

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 593**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2013 PCT/US2013/072067**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014 WO14085490**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2013 E 13859147 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2925745**

54 Título: **Antagonistas de CXCR7**

30 Prioridad:

29.11.2012 US 201261731463 P

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

14.09.2018

73 Titular/es:

**CHEMOCENTRYX, INC. (100.0%)
850 Maude Avenