100 ml) se añadió en porciones EDC (5,54 g, 29,0 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 3 h. La reacción se diluyó con DCM (200 ml) y la mezcla se lavó con HCl 0,5 M (2 x 150 ml), NaHCO₃ sat. (2 x 150 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna automatizada usando EtOAc en heptano (gradiente 0-50 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,04 g, 59 %). CLEM: *m/z* 589 [M+Na]⁺.

Etapa 3. 1-Aminociclobutanocarboxilato de ciclopentilo

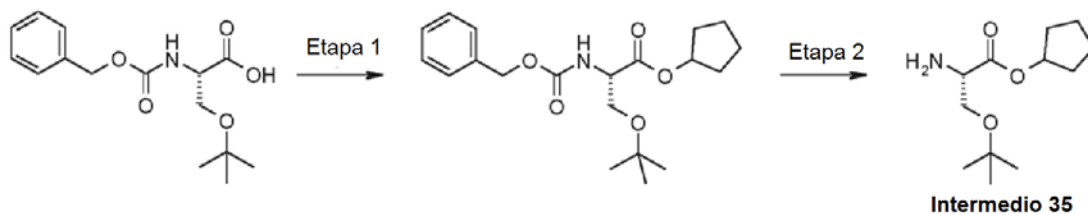
25 Se disolvió 1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxilato de ciclopentilo (1,03 g, 3,63 mmol) en HCl 2 N en éter (25 ml) y se agitó a TA durante 24 h. Se añadió más cantidad de HCl 2 N en éter (6 ml) y la reacción se agitó durante 24 h más. El disolvente se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (739 mg, 92 %). CLEM: *m/z* 184,2 [M+H]⁺.

Intermedio 35: O-*terc*-Butil-L-serinato de ciclopentilo

30



Se sintetizó O-*terc*-butil-L-serinato de ciclopentilo mediante la ruta mostrada en el Esquema 13.



35

Etapa 1. N-[(Benciloxi)carbonil]-O-*terc*-butil-L-serinato de ciclopentilo

40 Se agitaron N-[(benciloxi)carbonil]-O-*terc*-butil-L-serina (37,4 g, 0,13 mol), ciclopentanol (45,9 ml, 0,50 mol), EDC (29,1 g, 0,15 mol) y DMAP (370 mg, 3,0 mmol) en DCM (370 ml) a TA durante 18 h. Se añadieron más cantidades de ciclopentanol (23 ml, 0,25 mol) y DMAP (1,0 g, 8,2 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 6 h, después a 30 °C durante 16 h. Se añadió agua (500 ml) y la capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía seca ultrarrápida para dar el compuesto del título (32,4 g, 69 %).

45 RMN ¹H (300 Hz, CDCl₃) δ ppm: 7,30-7,46 (5H, m), 5,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,19-5,30 (1H, m), 5,15 (2H, s), 4,42

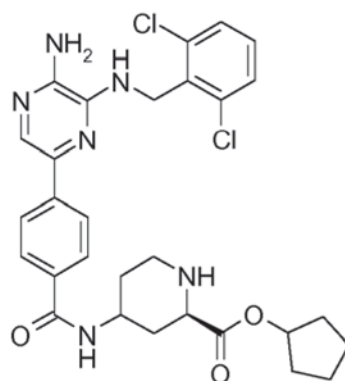
(1H, dt, J = 9,0, 3,2 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 1,51-1,96 (8H, m), 1,14 (9H, s).

Etapa 2. *O-terc*-Butil-L-serinato de ciclopentilo

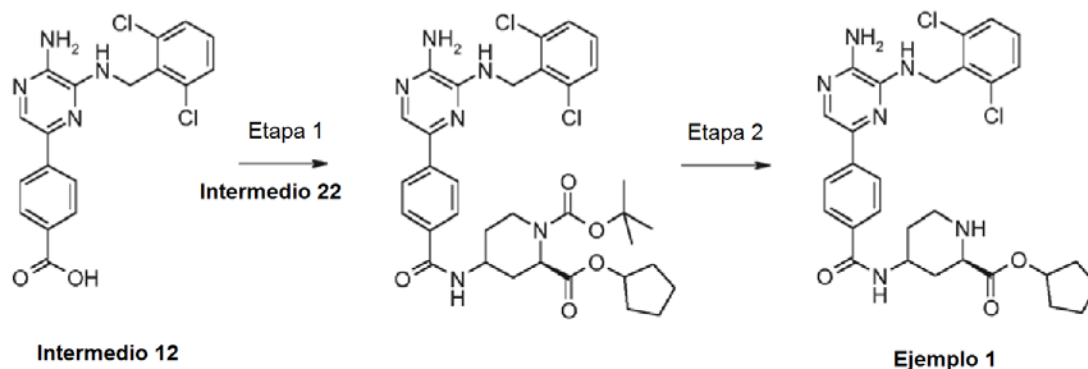
- 5 A una solución de *N*-[(benciloxi)carbonil]-*O-terc*-butil-L-serinato de ciclopentilo (32,4 g, 94,4 mmol) en EtOAc (350 ml) se añadió catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (1,7 g, 5 % p/p) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a TA durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró a través de Celite® y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El disolvente se concentró al vacío para dar el compuesto del título (22,3 g, >100 %).
- 10 RMN ¹H (300 Hz, CDCl₃) δ ppm: 5,15 (1H, m), 3,37-3,60 (3H, m), 1,41-1,89 (10H, m), 1,09 (9H, s).

Ejemplos

- 15 **Ejemplo 1: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo**



- 20 Se sintetizó (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil) amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo usando la ruta mostrada en el Esquema 14.



Esquema 14

- 25 Etapa 1. (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo

- El **Intermedio 12** (100 mg, 0,26 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) y se añadieron EDC (59 mg, 0,31 mmol) y HOBt (42 mg, 0,31 mmol). La reacción se agitó durante 20 min, tiempo después del cual se añadió el **Intermedio 22** (96 mg, 0,31 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 18 horas a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaOH 2 N (20 ml), agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 80 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (95 mg, 54 %).
- 30 CLEM: *m/z* 683/685 [M+H]⁺.

- 35 Etapa 2. (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

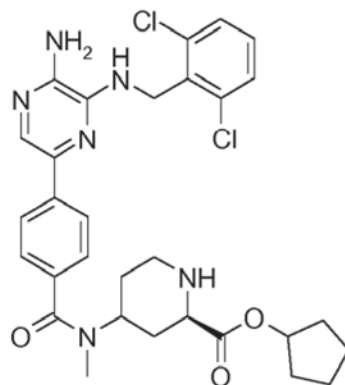
- 40 Se disolvió (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo (95 mg, 0,14 mmol) en DCM (20 ml) y se añadió HCl 2 M en éter dietílico (2 ml). La suspensión resultante se agitó a TA durante 18 horas. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se

disolvió en Na₂CO₃ (20 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo, que se disolvió en 1:4 de MeCN/ agua (10 ml) y se criodeseccó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (63 mg, 78 %).

5 CLEM: pureza del 95 %, *m/z* 583/585 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (1H, s), 7,42 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,35-7,29 (1 H, m), 5,26-5,21 (1 H, m), 4,15-4,04 (1H, m), 3,50-3,45 (1H, m), 3,24-3,18 (1H, m), 2,76 (1H, td, J = 2,5, 12,6 Hz), 2,34 (1H, d, J = 12,2 Hz), 1,98-1,41 (11H, m).

10 **Ejemplo 2: (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo**



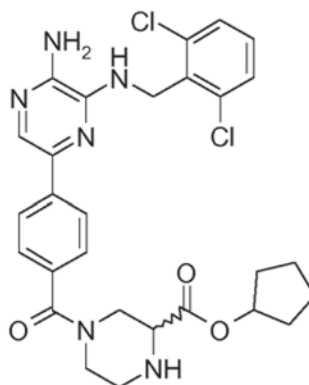
15 Se sintetizó (2R)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil) amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 24** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 14.

CLEM: pureza del 100 %, *m/z* 597/599 [M+H]⁺.

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,04 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,92 (1H, s), 7,46 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,39-7,36 (2H, m), 7,25-7,19 (2H, m), 5,23 (1H, s a), 5,05 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,51 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,33 (2H, s a), 3,28 (1H, s a), 2,90 (4H, s a), 1,90-1,60 (11H, m).

Ejemplo 3: 4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo

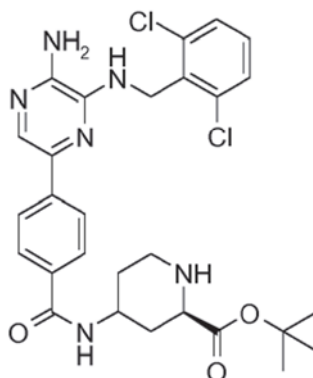
25



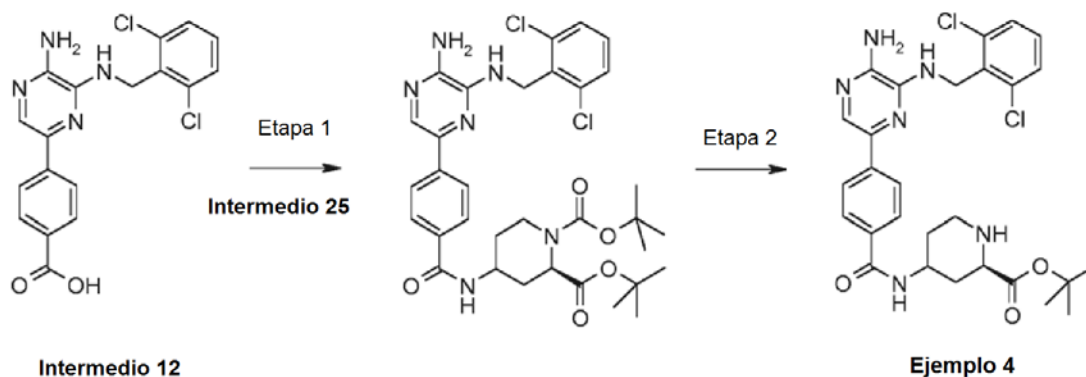
30 Se sintetizó 4-(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil) piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 28** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 14 con purificación por HPLC preparativa.

CLEM: pureza del 100 %, *m/z* 569/571 [M+H]⁺.

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,03 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,92 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38-7,35 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J = 7,4, 8,7 Hz), 5,24 (1H, s a), 5,04 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,68 (1H, a, s), 4,56 (2H, s a), 3,53-3,31 (3H, m), 3,14-3,10 (1H, m), 2,84 (1H, s a), 2,18-1,58 (10H, m).

Ejemplo 4: (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil)amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo

5 Se sintetizó (2R)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil) amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo mediante la ruta mostrada en el Esquema 15.



10 **Esquema 15**

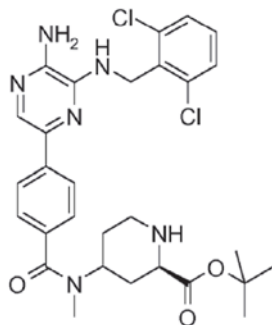
Etapa 1. (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

15 El **Intermedio 12** (100 mg, 0,26 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) y se añadieron EDC (59 mg, 0,31 mmol) y HOBt (42 mg, 0,31 mmol). La reacción se agitó durante 20 min, tiempo después del cual se añadió el **Intermedio 25** (96 mg, 0,31 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 18 horas a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaOH 2 N (20 ml), agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 80 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (153 mg, 89 %).
 20 CLEM: *m/z* 671/673 [M+H]⁺.

25 Etapa 2. (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil) amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió (2R)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil) amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (153 mg, 0,23 mmol) en dioxano (5 ml) y se enfrió a 0 °C antes de la adición de HCl 4 M en dioxano (20 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se basificó a pH 12 usando NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color amarillo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (50 mg, 38 %).

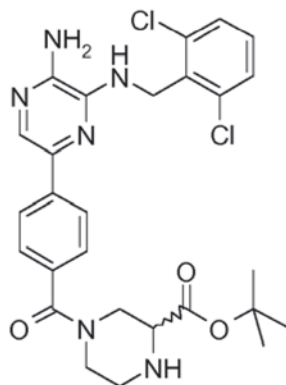
30 CLEM: pureza del 98 %, *m/z* 571/573 [M+H]⁺.
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,97 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36-7,33 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 7,4, 8,6 Hz), 6,13 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,05 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,61 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,41 (2H, s a), 4,23-4,11 (1H, m), 3,39 (1H, dd, J = 2,7, 11,0 Hz), 3,26-3,19 (1H, m), 2,83-2,74 (1H, m), 2,44 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,07-2,01 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,45-1,36 (2H, m).

Ejemplo 5: (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil)(metil)amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo

5 Se sintetizó (2R)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil) (metil)amino]piperidin-2- carboxilato de *tert*-butilo de una manera similar al **Ejemplo 4** usando el **Intermedio 27** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 15.

CLEM: pureza del 96 %, m/z 585/587 [M+H]⁺.

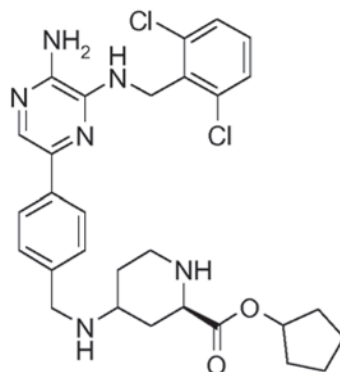
10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,04 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,96 (1H, s), 7,46 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,38-7,36 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J = 7,4, 8,7 Hz), 5,05 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,58 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,38 (2H, s a), 3,26 (2H, s a), 2,99-2,91 (4H, m), 2,19-1,98 (1H, m), 1,76 (2H, bajo pico de H₂O), 1,49 (9H, s).

Ejemplo 6: 4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil)piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo

20 Se sintetizó 4-(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil) piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo de una manera similar al **Ejemplo 4** usando el **Intermedio 31** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 15.

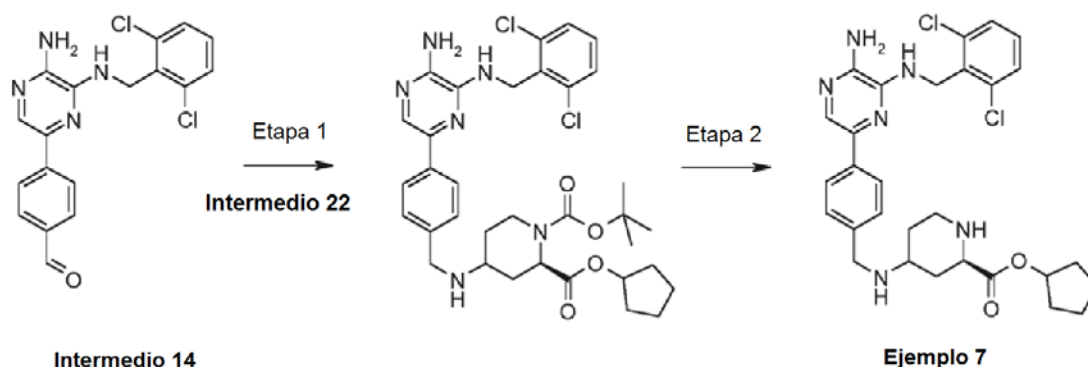
CLEM: pureza del 98%, m/z 557/559 [M+H]⁺.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,03 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,94 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,36-7,34 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 7,4, 8,9 Hz), 5,03 (2H, d, J = 5,3 Hz), 4,61 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,43 (2H, s a), 3,44-3,37 (2H, m), 3,33-3,26 (1H, m), 3,12-3,08 (1H, m), 2,81 (1H, s a), 2,12 (2H, s a), 1,47 (9H, s).

Ejemplo 7: (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

30

Se sintetizó (2R)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil) amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo usando la ruta mostrada en el Esquema 16.



5 **Esquema 16**

Etapa 1: (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo

10 El **Intermedio 14** (150 mg, 0,40 mmol) y el **Intermedio 22** (138 mg, 0,44 mmol) se disolvieron en DCE (15 ml) y se agitaron a TA durante 2 h. Se añadió STAB (170 mg, 0,80 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de Na₂CO₃ sat. (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 20 min. La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 80 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (168 mg, 62 %).
 15 CLEM: *m/z* 669/671 [M+H]⁺.

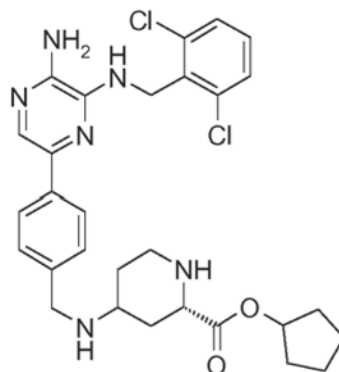
Etapa 2: (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil) amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

20 Se disolvió (2R)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo (168 mg, 0,25 mmol) en DCM (20 ml) y se añadió HCl 2 M en éter dietílico (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se disolvió en Na₂CO₃ (20 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (83 mg, 60 %).

CLEM: pureza del 100%, *m/z* 569/571 [M+H]⁺.

30 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,95 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,72 (1H, s), 7,48-7,41 (4H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 5,23-5,18 (1H, m), 5,01 (2H, s), 3,91 (2H, s a), 3,18-3,14 (1H, m), 2,81 (1H, s a), 2,67-2,59 (1H, m), 2,31 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,00 (1H, d, J = 12,8 Hz), 1,93-1,86 (2H, m), 1,85-1,60 (6H, m), 1,39-1,21 (2H, m), (1H perdido. Bajo pico de MeOH).

35 **Ejemplo 8: (2S)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo**

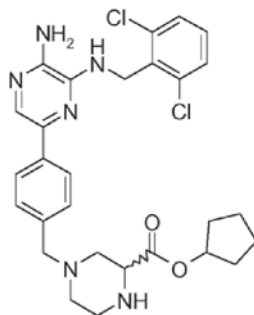


40 Se sintetizó (2S)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil) amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 7** usando el **Intermedio 23** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el

Esquema 16. CLEM: pureza del 95 %, m/z 569/571 $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,92 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,91 (1H, s), 7,41-7,33 (4H, m), 7,19 (1H, dd, $J = 7,3, 8,7$ Hz), 5,24-5,18 (1H, m), 5,04 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,51 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,35 (2H, s a), 3,90 (2H, s), 3,29 (1H, dd, $J = 2,8, 11,5$ Hz), 3,24-3,18 (1H, m), 2,75-2,58 (2H, m), 2,29 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 2,06-1,56 (9H, m), 1,33-1,20 (4H, m).

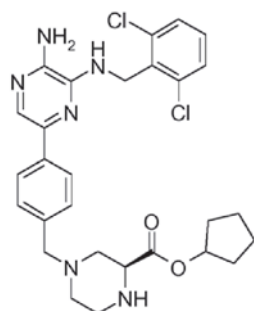
5 **Ejemplo 9: 4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo**



10 Se sintetizó 4-(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 7** usando el **Intermedio 28** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 16. CLEM: pureza del 99%, m/z 555/557 $[M+H]^+$.

15 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,96-7,91 (3H, m), 7,39-7,32 (4H, m), 7,17 (1H, dd, $J = 7,4, 8,6$ Hz), 5,21 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 5,03 (2H, d, $J = 5,3$ Hz), 4,57 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,37 (2H, s a), 3,64-3,47 (3H, m), 3,11-3,05 (1H, m), 2,92-2,80 (2H, m), 2,61-2,57 (1H, m), 2,46 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 2,28 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 2,04 (1H, s a), 1,90-1,81 (2H, m), 1,72-1,57 (6H, m).

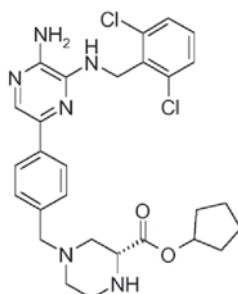
20 **Ejemplo 10: (2S)-4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo**



25 Se sintetizó (2S)-4-(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 7** usando el **Intermedio 29** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 16. CLEM: pureza del 98%, m/z 555/557/559 $[M+H]^+$.

30 RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 7,87 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,37-7,44 (1H, m), 7,28 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,32 (1H, t, $J = 3,8$ Hz), 6,18 (2H, s), 5,07 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,82 (2H, d, $J = 3,8$ Hz), 3,48-3,56 (1H, m), 3,36-3,42 (2H, m), 2,89-2,99 (1H, m), 2,53-2,69 (3H, m), 2,32-2,45 (2H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 1,72-1,87 (2H, m), 1,44-1,63 (6H, m).

35 **Ejemplo 11: (2R)-4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo**

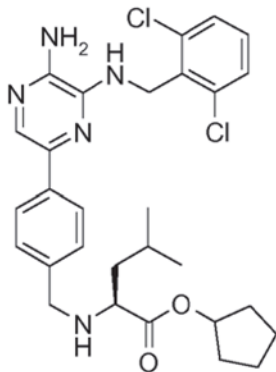


Se sintetizó (2R)-4-(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo

de una manera similar al **Ejemplo 7** usando el **Intermedio 30** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 16. CLEM: pureza del 100%, m/z 555/557/559 $[M+H]^+$.

5 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,86 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,49-7,56 (2H, m), 7,35-7,44 (1H, m), 7,28 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,26 (1H, t, $J = 4,0$ Hz), 6,08 (2H, s), 5,09 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 4,85 (2H, d, $J = 4,1$ Hz), 3,36-3,58 (4H, m), 2,92-3,03 (1H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 2,42 (2H, dd, $J = 10,3, 7,1$ Hz), 2,22-2,33 (1H, m), 1,73-1,90 (2H, m), 1,43-1,68 (6H, m).

Ejemplo 12: *N*-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-L-leucinato de ciclopentilo



10

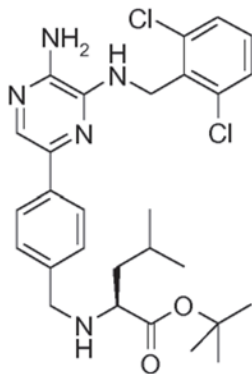
Se sintetizó *N*-(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-L-leucinato de ciclopentilo de acuerdo con la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 16 usando la base libre del **Intermedio 32**.

CLEM: pureza del 100%, m/z 556/558 $[M+H]^+$.

15 RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,91 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,71 (1H, s), 7,47-7,44 (2H, m), 7,38-7,29 (3H, m), 5,22-5,16 (1H, m), 5,01 (2H, s), 3,81 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 3,68 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 3,28 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,94-1,82 (2H, m), 1,79-1,64 (7H, m), 1,53-1,48 (2H, m), 0,94 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,89 (3H, d, $J = 6,6$ Hz).

Ejemplo 13: *N*-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-L-leucinato de *tert*-butilo

20

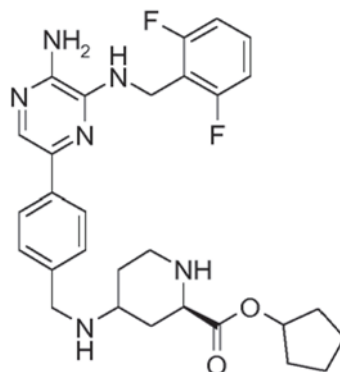


Se sintetizó *N*-(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-L-leucinato de *tert*-butilo de acuerdo con la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 16 usando *tert*-butil éster de L-leucina como reactivo.

25 CLEM: pureza del 100%, m/z 544/546 $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,90 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,45-7,43 (2H, m), 7,38-7,27 (3H, m), 5,00 (2H, s), 3,80 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 3,65 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 3,20 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,78-1,69 (1H, m), 1,50 (9H, s), 1,48-1,42 (2H, m), 0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,88 (3H, d, $J = 6,6$ Hz).

30

Ejemplo 14: di-Formiato de (2R)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-difluorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

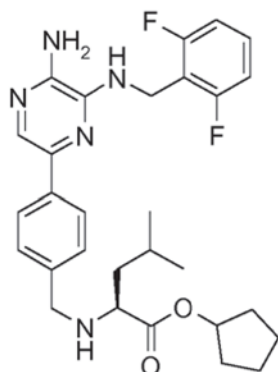
5

Se sintetizó (2R)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-difluorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 7** partiendo del **Intermedio 15** y haciendo reaccionar con el **Intermedio 22** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 16. El compuesto se aisló en forma de la sal formiato después de HPLC preparativa. CLEM: pureza del 98%, m/z 537 $[M+H]^+$.

10 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,2 (2H, s), 7,9-7,75 (2H, m), 7,7 (1H, s), 7,4-7,15 (3H, m), 7,12-6,95 (2H, m), 6,65-6,5 (1H, m), 6,14 (2H, s), 5,1-5,0 (1H, m), 4,60 (2H, m), 3,7 (2H, m), 3,3-1,9 (5H, m), 1,70-1,65 (3H, m), 1,60-1,35 (6H, m).

Ejemplo 15: N-(4-{5-Amino-6-[(2,6-difluorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-L-leucinato de ciclopentilo

15



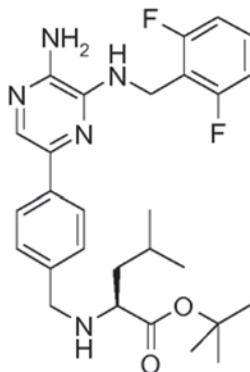
Se sintetizó N-(4-{5-Amino-6-[(2,6-difluorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-L-leucinato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 7** partiendo del **Intermedio 15** y haciendo reaccionar con la base libre del **Intermedio 32** de acuerdo con la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 16.

20

CLEM: pureza del 98%, m/z 524 $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,84 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, s), 7,47-7,32 (1H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,10 (2H, t, J = 8,0 Hz), 6,63 (1H, t, J = 5,0 Hz), 6,16 (2H, s), 5,11 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,68 (2H, d, J = 4,7 Hz), 3,82-3,4 (2H, m), 3,2-3,05 (1H, m), 2,40-2,25 (1H, m), 1,90-1,78 (2H, m), 1,77-1,50 (7H, m), 1,49-1,30 (2H, m), 0,83

25

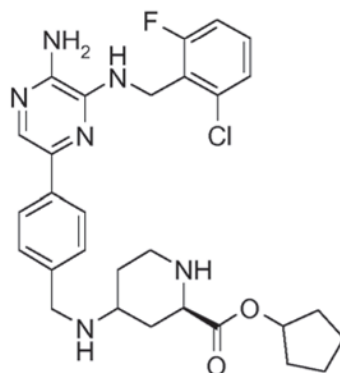
Ejemplo 16: N-(4-{5-Amino-6-[(2,6-difluorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-L-leucinato de terc-butilo

Se sintetizó *N*-(4-{5-amino-6-[(2,6-difluorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-L-leucinato de *terc*-butilo de una manera similar al **Ejemplo 7** partiendo del **Intermedio 15** y haciendo reaccionar con *terc*-butil éster de L-leucina de acuerdo con la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 16.

CLEM: pureza del 98%, m/z 512 [M+H]⁺.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,85 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1H, s), 7,4-7,3 (1H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,2-7,0 (2H, m), 6,7-6,6 (1H, m), 6,16 (2H, s), 4,68 (2H, d, J = 4,7 Hz), 3,9-3,5 (2H, m), 3,12-3,0 (1H, m), 2,3-2,1 (1H, m), 1,8-1,7 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,4-1,3 (2H, m), 0,84 (6H, d, J = 2,2 Hz).

10 **Ejemplo 17: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2-cloro-6-fluorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo**

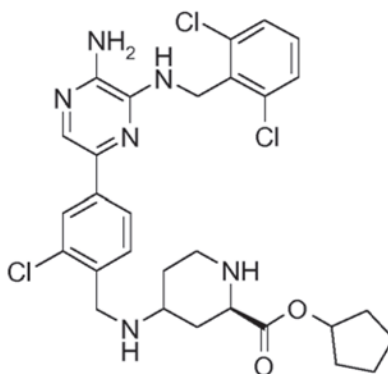


15 Se sintetizó (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2-cloro-6-fluorobencil)amino]pirazin-2-il} bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 7** partiendo del **Intermedio 16** y haciendo reaccionar con el **Intermedio 22** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 16.

CLEM: m/z 553 [M+H]⁺.

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,83 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,76 (1H, s), 7,46-7,2 (5H, m), 6,55-6,4 (1H, m), 6,15 (2H, s), 5,12-5,0 (1H, m), 4,8-4,65 (2H, m), 3,72 (2H, a, s), 3,2-2,86 (2H, m), 2,6-2,3 (2H, m), 2,1-1,9 (3H, m), 1,85-1,70 (3H, m), 1,65-1,45 (6H, m), 1,15-0,91 (2H, m).

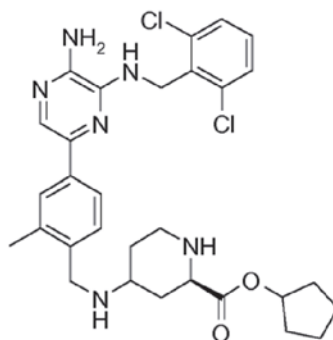
25 **Ejemplo 18: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-clorobencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo**



30 Se sintetizó (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-cloro bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 7** partiendo del **Intermedio 17** y haciendo reaccionar con el **Intermedio 22** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 16.

CLEM: pureza del 98%, m/z 603/605 [M+H]⁺.

- 35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,95-7,88 (1H, m), 7,87-7,79 (2H, m), 7,60-7,48 (3H, m), 7,46-7,35 (1H, m), 6,48-6,38 (1H, s), 6,29 (2H, s), 5,13-5,0 (1H, m), 4,82 (2H, d, J = 4,3 Hz), 3,81 (2H, s), 3,30 (1H, m), 3,12 (1H, m), 2,95 (1H, m), 2,65-2,4 (2H, m), 2,08 (2H, m), 1,79 (3H, m), 1,70-1,45 (6H, m), 1,05 (2H, m).

Ejemplo 19: (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}-2-metilbencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

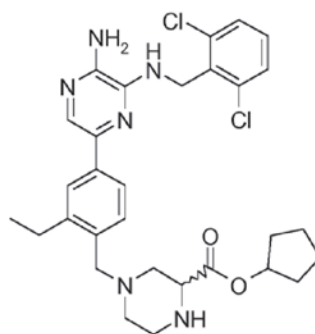
5 Se sintetizó (2R)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}-2-metilbencil)amino]piperidin- 2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 7** partiendo del **Intermedio 18** y haciendo reaccionar con el Intermedio 22 en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 16.

CLEM: pureza del 98%, m/z 583/585 $[M+H]^+$.

10 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,77 (1H, s), 7,73-7,63 (2H, m), 7,60-7,48 (2H, m), 7,45-7,2 (2H, m), 6,4-6,3 (1H, s), 6,14 (2H, s), 5,15-5,0 (1H, m), 4,82 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 3,70 (2H, s), 3,45-2,9 (4H, m), 2,6-2,32 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,1-2,0 (1H, m), 1,90-1,75 (3H, m), 1,74- 1,40 (5H, m.), 1,15- 0,95 (2H, m).

Ejemplo 20: 4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-etilbencil)piperazin-2- carboxilato de ciclopentilo

15



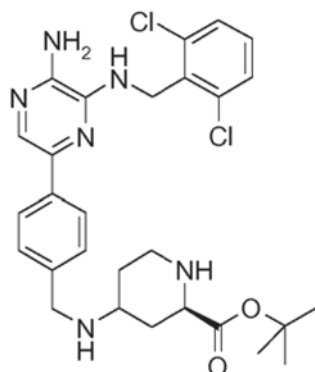
20 Se sintetizó 4-(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-etilbencil) piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 7** partiendo del **Intermedio 19** y haciendo reaccionar con el **Intermedio 28** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 16.

CLEM: pureza del 98%, m/z 583/585 $[M+H]^+$.

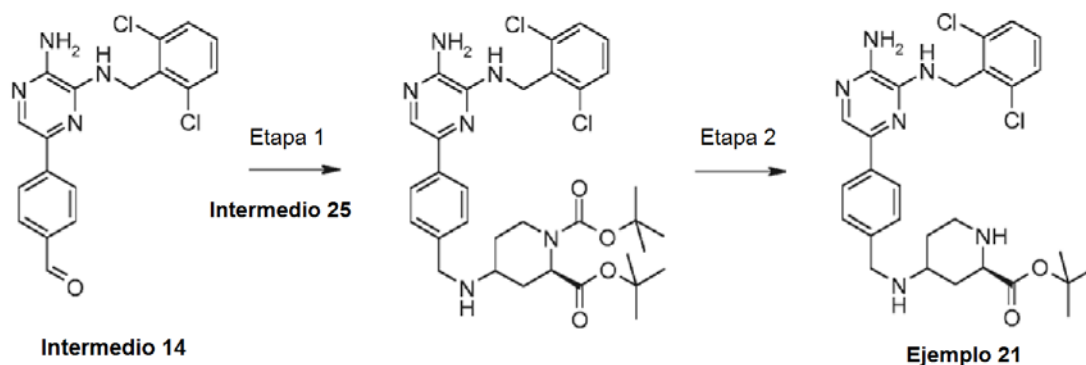
25 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,77 (1H, s), 7,76-7,74 (1H, m), 7,70-7,64 (1H, m), 7,60-7,50 (2H, m), 7,48-7,35 (1H, m), 7,24-7,18 (1H, m), 6,40-6,30 (1H, m), 6,17 (2H, s), 5,10-5,00 (1H, m), 4,83 (2H, d, $J = 1,4$ Hz), 3,50-3,40 (2H, m), 3,39-3,25 (2H, m bajo el pico de agua), 2,99-2,86 (1H, m), 2,71 (2H, c, $J = 2,5$ Hz), 2,65-2,40 (3H, m bajo el pico de DMSO), 2,38-2,22 (2H, m), 1,90-1,68 (2H, m), 1,67-1,40 (6H, m), 1,19 (3H, t, $J = 2,5$ Hz).

Ejemplo 21: (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de *terc*-butilo

30



Se sintetizó (2R)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) amino] piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo como se muestra mediante la ruta en el Esquema 17.



Esquema 17

5

Etapa 1. (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de *tert*-butilo

10 El **Intermedio 14** (100 mg, 0,27 mmol) y el **Intermedio 25** (89 mg, 0,29 mmol) se disolvieron en DCE (10 ml) y se agitaron a TA durante 2 h. Se añadió STAB (114 mg, 0,29 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de Na₂CO₃ sat. (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 20 min. La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 80 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (143 mg, 81%).

15 CLEM: *m/z* 657/659 [M+H]⁺.

Etapa 2. (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) amino] piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo

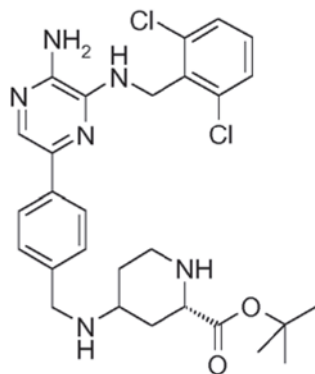
20 Se disolvió (2R)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de *tert*-butilo (143 mg, 0,22 mmol) en dioxano (5 ml) y se enfrió a 0 °C antes de la adición de HCl 4 M en dioxano (20 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se basificó a pH 12 usando NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo, que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (37 mg, 31 %).

25 CLEM: pureza del 100 %, *m/z* 557/559 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,96-7,91 (3H, m), 7,41-7,33 (4H, m), 7,21-7,16 (1H, m), 5,04 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,52 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,31 (2H, s a), 3,90 (2H, s), 3,25-3,17 (2H, m), 2,72-2,57 (2H, m), 2,30 (1H, d, J = 12,2 Hz), 1,94 (1H, d, J = 11,9 Hz), 1,73 (2H, a, s), 1,47 (9H, s), 1,29-1,17 (2H, m).

30

Ejemplo 22: (2S)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo



35

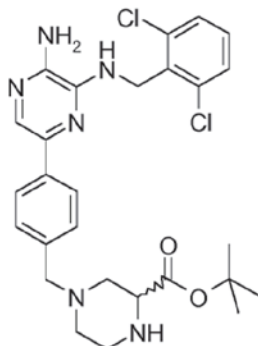
Se sintetizó (2S)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) amino] piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo de una manera similar al **Ejemplo 21** usando el **Intermedio 26** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 17. CLEM: pureza del 96%, *m/z* 557/559 [M+H]⁺.

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,96 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,93 (1H, s), 7,45-7,35 (4H, m), 7,21 (1H, dd, J = 7,3, 8,7 Hz), 5,04 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,43 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,22 (2H, a, s), 3,91 (2H, s), 3,25-3,17 (2H, m), 2,75-2,58 (2H,

m), 2,31 (1H, d, J = 12,4 Hz), 1,96 (1H, d, J = 12,4 Hz), 1,47 (9H, s), 1,35-1,21 (2H, s).

Ejemplo 23: 4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de *terc*-butilo

5



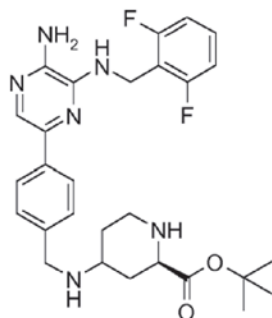
Se sintetizó 4-(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de *terc*-butilo de una manera similar al **Ejemplo 21** usando el **Intermedio 31** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 17. CLEM: pureza del 100%, m/z 543/545 [M+H]⁺.

10

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,96-7,93 (3H, m), 7,41-7,37 (4H, m), 7,20 (1H, dd, J = 7,3, 8,7 Hz), 5,04 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,45 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,25 (2H, a, s), 3,64 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,51-3,46 (2H, m), 3,11-3,05 (1H, m), 2,93-2,82 (2H, m), 2,61 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,42 (1H, t, J = 9,1 Hz), 2,26 (1H, t, J = 8,6 Hz), 1,94 (1H, a, s), 1,46 (9H, s).

15

Ejemplo 24: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-difluorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de *terc*-butilo



20

Se sintetizó (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-difluorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) amino]piperidin-2-carboxilato de *terc*-butilo de una manera similar al Ejemplo 21 partiendo del **Intermedio 15** y haciendo reaccionar con el **Intermedio 25** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 17.

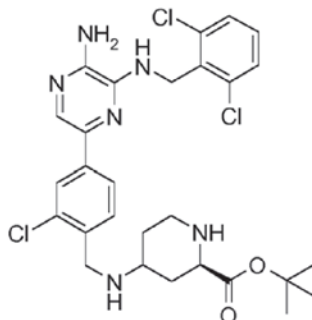
CLEM: pureza del 98%, m/z 525 [M+H]⁺.

25

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,9- 7,8 (2H, m), 7,76 (1H, s), 7,47- 7,26 (3H, m), 7,18- 7,0 (2H, m), 6,62 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,14 (2H, s), 4,68 (2H, d, J = 4,7 Hz), 3,73 (2H, s), 3,2- 2,85 (2H, m), 2,6- 2,25 (2H, m), 2,15- 2,00 (1H, m), 1,99- 1,85 (1H, m), 1,80- 1,60 (1H, m), 1,40 (9H, s), 1,14-0,90 (2H, m).

30

Ejemplo 25: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}-2-clorobencil)amino]piperidin-2-carboxilato de *terc*-butilo

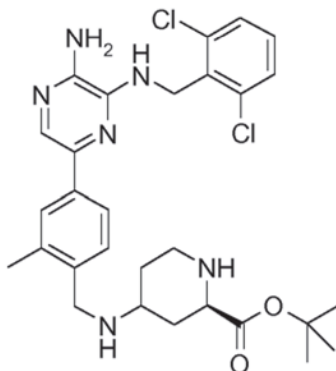


Se sintetizó (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-cloro bencil)amino]piperidin-2- carboxilato de *terc*-butilo de una manera similar al **Ejemplo 21** partiendo del **Intermedio 17** y haciendo reaccionar con **Intermedio 25** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 17.

CLEM: pureza del 96%, m/z 591/593 [M+H]⁺.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,98-7,88 (1H, m), 7,87- 7,75 (2H, m), 7,58-7,48 (3H, m), 7,45- 7,35 (1H, m), 6,48- 6,4 (1H, m), 6,29 (2H, s), 4,82 (2H, d, J = 4,0 Hz), 3,82 (2H, s), 3,32- 3,26 (1H, m), 3,1-2,9 (2H, m), 2,5- 2,4 (2H, m), 2,15- 2,00 (1H, m), 1,99- 1,85 (2H, m), 1,80- 1,6 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,25- 0,90 (2H, m).

- 10 **Ejemplo 26: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}-2-metilbencil)amino]piperidin-2- carboxilato de *terc*-butilo**

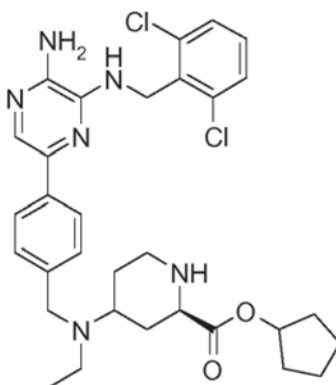


15 Se sintetizó (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-metilbencil)amino]piperidin-2- carboxilato de *terc*-butilo de una manera similar al **Ejemplo 21** partiendo del **Intermedio 18** y haciendo reaccionar con el **Intermedio 25** en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 17.

CLEM: pureza del 98%, m/z 571/573 [M+H]⁺.

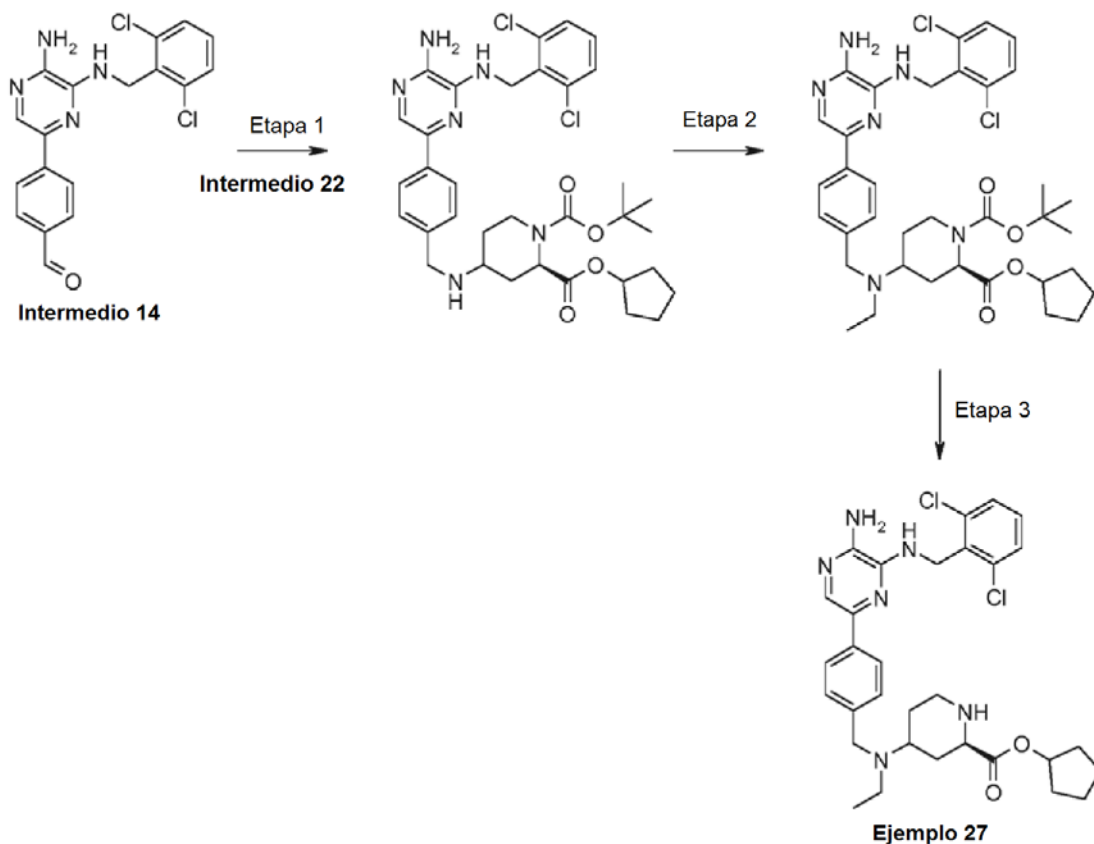
- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,84-7,74 (1H, m), 7,7-7,62 (2H, m), 7,59-7,45 (2H, m), 7,44-7,25 (2H, m), 6,41-6,24 (1H, m), 6,22-6,04 (2H, m), 4,91-4,7 (2H, m), 3,79-3,63 (2H, m), 3,6-3,2 (4H, m), 3,15-2,8 (2H, m), 2,5-2,4 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,2-2,0 (1H, m), 1,95-1,60 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,15-0,9 (1H, m).

- Ejemplo 27: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)(etil)amino]piperidin-2- carboxilato de ciclopentilo**



25

Se sintetizó (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil) (etil)amino]piperidin-2- carboxilato de ciclopentilo mediante la ruta mostrada en el Esquema 18.



5 Etapa 1: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo

10 El **Intermedio 14** (150 mg, 0,40 mmol) y el **Intermedio 22** (138 mg, 0,44 mmol) se disolvieron en DCE (15 ml) y se agitaron a TA durante 2 h. Se añadió STAB (170 mg, 0,80 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de Na₂CO₃ sat. (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 20 min. La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 80 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (168 mg, 62 %). CLEM: *m/z* 669/671 [M+H]⁺.

15 Etapa 2: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)(etil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo

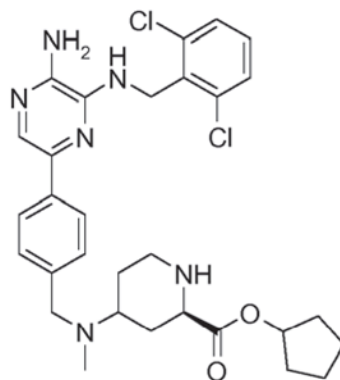
20 A una solución de (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil) amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo (168 mg, 0,28 mmol) en MeCN anhidro (4 ml) se añadió acetaldehído (37 mg, 0,85 mmol). La reacción se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min, seguido de la adición de ácido acético (34 mg, 0,56 mmol) y STAB (132 mg, 0,62 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y después se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ sat. (10 ml). El extracto acuoso se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se obtuvo por cromatografía en columna (EtOAc al 50 %/heptano, seguido de EtOAc al 70 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (77 mg, 39 %). CLEM: *m/z* 697/698/699/700/701 [M+H]⁺.

30 Etapa 3: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil) (etil)amino]piperidin-2- carboxilato de ciclopentilo

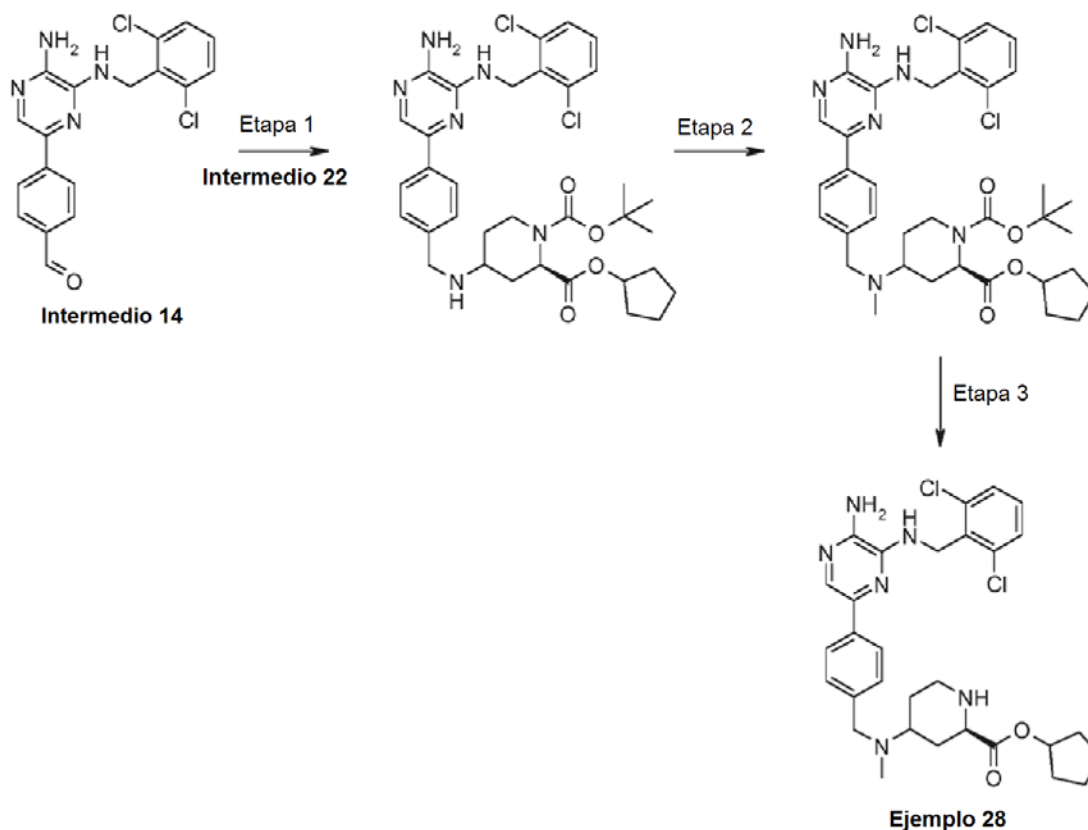
35 Se agitó (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)(etil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo (77 mg, 0,11 mmol) en HCl 2 M en éter dietílico (5 ml) a TA durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (32 mg, 49 %). CLEM: pureza del 100%, *m/z* 597/598/599/600 [M+H]⁺.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,85 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,49-7,59 (2H, m), 7,37-7,45 (1H, m), 7,33 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,27-6,36 (1H, m), 6,15 (2H, s), 5,06 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,82 (2H, d, $J = 3,8$ Hz), 3,59 (2H, s), 3,13 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 3,00 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 2,66 (1H, t, $J = 11,7$ Hz), 2,34-2,47 (2H, m), 2,03 (11 H, a, s), 1,16-1,41 (2H, m), 0,95 (3H, t, $J = 6,9$ Hz).

5 **Ejemplo 28:** (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(metil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo



10 Se sintetizó (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) (metil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo mediante la ruta mostrada en el Esquema 19.



15 **Esquema 19**

Etapa 1: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo

20 El **Intermedio 14** (150 mg, 0,40 mmol) y el **Intermedio 22** (138 mg, 0,44 mmol) se disolvieron en DCE (15 ml) y se agitaron a TA durante 2 h. Se añadió STAB (170 mg, 0,80 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de Na_2CO_3 sat. (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 20 min. La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se

secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 80 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (168 mg, 62 %).
CLEM: m/z 669/671 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 Etapa 2: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(metil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo

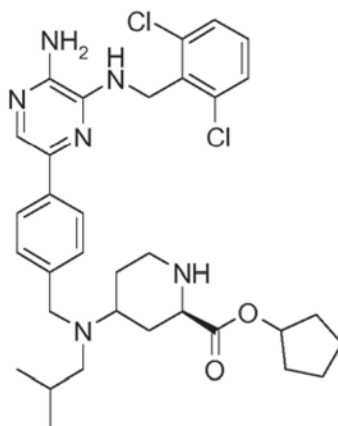
10 A una solución de (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil) amino] pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo (150 mg, 0,22 mmol) en MeCN (4 ml) se añadió formaldehído ac. al 37 % (16,8 μl , 0,22 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1,5 h, seguido de la adición de STAB (71 mg, 0,34 mmol). La reacción se agitó durante 3 h, seguido de la adición adicional de formaldehído ac. al 37 % (8,4 μl , 0,11 mmol). La reacción se agitó durante 18 h y después se interrumpió mediante la adición de NaHCO_3 sat. (20 ml). El extracto acuoso se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna automatizada usando
15 EtOAc en heptano (gradiente 0-80 %) para dar el compuesto del título, que contenía algunas impurezas, en forma de un sólido de color amarillo (125 mg, 83 %).
CLEM: m/z 683/684/685 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 Etapa 3: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(metil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

Se agitó (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(metil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo (125 mg, 0,18 mmol) en HCl 2 M en éter dietílico (7 ml) a TA durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el
25 compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (13 mg, 12%).
CLEM: pureza del 100%, m/z 583/585/587 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

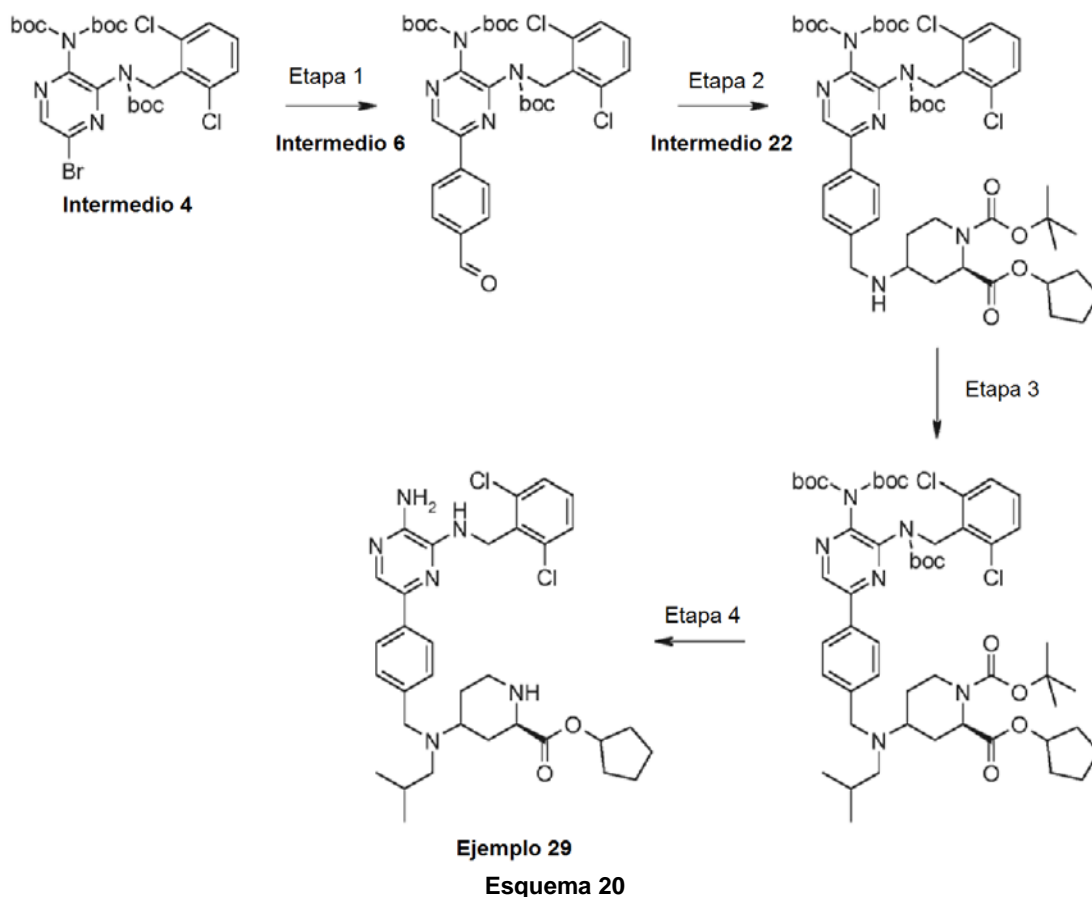
30 RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,86 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,50-7,58 (2H, m), 7,36-7,46 (1H, m), 7,30 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,28-6,35 (1H, m), 6,17 (2H, a, s), 5,03-5,12 (1H, m), 4,82 (2H, d, $J = 3,6$ Hz), 3,56 (2H, s), 3,10-3,20 (1H, m), 2,96-3,08 (1H, m), 2,54-2,66 (1H, m), 2,33-2,45 (1H, m), 2,12 (3H, s), 1,90-2,07 (2H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 1,46-1,71 (7H, m), 1,19-1,44 (2H, m).

Ejemplo 29: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(2-metilpropil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo



35

Se sintetizó (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(2-metilpropil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo mediante la ruta mostrada en el Esquema 20.



5 Etapa 1: {3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-(4-formilfenil)pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo

A una solución del **Intermedio 4** (569 mg, 0,88 mmol) en DME (5,5 ml), se añadió el **Intermedio 6** (305 mg, 1,3 mmol) y Na_2CO_3 2 N (1,1 ml, 2,2 mmol) y la solución se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se añadió diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (62 mg, 0,088 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h para completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y la torta de filtro se lavó con EtOAc (100 ml). Los filtrados combinados se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío antes de purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 20 %-30 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,513 g, 87 %).

15 CLEM: m/z 695/697/699 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapa 2: (2*R*)-4-[(4-{5-[bis(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo

20 Se disolvieron {3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-(4-formilfenil)pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo (250 mg, 0,37 mmol) y el **Intermedio 22** (128 mg, 0,41 mmol) en DCE (6 ml) y se agitaron a TA, en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió STAB (157 mg, 0,74 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de Na_2CO_3 sat. (10 ml) y DCM (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 40%/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (252 mg, 70%).

25 CLEM: m/z 969/970/971 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Etapa 3: (2*R*)-4-[(4-{5-[bis(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(2-metilpropil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo

35 Se disolvieron (2*R*)-4-[(4-{5-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo (80 mg, 0,08 mmol), isobutiraldehído (113 μl , 1,20 mmol) y ácido acético (94 μl , 1,6 mmol) en DCE (3 ml) y se agitaron a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió STAB (35 mg, 0,33 mmol) y la reacción se agitó durante 2,5 h. Se añadió más cantidad de

isobutiraldehído (75 µl, 0,8 mmol) y la reacción se agitó durante 1,5 h, antes de añadir más cantidad de STAB (35 mg, 0,33 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 h y después se interrumpió con NaHCO₃ sat. (10 ml) y DCM (10 ml). La capa orgánica se separó y el extracto acuoso se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna automatizada usando EtOAc en heptano (gradiente 0-30 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (70 mg, 83 %).

CLEM: m/z 1025/1027/1029 [M+H]⁺.

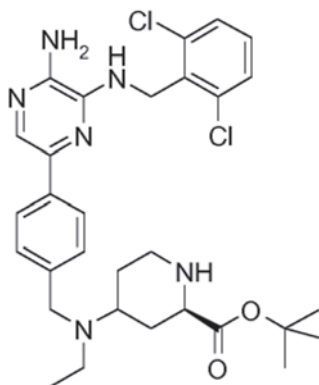
Etapa 4: (2*R*)-4-[Acetil(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2- carboxilato de ciclopentilo

Se agitó (2*R*)-4-[(4-{5-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(2-metilpropil) amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo (106 mg, 0,10 mmol) en dioxano (2 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml). La reacción se agitó durante 18 h hasta que se completó. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color amarillo, que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (16 mg, 26 %).

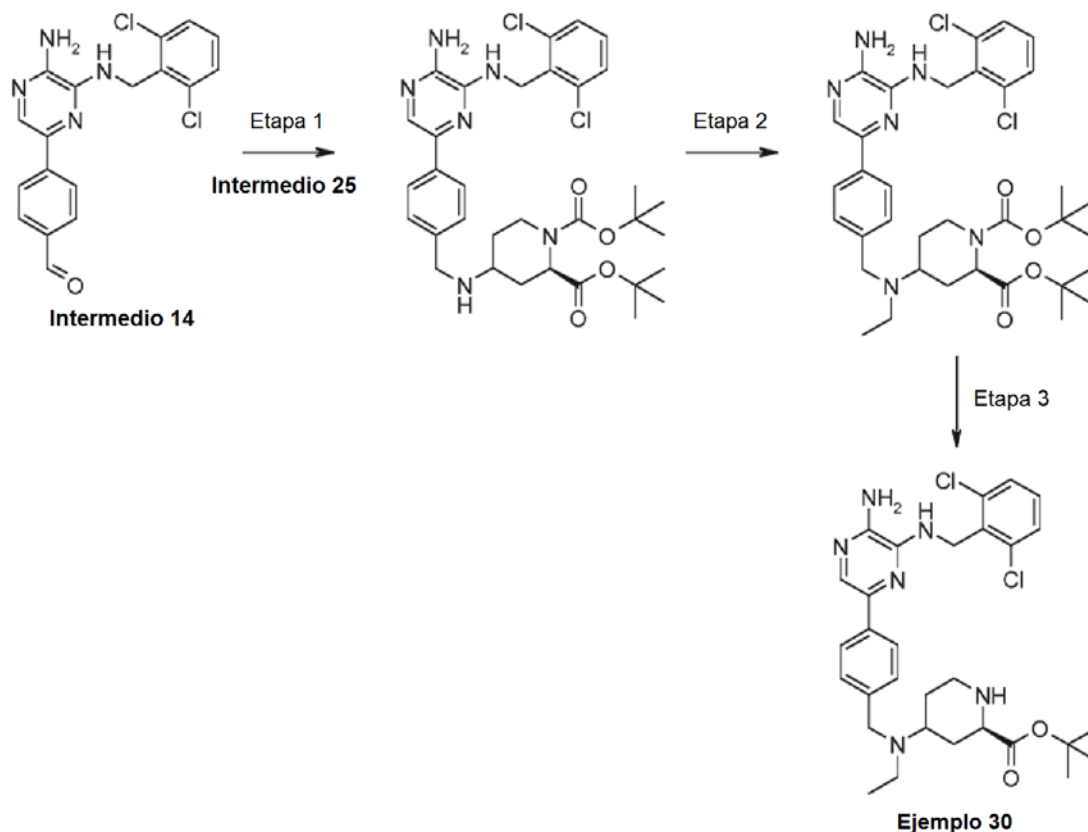
CLEM: pureza del 100%, m/z 625/627/629 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,86 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, s), 7,50-7,59 (2H, m), 7,37-7,45 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,27-6,36 (1H, m), 6,17 (2H, s), 5,06 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,82 (2H, d, J = 3,8 Hz), 3,59 (2H, s), 3,08 (1H, d, J = 9,8 Hz), 2,98 (1H, d, J = 13,6 Hz), 2,54-2,64 (1H, m), 2,36 (1H, t, J = 10,9 Hz), 2,20 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,05 (1H, a, s), 1,72-1,93 (3H, m), 1,48-1,71 (8H, m), 1,15-1,40 (2H, m), 0,81 (6H, d, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 30: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(etil)amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo



Se sintetizó (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(etil) amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo mediante la ruta mostrada en el Esquema 21.



Esquema 21

Etapa 1: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

5

El **Intermedio 14** (100 mg, 0,27 mmol) y el **Intermedio 25** (89 mg, 0,29 mmol) se disolvieron en DCE (10 ml) y se agitaron a TA durante 2 h. Se añadió STAB (114 mg, 0,29 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de Na₂CO₃ sat. (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 20 min. La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 80 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (143 mg, 81%).
CLEM: *m/z* 657/659 [M+H]⁺.

10

Etapa 2: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(etil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

15

A una solución de (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (150 mg, 0,23 mmol) en MeCN (4 ml) se añadió acetaldehído (20 mg, 0,46 mmol). La reacción se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 25 min, seguido de la adición de ácido acético (27 mg, 0,46 mmol) y STAB (106 mg, 0,50 mmol). La reacción se agitó durante 30 min y después se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ sat. (10 ml). El extracto acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se obtuvo mediante cromatografía en columna automatizada usando EtOAc en heptano (gradiente 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (83 mg, 53 %).

20

25

CLEM: *m/z* 685/687/689 [M+H]⁺.

Etapa 3: (2*R*)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(etil)amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo

30

Se disolvió (2*R*)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(etil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (47 mg, 0,069 mmol) en DCM (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C antes de la adición de HCl 4 M en dioxano (2,5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se basificó a pH 14 usando NaOH 2 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml).

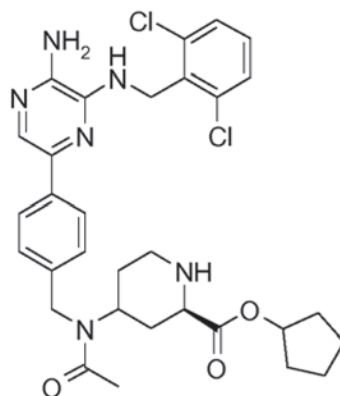
Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se

concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6 mg, 15 %).

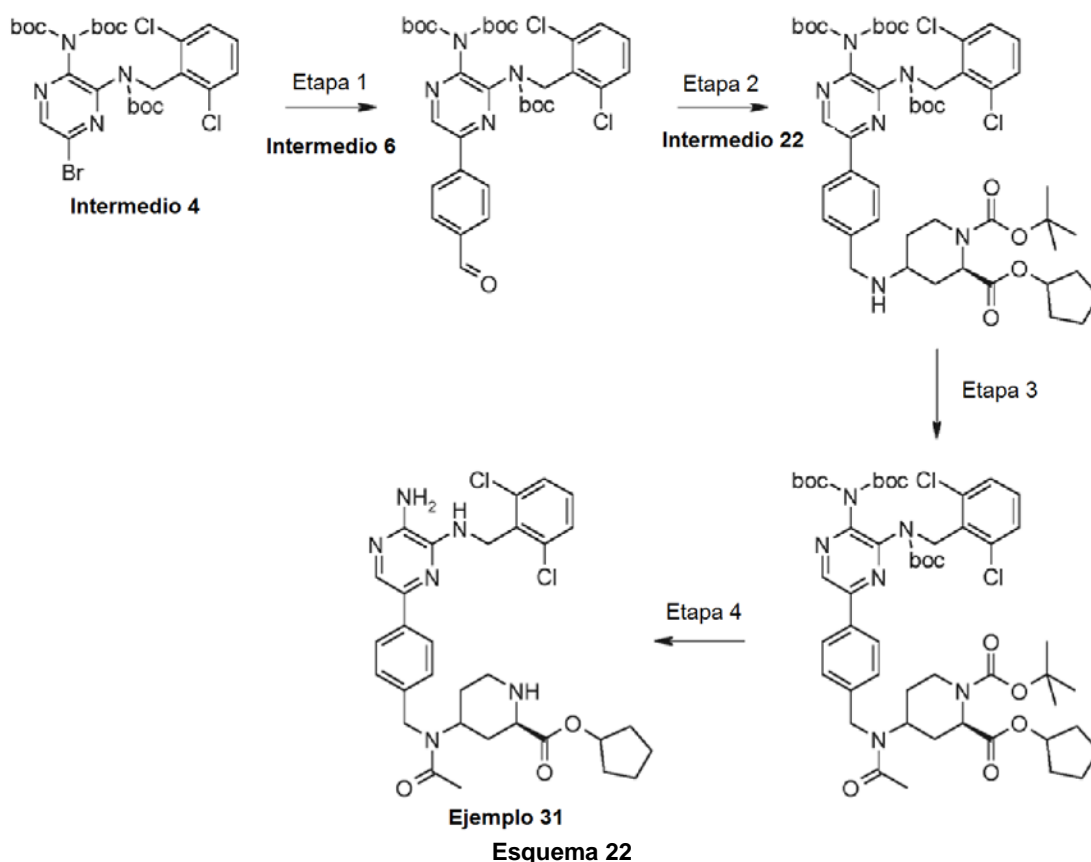
CLEM: pureza del 97,5%, m/z 585/587/589 $[M+H]^+$.

5 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,85 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,50-7,54 (2H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,33 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,24 (1H, t, $J = 4,2$ Hz), 6,05 (2H, s), 4,85 (2H, d, $J = 4,3$ Hz), 3,62 (2H, s), 2,98-3,09 (2H, m), 2,66 (1H, t, $J = 11,7$ Hz), 2,53 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,37-2,47 (1H, m), 1,93 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 1,58-1,69 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,19-1,37 (2H, m), 0,96 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).

10 **Ejemplo 31: (2R)-4-[Acetil(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil) amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo**



15 Se sintetizó (2R)-4-[(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) (etil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo mediante la ruta mostrada en el Esquema 22.



20 Etapa 1: {3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-(4-formilfenil)pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo

A una solución del **Intermedio 4** (569 mg, 0,88 mmol) en DME (5,5 ml), se añadió el **Intermedio 6** (305 mg, 1,3

mmol) y Na₂CO₃ 2 N (1,1 ml, 2,2 mmol) y la solución se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se añadió diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (62 mg, 0,088 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h para completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y la torta de filtro se lavó con EtOAc (100 ml). Los filtrados combinados se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío antes de purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 20 %-30 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,513 g, 87 %).

CLEM: *m/z* 695/697/699 [M+Na]⁺.

10 Etapa 2: (2*R*)-4-[(4-{5-[bis(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo

Se disolvieron {3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-(4-formilfenil) pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo (250 mg, 0,37 mmol) y el **Intermedio 22** (128 mg, 0,41 mmol) en DCE (6 ml) y se agitaron a TA, en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió STAB (157 mg, 0,74 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de Na₂CO₃ sat. (10 ml) y DCM (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 40%/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (252 mg, 70%).

20 CLEM: *m/z* 969/970/971 [M+H]⁺.

Etapa 3: (2*R*)-4-[Acetil(4-{5-[bis(*tert*-butoxicarbonil) amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6- diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino] piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo

25 Se disolvió (2*R*)-4-[(4-{5-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo (134 mg, 0,14 mmol) en DCM anhidro (2 ml). Se añadió trietilamina (21 mg, 0,21 mmol) y la reacción se enfrió a 0 °C. Después de 5 minutos, se añadió cloruro de acetilo (16 mg, 0,27 mmol) y la reacción se calentó lentamente a TA durante 3 h. Se añadió más cantidad de cloruro de acetilo (8 mg, 0,10 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h más hasta que se completó. Se añadió NaHCO₃ sat. (10 ml) y el producto se extrajo en DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna automatizada usando EtOAc en heptano (gradiente 0-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (107 mg, 77 %).

30 CLEM: *m/z* 911/912/913/914 [M-Boc]⁺.

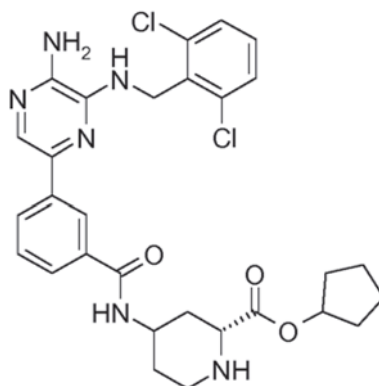
35 Etapa 4: (2*R*)-4-[Acetil(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

Se disolvió (2*R*)-4-[acetil(4-{5-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6- diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino] piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo (107 mg, 0,11 mmol) en éter dietílico (0,5 ml) y se añadió HCl 2 M en éter dietílico (10 ml). La reacción se agitó durante 18 h hasta que se completó. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color amarillo, que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (18 mg).

40 CLEM: pureza del 99%, *m/z* 611/613/615 [M+H]⁺.

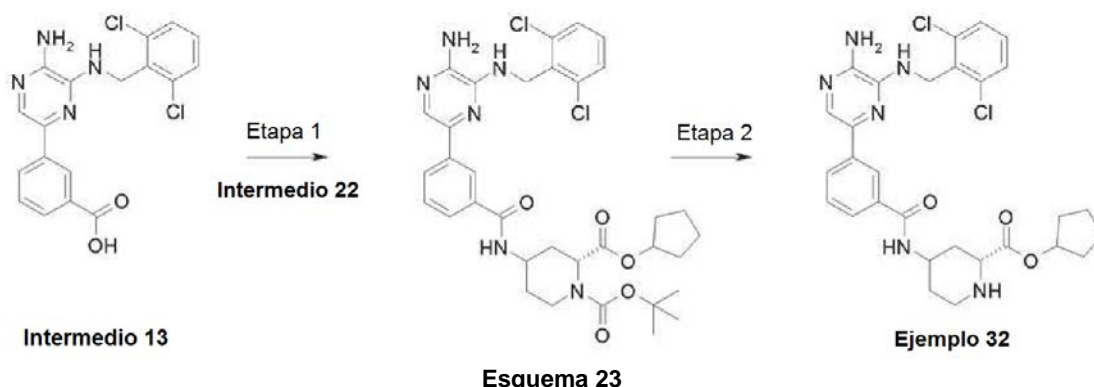
45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,72-7,95 (3H, m), 7,48-7,56 (2H, m), 7,34-7,44 (1H, m), 7,16-7,27 (2H, m), 6,25 (1H, a, s), 6,01-6,13 (2H, m), 4,99-5,06 (1H, m), 4,85 (2H, d, J = 4,1 Hz), 4,56 (1,6H, s), 4,35-4,48 (1H, m), 3,91 (0,4H, a, s), 3,24-3,33 (1H, m), 2,95 (1H, a, s), 2,19 (1H, a, s), 1,99 (3H, a, s), 1,68-1,81 (3H, m), 1,33-1,66 (10H, m).

50 **Ejemplo 32: (2*R*)-4-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}benzoil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo**



Se sintetizó (2*R*)-4-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil) amino]piperidin-2-carboxilato de

ciclopentilo mediante la ruta mostrada en el Esquema 23 más adelante.



5 Etapa 1. (2R)-4-[(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo

10 El **Intermedio 13** (100 mg, 0,26 mmol) se disolvió en DMF (6 ml) y se añadió el **Intermedio 22** (96 mg, 0,3 mmol), seguido de HOBt (41 mg, 0,3 mmol) y EDC (56 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se llevó hacia adelante sin purificación (170 mg). CLEM: m/z 683/685 $[M+H]^+$.

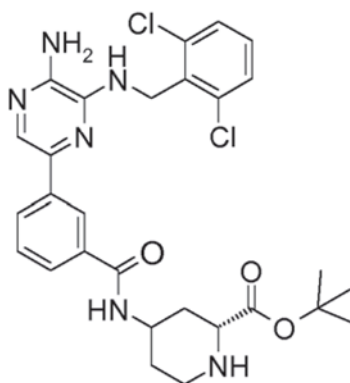
15 Etapa 2. (2R)-4-[(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

20 Se disolvió (2R)-4-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo (170 mg, 0,24 mmol) en DCM (1 ml) y se añadió HCl 2 N en éter dietílico (1 ml). La reacción se agitó durante 16 h y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (50 mg).

CLEM: pureza del 97%, m/z 583/585 $[M+H]^+$.

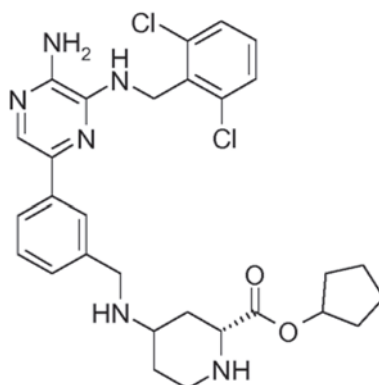
25 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,43-8,3 (2H, m), 8,09 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,91 (1H, s), 7,72 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,65-7,33 (4H, m), 6,46-6,35 (1H, m), 6,28 (2H, s), 5,18-5,05 (1H, m), 4,84 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 4,05-3,83 (1H, m), 3,5-2,4 (3H, m), 2,2-2,0 (1H, m), 1,95-1,2 (12H, m).

Ejemplo 33: (2R)-4-[(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil)amino]piperidin-2-carboxilato de *terc*-butilo

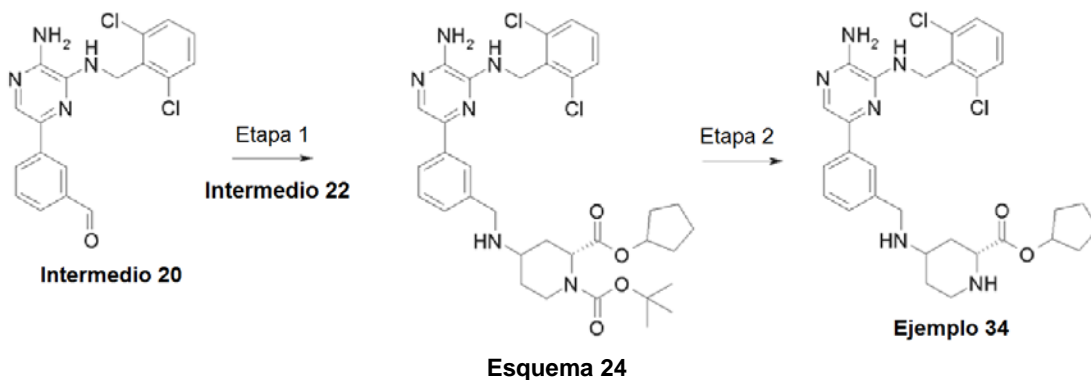


30 Se sintetizó (2R)-4-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}benzoil) amino]piperidin-2-carboxilato de *terc*-butilo de una manera similar al **Ejemplo 32** anterior usando el **Intermedio 25** en la Etapa 1 del **Esquema 23**. CLEM: pureza del 97%, m/z 571/573 $[M+H]^+$.

35 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,35 (2H, m), 8,09 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,91 (1H, s), 7,72 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,60-7,34 (4H, m), 6,46-6,34 (1H, m), 6,28 (2H, s), 4,84 (2H, d, $J = 4,1$ Hz), 4,05-3,95 (1H, m), 3,3-2,4 (3H, m), 2,1-2,0 (2H, m), 1,7-1,6 (1H, m), 1,4 (9H, s), 1,45-1,25 (2H, m).

Ejemplo 34: (2R)-4-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

5 Se sintetizó (2R)-4-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo mediante la ruta mostrada en el **Esquema 24** más adelante.



10 Etapa 1. (2R)-4-[(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo

15 El **Intermedio 20** (78 mg, 0,2 mmol) se suspendió en DCE (6 ml) y se añadió el **Intermedio 22** (97 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min antes de la adición de STAB (85 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 72 h antes de la adición de NaHCO₃ sat. (100 ml) y la extracción del producto con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna automatizada (EtOAc/DCM) dio el producto (115 mg) que todavía contenía una impureza menor, pero se llevó hacia adelante en la Etapa 2.

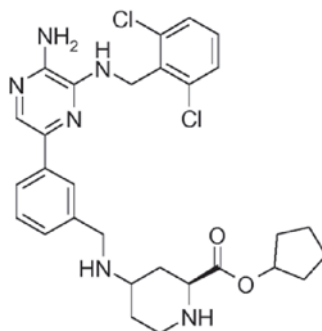
20 CLEM: *m/z* 669/671 [M+H]⁺.

25 Etapa 2. (2R)-4-[(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

Se disolvió (2R)-4-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo (115 mg, 0,17 mmol) en DCM (1 ml) y se añadió HCl 2 N en éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (29 mg).

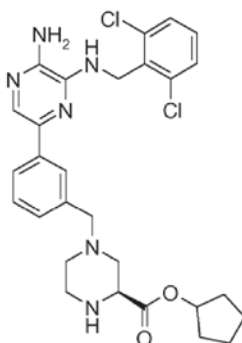
30 CLEM: pureza del 97%, *m/z* 569/571 [M+H]⁺.
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,85-7,6 (3H, m), 7,5-7,0 (5H, m), 6,32-6,23 (1H, m), 6,11 (2H, s), 5,1-4,9 (1H, m), 4,8-4,7 (2H, m), 3,7 (2H, s), 3,15-2,9 (2H, m), 2,4-2,3 (1H, m), 2,1-1,9 (3H, m), 1,85-1,65 (3H, m), 1,62-1,35 (7H, m), 1,1-0,9 (2H, m).

35

Ejemplo 35: Di-formiato de (2S)-4-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

5 Se sintetizó (2S)-4-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil) amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 34** usando el **Intermedio 22** en la Etapa 1 de la ruta sintética mostrada en el **Esquema 24**. La purificación del compuesto final se realizó por HPLC preparativa para proporcionar la sal di-formiato del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,0 mg, 18 %).

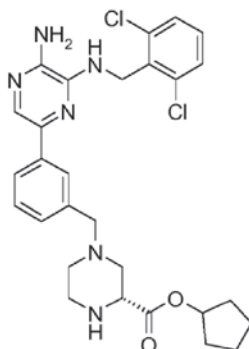
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,23 (2H, s), 7,90 (1H, s), 7,85-7,78 (2H, m), 7,58-7,5 (2H, m), 7,48-7,2 (3H, m), 6,39-6,3 (1H, s), 6,20 (2H, s), 5,15-5,0 (1H, m), 4,83 (2H, d, J = 4,1 Hz), 3,83 (2H, s), 3,5-2,8 (2H, m), 2,7-2,0 (3H, m), 1,9-1,4 (11H, m), 1,25-1,0 (2H, m)
CLEM: pureza del 98%, m/z 569/571 [M+H]⁺.

Ejemplo 36: (2S)-4-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo

20 Se sintetizó (2S)-4-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 34** usando el **Intermedio 29** y DCM como disolvente en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 24.

CLEM: pureza del 93%, m/z 555/557/559 [M+H]⁺.

25 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,93 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,71 (1H, s), 7,40-7,46 (2H, m), 7,27-7,39 (2H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 5,13-5,21 (1H, m), 5,03 (2H, s), 3,66-3,72 (1H, m), 3,53-3,66 (2H, m), 3,14-3,24 (1H, m), 2,86-2,97 (2H, m), 2,63-2,73 (1H, m), 2,57 (1H, dd, J = 11,2, 8,0 Hz), 2,41-2,51 (1H, m), 1,71-1,90 (2H, m), 1,67 (1H, dd, J = 6,8, 2,1 Hz), 1,44-1,64 (5H, m).

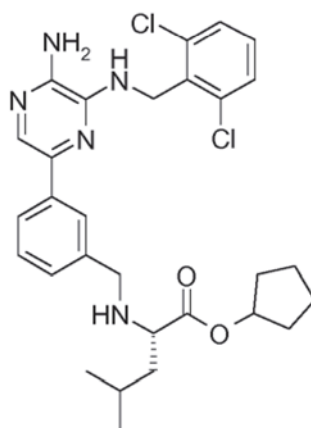
Ejemplo 37: (2R)-4-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo

Se sintetizó (2*R*)-4-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 34** usando el **Intermedio 30** y DCM como disolvente en la Etapa 1 en la ruta mostrada en el Esquema 24.

CLEM: pureza del 100%, m/z 555/557/559 [M+H]⁺.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,92 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,71 (1H, s), 7,39-7,48 (2H, m), 7,20-7,38 (3H, m), 5,14 (1H, t, J = 5,8 Hz), 5,02 (2H, s), 3,50-3,67 (3H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 2,77-2,92 (2H, m), 2,58-2,68 (1H, m), 2,33-2,53 (2H, m), 1,71-1,89 (2H, m), 1,47-1,70 (6H, m).

10 **Ejemplo 38: N-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-L-leucinato de ciclopentilo**

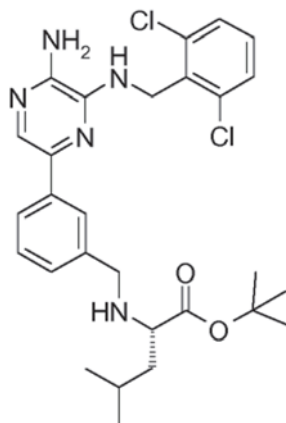


Se preparó N-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-L-leucinato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 34** siguiendo la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 24 usando el **Intermedio 32**.

- 15 CLEM: pureza del 95 %, m/z 556/558 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,91-7,80 (2H, m), 7,81-7,78 (1 H, m), 7,6-7,05 (5H, m), 5,22-5,10 (1H, m), 4,96 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,38-4,22 (1H, m), 4,09 (2H, s), 3,81 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,61 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,21 (1H, t, J = 7,3 Hz), 1,9-1,3 (12H, m), 0,83 (3H, d, J = 2,2 Hz), 0,78 (3H, d, J = 2,2 Hz).

20 **Ejemplo 39: N-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-L-leucinato de *tert*-butilo**

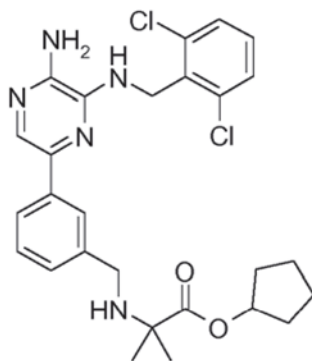


Se preparó N-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-L-leucinato de *tert*-butilo de una manera similar al **Ejemplo 34** siguiendo la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 24 y usando L-leucinato de *tert*-butilo.

- 25 CLEM: pureza del 92%, m/z 544/546 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,05-7,85 (3H, m), 7,45-7,15 (5H, m), 5,06 (2H, d, J = 1,8Hz), 4,5-4,4 (1H, m), 4,19 (2H, s), 3,92 (1H, d, J = 5,7 Hz), 3,72 (1H, d, J = 5,7 Hz), 3,3-3,2 (1H, m), 1,9-1,8 (1H, m), 1,7-1,45 (3H, m), 1,58 (s, 9H), 0,94 (3H, d, J = 2,2 Hz), 0,88 (3H, d, J = 2,2 Hz).

30

Ejemplo 40: *N*-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-2-metilalaninato de ciclopentilo

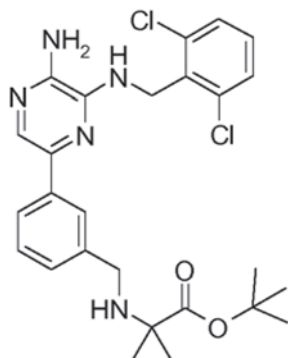
5 Se preparó *N*-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-2-metilalaninato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 34** siguiendo la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 24 y usando el **Intermedio 33** (base libre) y con purificación final por HPLC preparativa.

CLEM: pureza del 97%, m/z 528/530 $[M+H]^+$.

10 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,86 (1H, s), 7,82-7,70 (2H, m), 7,6-7,5 (2H, m), 7,46-7,25 (3H, m), 6,4-6,3 (1H, m), 6,20 (2H, s), 5,3-5,0 (1H, m), 4,83 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 3,60 (2H, s), 2,39-2,15 (1H, m), 1,94-1,4 (8H, m), 1,25 (6H, s).

Ejemplo 41: Sal formiato de *N*-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-2-metilalaninato de *tert*-butilo

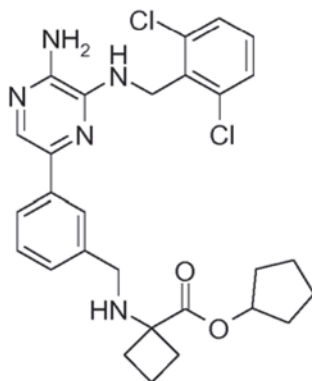
15



20 Se preparó *N*-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-2-metilalaninato de *tert*-butilo de una manera similar al **Ejemplo 34** siguiendo la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 24 y usando éster *tert*-butílico del ácido alfa-aminoisobutírico y con purificación final por HPLC preparativa para dar la sal formiato del compuesto del título. CLEM: pureza del 98%, m/z 516/518 $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,30 (1H, s a), 7,95-7,86 (1H, m), 7,85-7,6 (2H, m), 7,62-7,47 (2H, m), 7,45-7,1 (3H, m), 6,40-6,30 (1H, m), 6,3-6,2 (2H, m), 4,9-4,8 (2H, m), 3,7-3,58 (2H, m), 3,4-3,1 (1H, NH no visible bajo pico de agua), 1,42 (9H, s), 1,23 (6H, s).

25

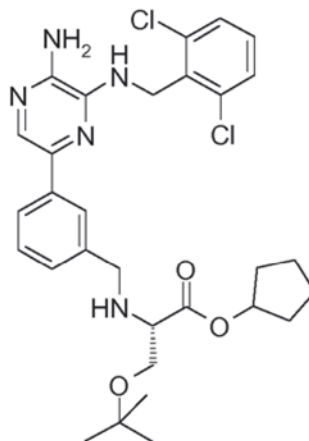
Ejemplo 42: Di-formiato de 1-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]ciclobutano-carboxilato de ciclopentilo

Se preparó 1-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]ciclobutanocarboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 34** siguiendo la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 18 y usando el **Intermedio 34** (base libre). El compuesto final se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal diformiato.

5 CLEM: pureza del 98%, m/z 540/541/542 $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,30 (2H, a, s), 7,88 (1H, s), 7,82-7,75 (2H, m), 7,6-7,5 (2H, m), 7,46-7,17 (3H, m), 6,42-6,3 (1H, m), 6,21 (2H, s), 5,15-5,0 (1H, m), 4,83 (2H, d, $J = 4,1$ Hz), 3,55 (2H, s), 2,35-2,15 (2H, m), 2,1-1,4 (13H, m).

10 **Ejemplo 43:** ***N*-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-*O*-*terc*-butil-L-serinato de ciclopentilo**



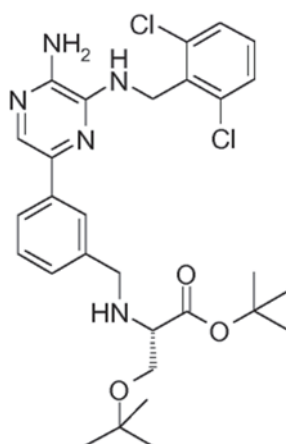
15 Se preparó *N*-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-*O*-*terc*-butil-L-serinato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 34** siguiendo la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 24 y usando el **Intermedio 35** (base libre). La purificación final se realizó por HPLC preparativa.

CLEM: pureza del 98%, m/z 586/588 $[M+H]^+$.

20 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,88 (1H, s), 7,82-7,74 (2H, m), 7,6-7,5 (2H, m), 7,46-7,1 (3H, m), 6,43-6,3 (1H, m), 6,21 (2H, a, s), 5,2-5,0 (1H, m), 4,83 (2H, d, $J = 1,3$ Hz), 3,9-3,15 (5H, m), 2,45-2,25 (1H, m), 1,9-1,4 (8H, m), 1,04 (9H, s).

Ejemplo 44: ***N*-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-*O*-*terc*-butil-L-serinato de *terc*-butilo**

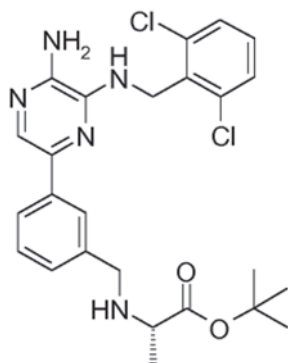
25



30 Se preparó *N*-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-*O*-*terc*-butil-L-serinato de *terc*-butilo de una manera similar al **Ejemplo 34** siguiendo la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 24 y usando clorhidrato de *O*-*terc*-butil-L-serinato de *terc*-butilo. La purificación final se realizó por HPLC preparativa.

CLEM: pureza del 98%, m/z 574/576 $[M+H]^+$.

35 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,89 (1H, s), 7,84-7,72 (2H, m), 7,62-7,47 (2H, m), 7,45-7,12 (3H, m), 6,42-6,3 (1H, m), 6,21 (2H, s), 4,9-4,77 (2H, m), 3,83 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 3,64 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 3,55-3,0 (3H, m), 2,42-2,2 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,05 (9H, s)

Ejemplo 45: *N*-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-L-alaninato de *tert*-butilo

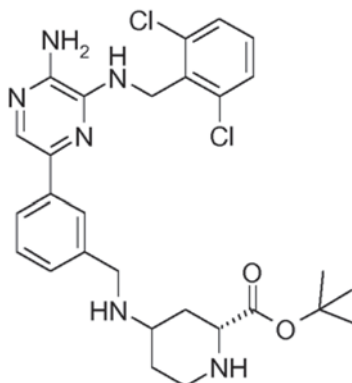
5 Se preparó *N*-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)-L-alaninato de *tert*-butilo de una manera similar al **Ejemplo 34** de acuerdo con la Etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 24 y usando L-alaninato de *tert*-butilo (base libre) como el aminoácido.

CLEM: pureza del 95 %, m/z 502/504 $[M+H]^+$.

10 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,89-7,82 (1H, m), 7,81-7,7 (2H, m), 7,59-7,48 (2H, m), 7,46-7,1 (3H, m), 6,4-6,3 (1H, m), 6,20 (2H, a, s), 4,88-4,80 (2H, m), 3,86-3,5 (2H, m), 3,45-3,0 (1H, m), 2,45-2,2 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,16 (3H, d, $J = 2,2$ Hz).

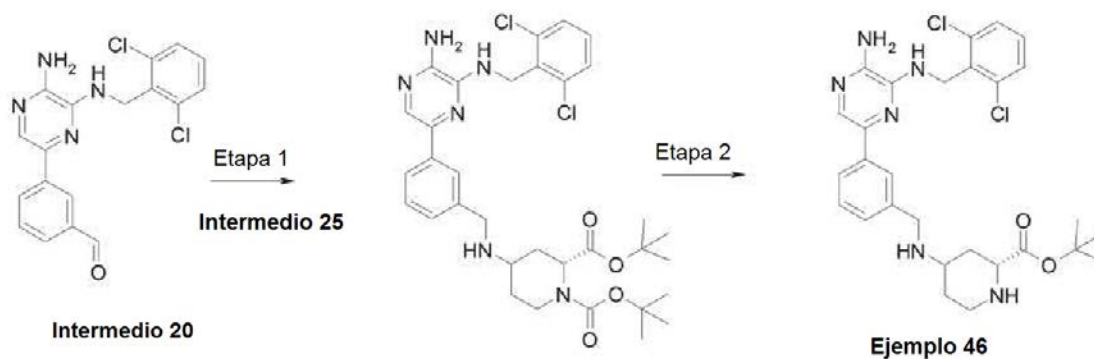
Ejemplo 46: (2*R*)-4-[(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo

15



Se sintetizó (2*R*)-4-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo como se muestra en el Esquema 25.

20



Esquema 25

25 Etapa 1. (2*R*)-4-[(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo

El **Intermedio 20** (90 mg, 0,24 mmol) se suspendió en DCE (4 ml) y se añadió el **Intermedio 25** (108 mg, 0,36

mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min antes de la adición de STAB (101 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 18 h antes de la adición de NaHCO₃ sat. (120 ml) y la extracción del producto con DCM (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna automatizada (EtOAc/DCM) dio el producto (130 mg, 82 %).
 CLEM: *m/z* 657/659 [M+H]⁺.

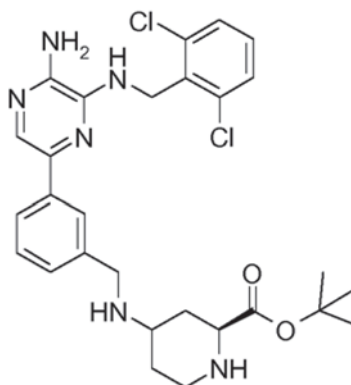
Etapa 2. (2*R*)-4-[(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió (2*R*)-4-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de *tert*-butilo (130 mg, 0,197 mmol) en dioxano (3 ml) y se enfrió a 0 °C antes de la adición gota a gota de HCl 4 M en dioxano (1 ml). En el transcurso de 6 horas a 0 °C, se añadieron 2,5 ml más de HCl 4 M en dioxano para completar la reacción. A la mezcla de reacción se añadió NaOH 2 N (80 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (44 mg).

CLEM: pureza del 97%, *m/z* 557/559 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,88 (1H, s), 7,85-7,8 (2H, m), 7,62-7,5 (2H, m), 7,47-7,15 (3H, m), 6,40-6,3 (1H, m), 6,18 (2H, s), 4,83 (2H, d, J = 4,1 Hz), 3,78 (2H, s), 3,5-3,25 (2H, m), 3,11-2,88 (1H, m), 2,55-1,75 (5H, m), 1,38 (9H, s), 1,15-0,9 (2H, m).

Ejemplo 47: Di-formiato de (2*S*)-4-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo

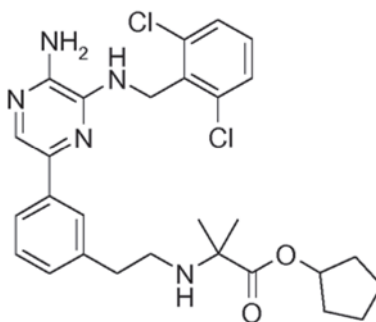


Se sintetizó (2*S*)-4-[(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo de una manera similar al **Ejemplo 46** usando el **Intermedio 26** en la Etapa 1 de la ruta sintética mostrada en el **Esquema 25**. La purificación del compuesto final se realizó por HPLC preparativa para proporcionar la sal di-formiato del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19,8 mg, 8%).

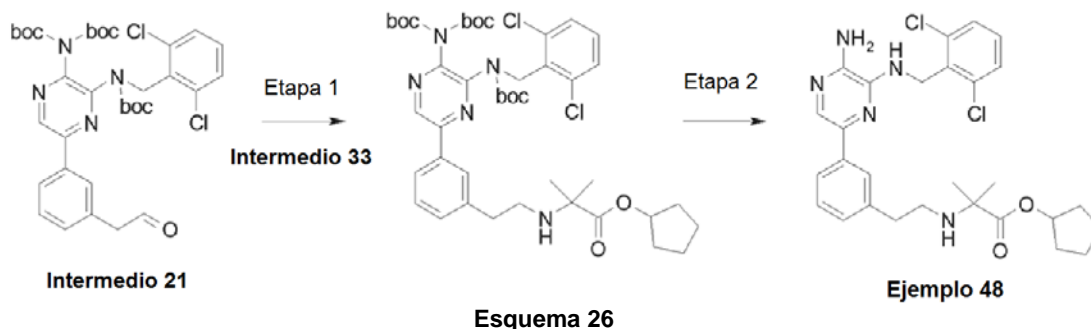
CLEM: pureza del 96%, *m/z* 557/559 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,27 (2H, a, s), 7,9 (1H, s), 7,85-7,7 (2H, m), 7,7-7,47 (2H, m), 7,45-7,15 (3H, m), 6,4-6,3 (1H, m), 6,19 (2H, s), 4,88-4,75 (2H, m), 3,80 (2H, m), 3,75-3,2 (2H, m), 3,17-2,8 (2H, m), 2,65-2,3 (2H, m), 2,2-1,7 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,2-0,9 (2H, m).

Ejemplo 48: *N*-[2-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]-2-metilalaninato de ciclopentilo



Se sintetizó *N*-[2-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]-2-metilalaninato de ciclopentilo como se muestra en el Esquema 26 más adelante.



5 Etapa 1: *N*-[2-(3-{5-[bis(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]-2-metilalaninato de ciclopentilo

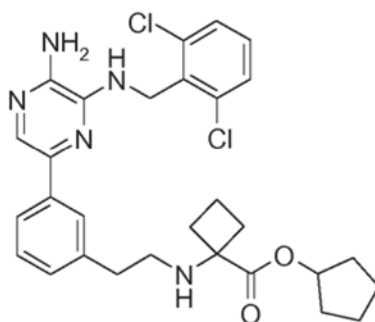
10 El **Intermedio 21** (168 mg, 0,24 mmol) y el **Intermedio 33** (base libre) (125 mg, 0,73 mmol) se disolvieron en DCE (4 ml) y se agitaron a TA durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió STAB (104 mg, 0,49 mmol) y la reacción se agitó durante a 18 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ sat. (15 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 50%/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (64 mg, 31%).
 CLEM: *m/z* 842/844/846 [M+H]⁺.

15 Etapa 2: *N*-[2-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]-2-metilalaninato de ciclopentilo

20 Se añadió y se agitó *N*-[2-(3-{5-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-[(*tert*-butoxi carbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]-2-metilalaninato de ciclopentilo (64 mg, 0,076 mmol) en HCl 2 M en éter dietílico (5 ml). La reacción se agitó durante 18 h. Se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml) y la reacción se agitó durante 30 min para completar la reacción. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color amarillo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (15 mg, 36 %).

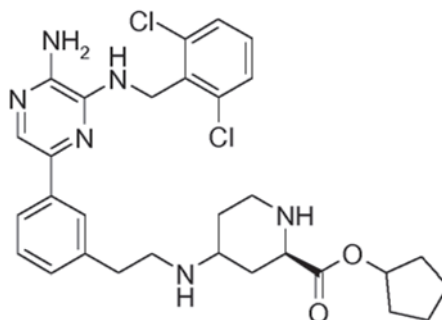
25 CLEM: pureza del 100%, *m/z* 542/544/546 [M+H]⁺.
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,69-7,82 (3H, m), 7,50-7,57 (2H, m), 7,36-7,45 (1H, m), 7,28 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,35 (1H, s a), 6,19 (2H, s), 4,98 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,83 (2H, d, J = 3,8 Hz), 2,60-2,77 (4H, m), 1,91 (1H, a, s), 1,63-1,78 (2H, m), 1,36-1,61 (6H, m), 1,15 (6H, s).

30 **Ejemplo 49: 1-([2-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]amino)ciclobutanocarboxilato de ciclopentilo**

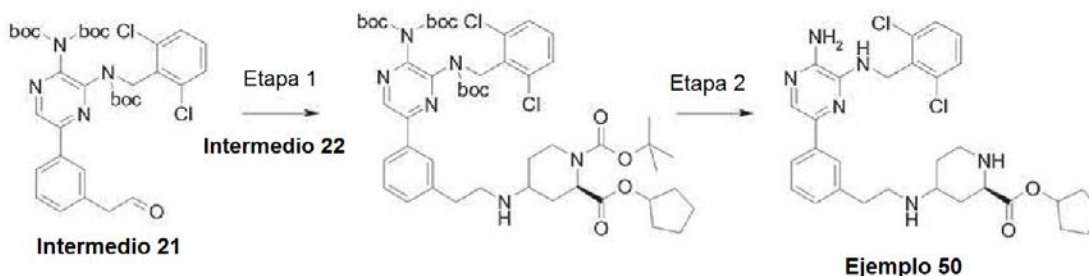


35 Se sintetizó 1-([2-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil] amino)ciclobutanocarboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 48** usando 1,5 equivalentes del **Intermedio 34** en la etapa 1 de la ruta sintética mostrada en el Esquema 26.

40 CLEM: pureza del 100%, *m/z* 554/556/558 [M+H]⁺.
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,69-7,82 (3H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 7,35-7,44 (1H, m), 7,28 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,32-6,40 (1H, m), 6,19 (2H, s), 5,02 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,83 (2H, d, J = 4,1 Hz), 2,68-2,79 (2H, m), 2,59 (2H, a, s), 2,16-2,27 (2H, m), 2,12 (1H, a, s), 1,81-1,96 (3H, m), 1,6 -1,79 (3H, m), 1,38-1,60 (6H, m).

Ejemplo 50: (2R)-4-[[2-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

5 Se sintetizó (2R)-4-[[2-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo de acuerdo con la ruta mostrada en el Esquema 27.



10 **Esquema 27**

Etapa 1. (2R)-4-[[2-(3-{5-[bis(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo

15 El **Intermedio 21** (160 mg, 0,23 mmol), el **Intermedio 22** (109 mg, 0,35 mmol) y ácido acético (99 μ l, 1,7 mmol) se disolvieron en DCE (4 ml) y se agitaron a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 40 min. Se añadieron STAB (99 mg, 0,47 mmol) y ácido acético (0,2 ml, 3,5 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ sat. (10 ml) y DCM (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna automatizada usando EtOAc en heptano (gradiente 0-50 %), seguido de cromatografía en columna (EtOAc al 40-50 %/heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (103 mg, 45 %).

25 CLEM: m/z 983/985/987 [M+H]⁺.

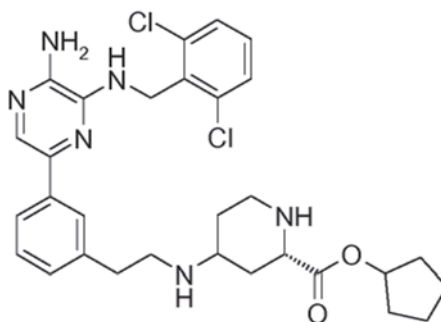
Etapa 2. (2R)-4-[[2-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

30 A una solución de (2R)-4-[[2-(3-{5-[bis(*tert*-butoxicarbonil) amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil] amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo (100 mg, 0,10 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml) y la reacción se agitó a TA durante 21 h. El disolvente se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja pálido (10 mg, 17 %).

CLEM: pureza del 95,6%, m/z 583/585/587 [M+H]⁺.

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ ppm: 7,70-7,81 (3H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 7,35-7,44 (1H, m), 7,28 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,36 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,18 (2H, s), 5,01-5,10 (1H, m), 4,83 (2H, d, J = 4,1 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 11,4, 2,5 Hz), 2,94 (1H, dt, J = 12,6, 3,2 Hz), 2,67-2,85 (4H, m), 2,54-2,59 (1H, m), 2,36-2,47 (1H, m), 1,47-2,07 (12H, m), 0,87-1,09 (2H, m).

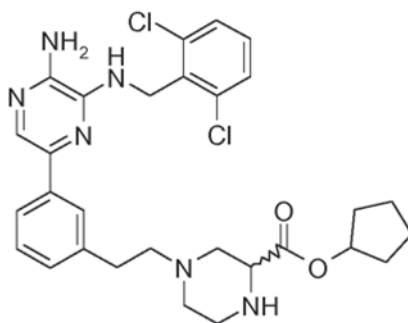
40

Ejemplo 51: (2S)-4-[[2-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

5 Se sintetizó (2S)-4-[[2-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 50** usando el **Intermedio 23** en la etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 27.

CLEM: pureza del 94%, m/z 583/585/587 [M+H]⁺.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,79 (1H, s), 7,70-7,77 (2H, m), 7,51-7,57 (2H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 7,28 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,36 (1H, t, J = 4,2 Hz), 6,19 (2H, s), 5,05 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,82 (2H, d, J = 4,1 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 11,3, 2,1 Hz), 2,89-2,97 (1H, m), 2,67-2,84 (4H, m), 2,54 (1H, a, s), 2,36-2,47 (1H, m), 2,01 (2H, d, J = 10,9 Hz), 1,68-1,85 (3H, m), 1,44-1,67 (7H, m), 0,89-1,07 (2H, m).

15 Ejemplo 52: 4-[2-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo

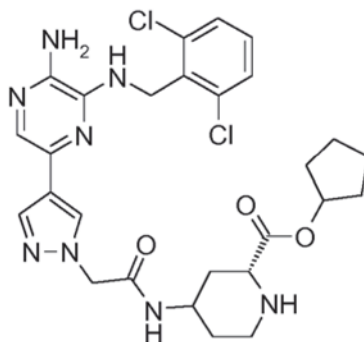
20 Se sintetizó 4-[2-(3-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil] piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 50** usando el **Intermedio 28** en la etapa 1 de la ruta mostrada en el Esquema 27.

CLEM: pureza del 97%, m/z 569/571/573 [M+H]⁺.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,70-7,81 (3H, m), 7,49-7,57 (2H, m), 7,35-7,44 (1H, m), 7,27 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,33-6,40 (1H, m), 6,20 (2H, s), 5,02-5,11 (1H, m), 4,83 (2H, d, J = 4,1 Hz), 3,39 (2H, d, J = 3,0 Hz), 2,86-2,98 (1H, m), 2,67-2,81 (3H, m), 2,52-2,67 (3H, m), 2,32-2,47 (2H, m), 2,16-2,31 (1H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 1,43-1,68 (6H, m).

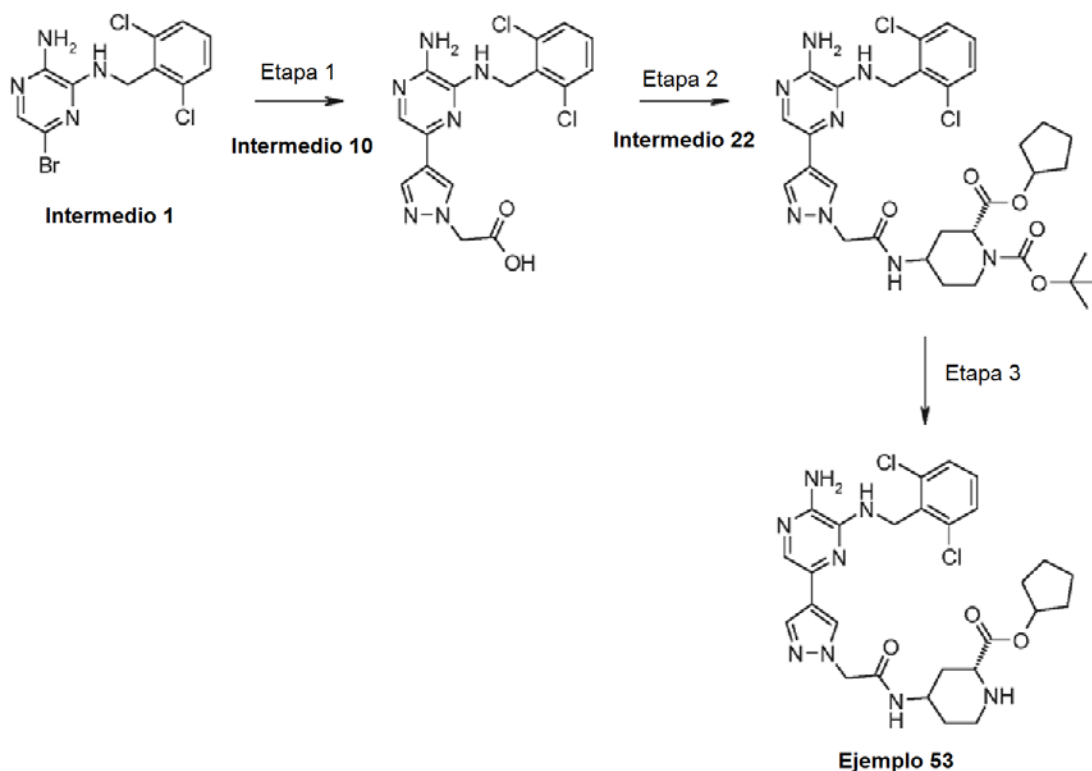
Ejemplo de Referencia 53: (2R)-4-[[4-(5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetil]amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

30



Se sintetizó (2R)-4-[[4-(5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetil]amino]piperidin-2-

carboxilato de ciclopentilo como se muestra en el Esquema 28.



5

Etapa 1: Ácido (4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-1H-pirazol-1-il)acético

A una solución del **Intermedio 1** (1,34 g, 3,8 mmol) en DME (20 ml), se añadió el **Intermedio 10** (956 mg, 4,2 mmol) y Na_2CO_3 2 N (4,8 ml, 9,6 mmol) y la solución se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se añadió diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (270 mg, 0,4 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con EtOAc (50 ml). El extracto acuoso se filtró y se acidificó a pH 3 usando HCl 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (400 mg, 26 %).

15 CLEM: m/z 393/395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: (2*R*)-4-[[4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-1H-pirazol-1-il]acetil]amino}piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo

20 Se disolvió ácido (4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-1H-pirazol-1-il)acético (100 mg, 0,26 mmol) en DMF (5 ml) y se añadieron EDC (59 mg, 0,31 mmol) y HOBt (41 mg, 0,31 mmol). La reacción se agitó durante 20 min, tiempo después del cual se añadió el **Intermedio 22** (95 mg, 0,31 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 72 horas a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con NaOH 2 N (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5 %/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (122 mg, 70 %).

25 CLEM: m/z 687/689 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

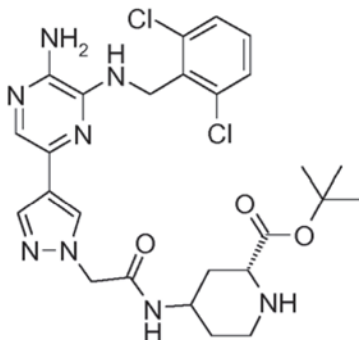
30 Etapa 3: (2*R*)-4-[[4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-1H-pirazol-1-il]acetil]amino}piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

Se disolvió (2*R*)-4-[[4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-1H-pirazol-1-il]acetil]amino}piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*terc*-butilo (122 mg, 0,18 mmol) en DCM (5 ml) y se añadió HCl 2 N en éter dietílico (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se repartió entre Na_2CO_3 sat. (20 ml) y EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos se separaron y se concentraron al vacío antes de purificación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (41 mg, 39 %).

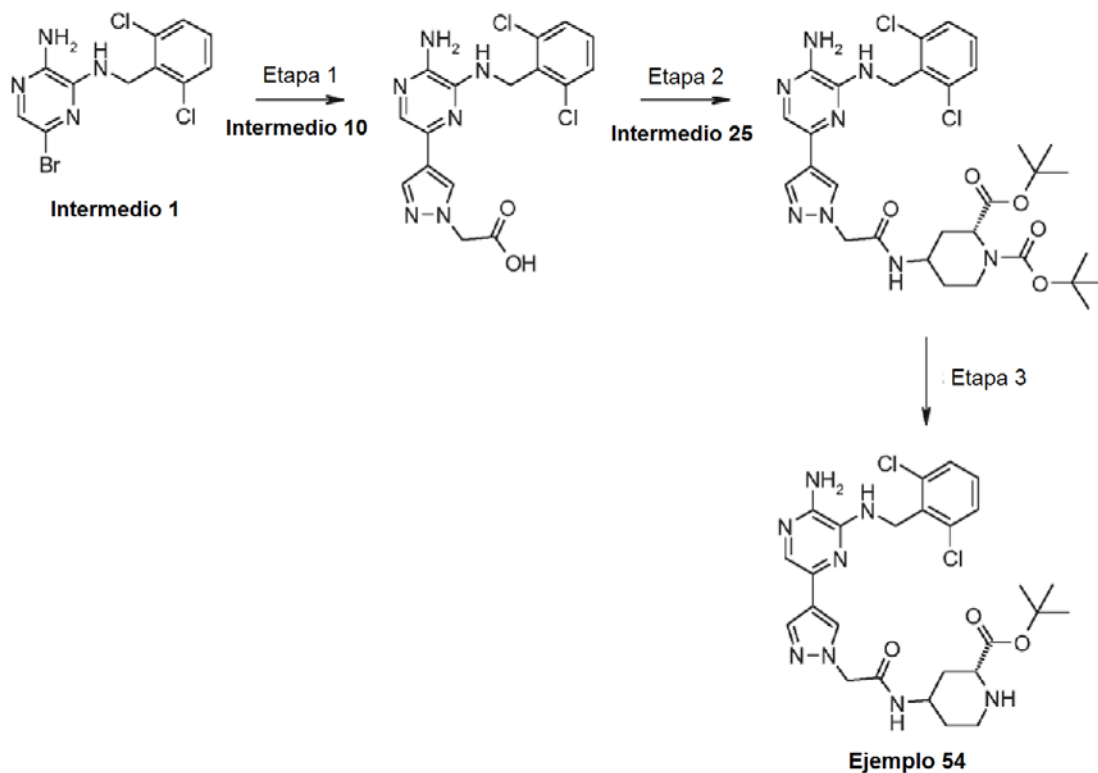
35 CLEM: pureza del 98 %, m/z 587/589 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,03 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,37-7,34 (2H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 6,36 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 5,21-5,15 (1H, m), 4,97 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,82 (2H, s), 4,59 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,22 (2H, a, s), 3,96-3,86 (1H, m), 3,33 (1H, dd, $J = 2,7, 11,4$ Hz), 3,19-3,13 (1H, m), 2,69 (1H, td, $J = 2,5, 12,4$ Hz), 2,27 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 1,89-1,55 (10H + H_2O , m), 1,30-1,14 (2H, m).

5 **Ejemplo de Referencia 54: (2R)-4-[[4-(5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetil]amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo**



10 Se sintetizó (2R)-4-[[4-(5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetil]amino]piperidin-2-carboxilato de *tert*-butilo como se muestra en el Esquema 29.



15 **Esquema 29**

Etapa 1: Ácido 4-(5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético

20 A una solución del **Intermedio 1** (1,34 g, 3,8 mmol) en DME (20 ml), se añadió el **Intermedio 10** (956 mg, 4,2 mmol) y Na_2CO_3 2 N (4,8 ml, 9,6 mmol) y la solución se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se añadió diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (270 mg, 0,4 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con EtOAc (50 ml). El extracto acuoso se filtró y se acidificó a pH 3 usando HCl 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título

25 en forma de un sólido de color beige (400 mg, 26 %).
CLEM: m/z 393/395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: (2*R*)-4-[[4-(5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)acetil]amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo

5 Se disolvió ácido (4-(5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)acético (100 mg, 0,26 mmol) en DMF (5 ml) y se añadieron EDC (59 mg, 0,31 mmol) y HOBT (41 mg, 0,31 mmol). La reacción se agitó durante 20 min, tiempo después del cual se añadió el **Intermedio 25** (92 mg, 0,31 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 18 horas a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con NaOH 2 N (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5 %/EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 87 %).

10 CLEM: *m/z* 675/677 [M+H]⁺.

Etapa 3: (2*R*)-4-[[4-(5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)acetil]amino]piperidin-2-carboxilato de *terc*-butilo

15 Se disolvió (2*R*)-4-[[4-(5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)acetil]amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (150 mg, 0,22 mmol) en dioxano (10 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl 4 N en dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h hasta finalización. La reacción se vertió en NaOH 2 N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío antes de purificación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (10 mg, 8 %).

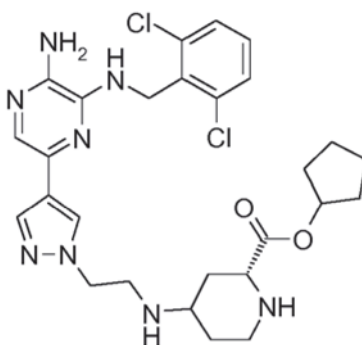
20 CLEM: pureza del 96%, *m/z* 575/577 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 8,03 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,38-7,35 (2H, m), 7,24-7,19 (1H, m), 6,36 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,98 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,83 (2H, s), 4,55 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,18 (2H, s a), 3,98-3,87 (1H, m), 3,28 (1H, dd, J = 2,5, 11,3 Hz), 3,16 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,73-2,64 (1H, m), 2,26 (1H, d, J = 12,1 Hz), 1,92-1,83 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,29-1,12 (2H, m).

25

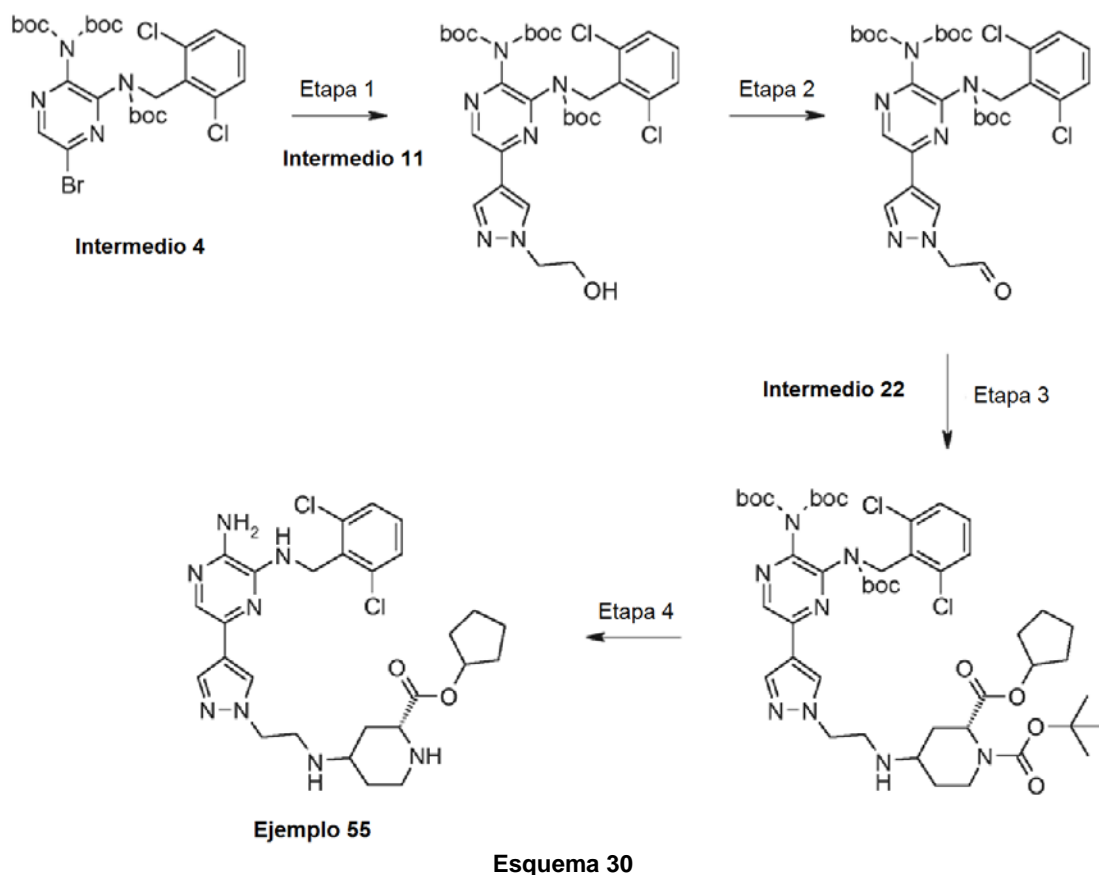
Ejemplo de Referencia 55: Di-formiato de (2*R*)-4-[[2-(4-(5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etil]amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

30



Se sintetizó (2*R*)-4-[[2-(4-(5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etil]amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo como se muestra en el Esquema 30.

35



5 Etapa 1. {3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo

10 A una solución del **Intermedio 4** (951 mg, 1,46 mmol) en DME (20 ml), se añadió el **Intermedio 11** (524 mg, 2,20 mmol) y Na_2CO_3 2 N (1,8 ml, 3,65 mmol) y la solución se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 20 min. Se añadió diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (270 mg, 0,4 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (100 ml). La reacción se filtró a través de Celite® y la torta de filtro se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna automatizada usando EtOAc en heptano (gradiente 10-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (920 mg, 93 %).

15 CLEM: m/z 579/581/583 [M-Boc]⁺.

Etapa 2. {3-[(*tert*-Butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-[1-(2-oxoetyl)-1H-pirazol-4-il]pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo

20 A una solución de {3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo (900 mg, 1,32 mmol) en DCM (14 ml) a 0 °C se añadió peryodinano de Dess-Martin (618 mg, 1,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se añadieron 0,5 equiv. más de peryodinano de Dess-Martin (300 mg) y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con DCM (30 ml), se añadieron NaHCO_3 sat. (50 ml) y una solución saturada de tiosulfato sódico (50 ml) y se agitó vigorosamente durante 1 h. El extracto acuoso se separó y se lavó con DCM (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 sat. y una solución sat. de tiosulfato sódico (mezcla 1:1, 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (830 mg, 93 %). El material se llevó hacia adelante si purificación.

30 CLEM: m/z 577/579 [M-Boc]⁺.

Etapa 3. (2*R*)-4-[[[4-[5-[Bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il]-1H-pirazol-1-il]acetil]amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo

35 Se disolvieron {3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-[1-(2-oxoetyl)-1H-pirazol-4-il]pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo (100 mg, 0,15 mmol), el **Intermedio 22** (69 mg, 0,22 mmol) y ácido acético (168

µl, 0,94 mmol) en DCE (5 ml) y se agitaron a TA durante 2 h. Se añadió STAB (93 mg, 0,44 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h más hasta que se completó. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con DCM (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna automatizada usando EtOAc en heptano (gradiente 0-100%) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (63 mg, 44%).

CLEM: m/z 973/975/977 [M+H]⁺.

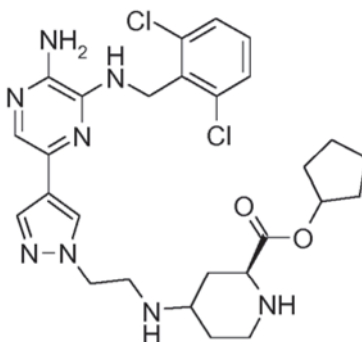
Etapa 4. (2R)-4-[[2-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil]amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

A una solución de (2R)-4-[[4-{5-[bis(*tert*-butoxicarbonil) amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetil]amino]piperidin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo (63 mg, 0,065 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml) y la reacción se agitó a TA durante 17 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar la sal di-formiato del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (11,1 mg, 30 %).

Pureza de CLEM 96 %, m/z 573/575/ 577 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,57 (2H, a, s), 8,04 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,39-7,57 (3H, m), 7,32 (1H, s), 5,18 - 5,35 (1H, m), 4,96 (2H, s), 4,28-4,42 (2H, m), 3,77 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,21-3,30 (2H, m), 2,82-3,05 (2H, m), 2,35-2,46 (1H, m), 2,03-2,14 (1H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 1,74 (9H, a, s)

Ejemplo de Referencia 56: Di-formiato de (2S)-4-[[2-(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil]amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo

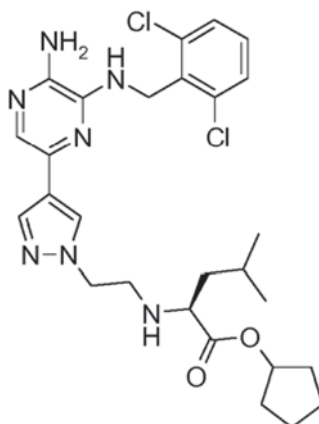


Se preparó (2S)-4-[[2-(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil]amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo de una manera similar al **Ejemplo 55** usando el **Intermedio 23** en la Etapa 3 de la ruta mostrada en el Esquema 30.

CLEM: pureza del 98%, m/z 573/575/577 [M+H]⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,19 - 8,87 (2H, m), 8,04 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,37-7,56 (3H, m), 7,22-7,36 (1H, m), 5,17-5,33 (1H, m), 4,96 (2H, s), 4,27-4,42 (2H, m), 3,78 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,23-3,29 (2H, m), 2,80-3,07 (2H, m), 2,33-2,52 (1 H, m), 2,02-2,15 (1H, m), 1,83-2,00 (2H, m), 1,74 (9H, d, J = 3,8 Hz).

Ejemplo de Referencia 57: N-[2-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino] pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil]-L-leucinato de ciclopentilo



Se preparó N-[2-(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil]-L-leucinato de ciclopentilo de

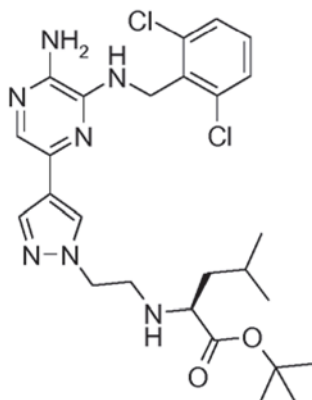
una manera similar al Ejemplo 55 usando la base libre del Intermedio 32 en la Etapa 3 y DCM como disolvente en la Etapa 4 de la ruta mostrada en el Esquema 30. El producto final se purificó por HPLC preparativa.

CLEM: pureza del 99%, m/z 560/562/564 $[M+H]^+$.

5 RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,06 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,40-7,52 (3H, m), 7,34 (1H, s), 5,10-5,20 (1H, m), 4,95 (2H, s), 4,26 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,01-3,19 (2H, m), 2,83-2,96 (1H, m), 1,53-1,90 (9H, m), 1,38-1,47 (2H, m), 0,89 (6H, d, $J = 2,6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 58: *N*-[2-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil]-L-leucinato de *tert*-butilo

10



Se preparó *N*-[2-(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil]-L-leucinato de *tert*-butilo de una manera similar al **Ejemplo 55** usando clorhidrato de éster *tert*-butílico de L-leucina en la Etapa 3 y DCM como disolvente en la Etapa 4 de la ruta mostrada en el Esquema 30. El producto final se purificó por HPLC preparativa.

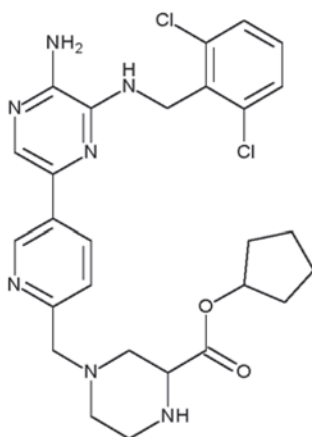
15

CLEM: pureza del 95 %, m/z 548/550/552 $(M+H)^+$.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,06 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,40-7,52 (3H, m), 7,34 (1H, s), 5,10-5,20 (1H, m), 4,95 (2H, s), 4,26 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,01-3,19 (2H, m), 2,83-2,96 (1H, m), 1,53-1,90 (9H, m), 1,38-1,47 (2H, m), 0,89 (6H, d, $J = 2,8$ Hz).

20

Ejemplo 59: 4-[(5-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)piridin-2-il)metil]piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo



25

Se agitó 4-[(5-{5-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)piridin-2-il)metil]piperazin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo (0,078 g, 0,081 mmol) con TFA (3 ml) en diclorometano (3 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (28 mg).

30

Pureza de CLEM 100 %, m/z 556/558 $[M+H]^+$.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) 9,13 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 8,23 (1H, dd, $J = 2,3, 8,1$ Hz), 7,93 (1H, s), 7,47 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,37-7,34 (2H, m), 7,20 (1H, dd, $J = 7,4, 8,7$ Hz), 5,25-5,19 (1H, m), 5,03 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,60 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,36 (2H, s), 3,77 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,67 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,58 (1H, dd, $J = 3,2, 8,1$ Hz), 3,13-3,06 (1H, m), 2,99-2,86 (2H, m), 2,69-2,63 (1H, m), 2,53-2,47 (1H, m), 2,39-2,31 (1H, m), 1,89-1,54 (9H, m).

35

El 4-[(5-{5-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-6-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il)piridin-2-il)metil]piperazin-1,2-dicarboxilato de 2-ciclopentil 1-*tert*-butilo usado en el proceso anterior se preparó mediante la reacción de {3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-difluorobencil)amino]-5-(6-formilpiridin-3-il)pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-

tert-butilo (100 mg, 0,15 mmol) con el **Intermedio 28** (49 mg, 0,16 mmol) en DCE (5 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (63 mg, 0,30 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió Na₂CO₃ acuoso saturado (20 ml) y la agitación vigorosa continuó durante 20 min. La reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El aceite de color amarillo residual se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc al 50 % en heptanos) para dar el producto deseado (78 mg) en forma de un aceite incoloro. CLEM: *m/z* 956/958 [M+H]⁺.

El {3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-difluorobencil)amino]-5-(6-formilpiridin-3-il)pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo usado anteriormente se preparó disolviendo {3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo (100 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (5 ml) y añadiendo dióxido de manganeso (257 mg, 3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se filtró a través de Celite®. El lecho de filtro se lavó con diclorometano (2 x 10 ml) y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color naranja (100 mg) que se usó sin purificación.

El {3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo usando anteriormente se preparó agitando {3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-[6-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil]piridin-3-il]pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo (1,22 g, 1,5 mmol) con fluoruro de tetrabutilamonio (3 ml, 3 mmol, 1 N en THF) en THF (20 ml) a temperatura ambiente durante 17 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. La espuma de color amarillo pálido resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc al 80 % en heptanos) para dar el material deseado (809 mg) en forma de un aceite incoloro que solidificó para dar un sólido de color blanco después de un periodo de reposo. CLEM: *m/z* 676/678 [M+H]⁺.

El {3-[(*tert*-butoxicarbonil)(2,6-diclorobencil)amino]-5-[6-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil]piridin-3-il]pirazin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo usado anteriormente se preparó a partir del **Intermedio 4** (1,0 g, 1,5 mmol) y 2-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,81 g, 2,3 mmol), que se añadieron a DME (20 ml) y 1,9 ml de Na₂CO₃ 2 M y después la mezcla resultante se desgasificó con N₂ durante 20 min. Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (108 mg, 0,2 mmol) a la mezcla de reacción, que se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de Celite®. El lecho de filtro se lavó con EtOAc (50 ml) y el filtrado combinado se lavó con salmuera (1 x 50 ml), se secó MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 20 % en heptano) para dar el material deseado (1,22 g).

La 2-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina usada en el proceso anterior se preparó a partir de 5-bromo-2-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)piridina (1,8 g 6,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,81 g, 7,1 mmol) y PdCl₂(dppf)₂ (218 mg, 0,3 mmol) de una manera similar al **Intermedio 8** para dar el producto deseado (1,1 g) en forma de un aceite de color verde pálido. CLEM: *m/z* 268 [M+H]⁺.

La 5-bromo-2-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)piridina usada en el proceso anterior se preparó a partir de 5-bromo-2-hidroximetilpiridina (2,5 g, 13 mmol), que se disolvió en DMF (25 ml) y se añadieron imidazol (1,81 g, 27 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,20 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 min y después se vertió en agua (50 ml). Esta se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; EtOAc al 5 % en heptanos) para dar el material deseado (3,75 g) en forma de un aceite incoloro. CLEM: *m/z* 302/304 [M+H]⁺.

50 **Medición de las actividades biológicas**

Actividad de CDF1 R (FMS) cinasa

Se midió la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de CSF1 R (FMS) cinasa en un ensayo llevado a cabo por Invitrogen (Paisley, R.U.). El ensayo bioquímico Z'-LYTE™ emplea un formato basado en fluorescencia acoplado a enzimas y está basado en la sensibilidad diferencial de los péptidos fosforilados y no fosforilados a la escisión proteolítica. El sustrato peptídico se marca con dos fluoróforos, uno en cada extremo, que forman un par de FRET. En la reacción primaria, la cinasa transfiere el gamma-fosfato del ATP a un solo resto de serina o treonina en un péptido de FRET sintético. En la reacción secundaria, la proteasa de sitio específico reconoce y escinde a los péptidos de FRET no fosforilados. La fosforilación de los péptidos de FRET suprime la escisión por el reactivo de revelado. La escisión interrumpe la FRET entre los fluoróforos donadores (es decir, cumarina) y aceptores (es decir, fluoresceína) en el péptido de FRET, mientras que cuando no están escindidos, los péptidos de FRET fosforilados mantienen la FRET. Se usa un método radiométrico, que calcula la relación (la relación de emisión) de la emisión donadora a la emisión aceptora después de la excitación del fluoróforo donador a 400 nm, para cuantificar el progreso de la reacción.

La reacción final de cinasa de 10 µl consiste en 0,12 - 12,3 ng de CSF1 R (FMS), Péptido Tyr 01 2 µM y ATP en HEPES 50mM, pH 7,5, BRIJ-35 al 0,01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM. El ensayo se lleva a cabo a una concentración de ATP de o próxima a la Km. Después de la incubación de 60 minutos de la reacción de cinasa a temperatura ambiente, se añaden 5 µl de una dilución 1:256 de reactivo de revelado. La placa de ensayo se incuba durante 60 minutos adicionales a temperatura ambiente y se lee en un lector de placas de fluorescencia.

Se generaron puntos de datos duplicados a partir de una dilución en serie log 1/3 de una solución madre de compuesto de ensayo en DMSO. Se llevan a cabo nueve etapas de dilución para formar una concentración máxima de 10 mM y se incluye un blanco "sin compuesto". Los datos se recogen y analizan usando el programa informático XLfit de IDBS. Se ajusta la curva de respuesta a la dosis al modelo número 205 (modelo de respuesta a la dosis sigmoidal). A partir de la curva generada, se determina y comunica la concentración que proporciona una inhibición del 50%.

Estimulación con factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF) de sangre completa humana

Se extrajo sangre completa mediante punción venosa usando vacutainers heparinizados (Becton Dickinson) y se diluyeron en un volumen igual de medio para cultivo tisular RPMI1640 (Sigma). Se emplacaron 100 µl en placas tratadas para cultivo tisular de fondo en V de 96 pocillos. 2 horas después de la adición del inhibidor en 100 µl de medio RPMI1640, se estimuló la sangre con MCSF (Peprotech: n.º 300-25-10uG) a una concentración final de 50ng/ml y se incubó a 37 °C en CO₂ al 5% durante 22 horas. Se midieron los niveles de MCP-1 de los sobrenadantes sin células mediante el revelado de un ELISA en sándwich de MCP-1/CCL2 Duoset (R&D Systems, n.º DY279). Los reactivos adicionales necesarios para el ELISA se adquirieron de Sigma, (BSA: A3059, PBS 10x: D1408, Tween20: P5927) R&D Systems, (reactivo de color: n.º DY999 y solución de paro: n.º DY994) y Costar (placas de EIA de 96 pocillos: n.º 2592). Los ensayos se llevaron a cabo siguiendo las instrucciones del fabricante con las siguientes modificaciones: Los sobrenadantes sin células se diluyeron a razón de 30:70 en diluyente de reactivo antes del ensayo. Todas las incubaciones, salvo la del anticuerpo de captura, se llevaron a cabo con agitación a 550 rpm. Se llevaron a cabo 3 lavados entre etapas y los tiempos de incubación fueron 1,5 h de bloqueo, 2 h de incubación de los anticuerpos de muestra/patrón y detección, 30 min de incubación de HRP, 20 min de revelado del color.

Se asignaron los valores de CI₅₀ a uno de los cinco intervalos del modo siguiente:

- Intervalo A: CI₅₀ < 100 nM
- Intervalo B: 100nM < CI₅₀ < 300 nM
- Intervalo C: 300nM < CI₅₀ < 1000 nM
- Intervalo D: 1000nM < CI₅₀ < 5000 nM
- Intervalo E: CI₅₀ > 5000 nM
- NE = no ensayado

Ejemplo	Actividad inhibidora frente a CSF-1	Actividad inhibidora frente a MCP-1
1	A	C
2	B	C
3	B	C
4	B	NE
5	A	D
6	B	C
7	A	B
8	A	B
9	C	A
10	D	A
11	C	A
12	E	NE
13	D	NE
14	B	C
15	E	NE
16	D	NE
17	A	NE
18	B	B
19	A	A
20	D	A
21	A	C
22	A	C
23	C	C
24	C	NE

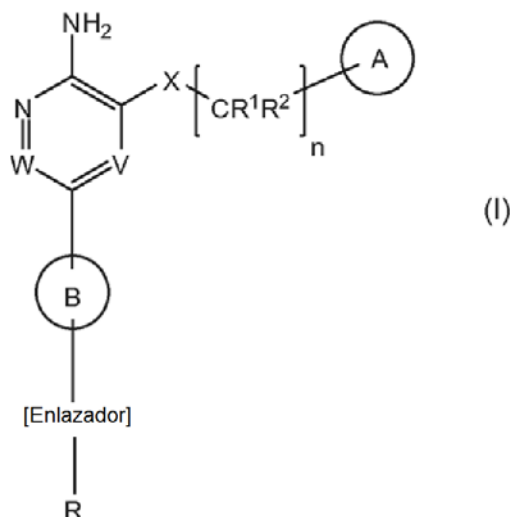
ES 2 641 332 T3

Ejemplo	Actividad inhibidora frente a CSF-1	Actividad inhibidora frente a MCP-1
25	B	C
26	A	C
27	B	A
28	B	A
29	NE	D
30	B	B
31	B	A
32	B	D
33	B	D
34	A	B
35	A	C
36	C	B
37	C	A
38	E	E
39	E	E
40	E	D
41	D	NE
42	E	C
43	E	E
44	E	E
45	D	D
46	A	C
47	A	C
48	D	C
49	D	D
50	A	B
51	A	B
52	NE	B
53 (Referencia)	B	NE
54 (Referencia)	B	NE
55 (Referencia)	B	B
56 (Referencia)	B	C
57 (Referencia)	D	D
58 (Referencia)	E	E
59	B	NE

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un aminoácido o éster de aminoácido de fórmula (I) o una sal, *N*-óxido, hidrato o solvato del mismo:

5



en la que:

10 el **anillo A** es un fenilo o un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros, estando dicho grupo de anillo A sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C₁₋₄ sin sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -SR³ y -NR³R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido;

15 **R¹** y **R²** representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₄ no sustituido;

n es 1;

X es NH;

V es -N= y **W** es -C(Z)=;

Z representa hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

20 el **anillo B** es un 1,4-fenileno, 1,3-fenileno o grupo piridinilo;

[Enlazador] representa un grupo de fórmula -(CH₂)_m-X¹-L₁-Y¹- en la que:

- **m** es 0, 1, 2 o 3;

25 - **X¹** representa un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -S(=O)₂-; -NR⁵C(=O)-, -C(=O)NR⁵-, -NR⁵C(=O)NR⁶-, -NR⁵S(=O)₂- o -S(=O)₂NR⁵- en los que R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃;

- **L¹** representa un radical divalente de fórmula -(Alq¹)_x-(Q)_y-(Het)_w-(Alq²)_z- o -(Alq¹)_x-(Het)_w-(Q)_y-(Alq²)_z- en la que

30 - **x**, **y**, **w** y **z** son independientemente 0 o 1;

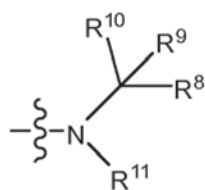
- **Q** representa un arilo C₆₋₁₂ divalente, heterociclilo de 5 a 12 miembros o anillo carbociclilo C₃₋₇;

- **Het** representa -O-, -S- o -NR⁷- en el que R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃;

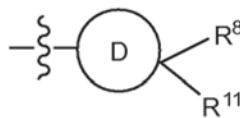
35 - **Alq¹** y **Alq²** representan independientemente radicales cicloalquilo C₃₋₇ divalentes, o radicales alquilenos C₁₋₆, alquilenos C₂₋₆ o alquilenos C₂₋₆ lineales o ramificados;

- **Y¹** representa un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -S(=O)₂-, -NR⁵C(=O)-, -C(=O)NR⁵-, -NR⁵C(=O)NR⁶-, -NR⁵S(=O)₂- o -S(=O)₂NR⁵-, en los que R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃;

40 - **R** representa un grupo de fórmula (X) o (Y):



(X)



(Y)

en la que:

- 5 - R^8 es un grupo -COOH o un grupo éster que es hidrolizable por una o más enzimas de carboxilesterasa intracelular para dar un grupo -COOH;
- R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y cada uno representa la cadena lateral de un aminoácido natural o:
- 10 (i) un átomo de hidrógeno;
(ii) un grupo alquilo C_{1-6} ;
(iii) R^9 y R^{10} , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo espiro cicloalquilo saturado de 3 a 6 miembros;
(iv) un grupo - L^2-B^1 , en el que L^2 representa un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} y B^1 representa un arilo C_{6-10} o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros;
- 15 o
(v) un grupo seleccionado entre indol-3-ilmetilo, - CH_2COOH , - CH_2CH_2COOH , - CH_2CONH_2 , - $CH_2CH_2CONH_2$, - $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y 1-benciltio-1-metilmetilo;
- 20 - dicho grupo alquilo C_{1-6} en (ii) está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes que son iguales o diferentes y representan halógeno, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-2} , hidroxilo, - $COOR^3$, - $COONR^3R^4$, - SR^3 y - NR^3R^4 en los que R^3 y R^4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido;
- dicho grupo alquileo C_{1-6} en (iv) está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y alcoxi C_{1-4} , hidroxilo, haloalquilo C_{1-2} y grupos - NR^3R^4 donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido;
- 25 - dicho arilo C_{6-10} o grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros en (iv) está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y alquilo C_{1-4} no sustituido, alcoxi C_{1-4} , hidroxilo, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , ciano, nitro, - SR^3 y grupos - NR^3R^4 donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido;
- 30 - R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ;
- el **anillo D** es un grupo heterociclilo saturado de 5 a 7 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que R^8 y R^{11} están unidos a un carbono del anillo adyacente a un nitrógeno del anillo, y en los que el enlace mostrado intersecado por una línea ondulada puede ser de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono en el anillo D;
- 35 en la que cuando R es (X), el [Enlazador] no está conectado a (X) mediante un átomo de O, N o S; y en el que, a menos que se indique otra cosa:
- 40 - cualquiera de los grupos y restos alquilo, alqueno y alquino en R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Alq^1 y Alq^2 son iguales o diferentes y están cada uno sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y alcoxi C_{1-4} , alquenoiloxi C_{2-4} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquenoiloxi C_{2-4} , hidroxilo, - SR^3 , ciano, nitro y grupos - NR^3R^4 , en los que R^3 y R^4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido;
- 45 - cualquiera los grupos y restos arilo, heterociclilo, cicloalquilo y carbociclilo en los anillos B, Q, D, Alq^1 y Alq^2 y el anillo formado por R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y están cada uno sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes no sustituidos seleccionados entre átomos de halógeno, y ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquenoiloxi C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquenoiloxi C_{2-4} , haloalcoxi C_{1-4} , haloalquenoiloxi C_{2-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , - SR^3 y grupos - NR^3R^4 , en los que cada R^3 y R^4 es igual o diferente y representa hidrógeno o alquilo C_{1-2} no sustituido, o de sustituyentes de fórmula - $COOR^{12}$, - COR^{12} , - SO_2R^{12} , - $CONR^{12}R^{13}$, - $SO_2NR^{12}R^{13}$, - $OCONR^{12}R^{13}$, - $NR^{12}COR^{13}$, - $NR^{12}COOR^{13}$, - $NR^{12}SO_2R^{13}$, - $NR^{12}SO_2OR^{13}$ o - $NR^{12}CONR^{12}R^{13}$ en los que R^{12} y R^{13} son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C_{1-4} no sustituido, o R^{12} y R^{13} cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno forman un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros no condensado.

- 55 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho anillo B está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C_{1-4} sin

sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -SR³ y -NR³ R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R⁸ es un grupo -COOH o un grupo éster de fórmula -(C=O)OR¹⁴ en la que R¹⁴ es R¹⁵R¹⁶R¹⁷C- en la que

(i) R¹⁵ es hidrógeno, flúor o alquil C₁₋₃-(Z¹)_a-[alquil (C₁-C₃)_b]- opcionalmente sustituido o alquénil C₂₋₃-(Z¹)_a-[alquil C₁₋₃]_b- en el que a y b son independientemente 0 o 1 y Z¹ es -O-, -S- o -NR¹⁸- en el que R¹⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; y R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno o alquil C₁₋₃;

(ii) R¹⁵ es hidrógeno o R¹⁹R²⁰N-alquilo C₁₋₃- opcionalmente sustituido, en el que R¹⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ y R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; o R¹⁹ y R²⁰ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 5 o 6 átomos en el anillo o un sistema de anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos en el anillo, y R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno o alquil C₁₋₃;

(iii) R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 átomos en el anillo o un sistema de anillo carbocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos en el anillo, y R¹⁷ es hidrógeno; o

(iv) R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 átomos en el anillo en el que al menos un átomo del anillo se selecciona entre -O-, -S- o -NR¹⁸- en el que R¹⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, o un sistema de anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos en el anillo en el que al menos un átomo del anillo se selecciona entre -O-, -S- o -NR¹⁸- en el que R¹⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, y R¹⁷ es hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:

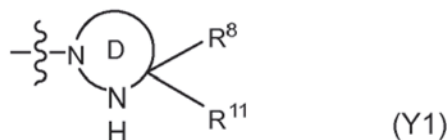
(a) R¹⁵ es hidrógeno o alquil C₁₋₃-(Z¹)_a-[alquil (C₁-C₃)_b]- en el que a y b son independientemente 0 o 1 y Z¹ es -O-, -S- o -NH-, y R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno o alquil C₁₋₃; o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros y R¹⁷ es hidrógeno; o

(b) R¹⁴ es ciclopentilo o t-butilo.

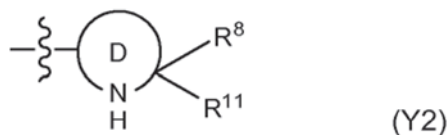
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

(A) (i) R⁹ y R¹⁰ son cadenas laterales de aminoácidos naturales, (ii) uno de R⁹ y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ no sustituido y el otro es un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₄, o (iii) R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo espiro ciclobutilo saturado.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R representa un grupo de fórmula (Y1):



en la que el anillo D es un grupo heterociclilo saturado de 5 a 7 miembros que tiene al menos dos átomos de nitrógeno en el anillo, en el que R⁸ y R¹¹ están unidos a un carbono de anillo adyacente a un nitrógeno del anillo, y en el que el enlace mostrado intersecado por una línea ondulada es de un átomo de nitrógeno en el anillo D; o R representa un grupo de fórmula (Y2):



en la que el anillo D es un grupo heterociclilo saturado de 5 a 7 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que R⁸ y R¹¹ están unidos a un carbono del anillo adyacente a un nitrógeno del anillo, y en el que el enlace mostrado intersecado por una línea ondulada es de un átomo de carbono en el anillo D, y preferiblemente el [Enlazador] representa -(CH₂)_m-X¹-(Alq¹)_x-Y¹, en el que m es 0, 1, 2 o 3, x es 0 o 1, Alq¹ es un grupo alquileno C₁₋₃ no sustituido, y X¹ e Y¹ representan independientemente un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)- o -C(=O)NR⁵-, en los que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

el anillo A representa fenilo o un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, estando dicho grupo de anillo A sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C₁₋₄ sin sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -SR³ y -NR³R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido;

5 cada uno de R¹ y R² representa hidrógeno; n es 1;

X es NH;

V es -N=;

10 W es -C(Z)=, en el que Z representa hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C₁₋₃ no sustituido, preferiblemente hidrógeno; y

el anillo B representa un grupo 1,4-fenileno o 1,3-fenileno, estando dicho grupo de anillo B sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C₁₋₄ sin sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -SR³ y -NR³R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el grupo [Enlazador]-R es uno de (a) a (c):

(a) R representa un grupo de fórmula (X);

20 R⁸ es un grupo -COOH o un grupo éster de fórmula - (C=O)OR¹⁴ en la que R¹⁴ es R¹⁵R¹⁶R¹⁷C-, en el que R¹⁵ es hidrógeno o alquil C₁₋₃-(Z¹)_a-[alquil (C₁-C₃)]_b-, en el que a y b son independientemente 0 o 1 y Z¹ es -O-, -S- o -NH- y R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno o alquil C₁₋₃; o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros y R¹⁷ es hidrógeno;

25 R⁹ y R¹⁰ son cadenas laterales de aminoácidos naturales o uno de R⁹ y R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ no sustituido y el otro es un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido;

R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂ no sustituido;

[Enlazador] representa -(CH₂)_m-X¹-(Alq¹)_x- o -(CH₂)_v-, en el que v es 1 o 2, m es 0, 1, 2 o 3; Alq¹ es un grupo alquilo C₁₋₃ no sustituido y X¹ es un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)- o -C(=O)NR⁵-, en el que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃.

30 (b) R representa un grupo de fórmula (Y1) como se ha definido en la reivindicación 5;

R⁸ es un grupo -COOH o un grupo éster de fórmula - (C=O)OR¹⁴ en la que R¹⁴ es R¹⁵R¹⁶R¹⁷C-, en el que R¹⁵ es hidrógeno o alquil C₁₋₃-(Z¹)_a-[alquil (C₁-C₃)]_b-, en el que a y b son independientemente 0 o 1 y Z¹ es -O-, -S- o -NH- y R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno o alquil C₁₋₃; o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros y R¹⁷ es hidrógeno;

35 R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂ no sustituido;

el [Enlazador] es -(CH₂)_m-X¹-(Alq¹)_x- o -(CH₂)_v-, en el que v es 1 o 2, m es 0, 1, 2 o 3; x es 0 o 1; Alq¹ es un grupo alquilo C₁₋₃ no sustituido; y X¹ es un enlace, -O-, -S-, -NR⁷-, -C(=O)- o -C(=O)NR⁵-, en el que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃, en el que cuando x es 0, X¹ es un enlace o C(=O).

40 (c) R representa un grupo de fórmula (Y2) como se ha definido en la reivindicación 5;

R⁸ es un grupo -COOH o un grupo éster de fórmula - (C=O)OR¹⁴ en la que R¹⁴ es R¹⁵R¹⁶R¹⁷C-, en el que R¹⁵ es hidrógeno o alquil C₁₋₃-(Z¹)_a-[alquil (C₁-C₃)]_b-, en el que a y b son independientemente 0 o 1 y Z¹ es -O-, -S- o -NH- y R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno o alquil C₁₋₃; o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros y R¹⁷ es hidrógeno;

45 R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₂ no sustituido;

[Enlazador] representa -(CH₂)_m-X¹-(Alq¹)_x-Y¹, en el que m es 0, 1, 2 o 3; x es 0 o 1; X¹ es un enlace o -C(=O); Alq¹ es un grupo alquilo C₁₋₃ no sustituido; e Y¹ es un enlace o -NR⁷-, preferiblemente -NR⁷-, en el que R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ no sustituido o -C(=O)CH₃.

50 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

- el anillo A representa un grupo fenilo, estando dicho grupo de anillo A sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C₁₋₄ sin sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo y grupos -NR³R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido;

55 - cada uno de R¹ y R² representa hidrógeno;

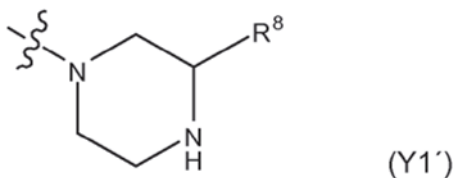
- W es -C(H)=; y

60 - el anillo B representa un grupo 1,4-fenileno o 1,3-fenileno, estando dicho grupo de anillo B sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos de alquilo C₁₋₄ sin sustituir, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo y grupos -NR³R⁴, en los que R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁₋₂ no sustituido.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que:

(a)

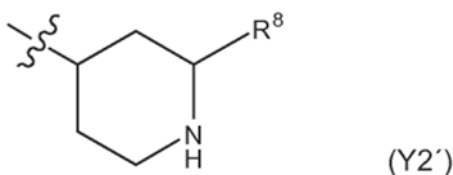
5 - R representa un grupo de fórmula (Y1'):



10 - R⁸ es un grupo -COOH o un grupo éster de fórmula - (C=O)OR¹⁴, en la que R¹⁴ es R¹⁵R¹⁶R¹⁷C-, en el que R¹⁵ es hidrógeno o alquil C₁₋₃-(Z¹)_a-[alquil (C₁-C₃)]_b-, en el que a y b son independientemente 0 o 1 y Z¹ es -O-, -S- o -NH-, y R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno o alquil C₁₋₃-; o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros y R¹⁷ es hidrógeno; [Enlazador] es -(CH₂)_v- y -C(=O)-, en el que v es 1 o 2;

15 (b)

- R representa un grupo de fórmula (Y2'):



20 - R⁸ es un grupo -COOH o un grupo éster de fórmula - (C=O)OR¹⁴, en la que R¹⁴ es R¹⁵R¹⁶R¹⁷C-, en el que R¹⁵ es hidrógeno o alquil C₁₋₃-(Z¹)_a-[alquil (C₁-C₃)]_b-, en el que a y b son independientemente 0 o 1 y Z¹ es -O-, -S- o -NH-, y R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno o alquil C₁₋₃-; o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros y R¹⁷ es hidrógeno;

25 - [Enlazador] es -C(=O)NR⁷-, -CH₂NR⁷- o -CH₂C(=O)NR⁷-, en el que R⁷ representa hidrógeno, metilo no sustituido, etilo no sustituido, isobutilo no sustituido o -C(=O)CH₃.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

- 30 (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo;
 4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo;
 (2S)-4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo;
 (2R)-4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo;
- 35 (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-clorobencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo;
 (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil) (etil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo;
 (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(metil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo;
- 40 (2R)-4-[(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)(etil)amino]piperidin-2-carboxilato de *terc*-butilo;
 (2R)-4-[Acetil(4-{5-amino-6-[(2,6-diclorobencil) amino]pirazin-2-il}bencil)amino]piperidin-2-carboxilato de ciclopentilo;
- 45 (2R)-4-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo;
 1-[(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)amino]ciclobutanocarboxilato de ciclopentilo;
N-[2-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}fenil)etil]-2-metilalaninato de ciclopentilo;
 4-(4-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}-2-etilbencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo; o
 (2S)-4-(3-{5-Amino-6-[(2,6-diclorobencil)amino]pirazin-2-il}bencil)piperazin-2-carboxilato de ciclopentilo.

50 12. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

55

14. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por CSF-1 R cinasa.

- 5 15. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular, enfermedad por poliglutamina, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad autoinmune, diabetes, enfermedad hematológica, enfermedad inflamatoria, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis o las secuelas inflamatorias de la infección, preferentemente en donde el compuesto es para su uso en el tratamiento del cáncer, artritis reumatoide, artritis psoriásica, diabetes de tipo 1, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, afecciones infecciosas acompañadas de inflamación, psoriasis,
- 10 enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple, dermatitis atópica o enfermedad de injerto contra hospedador.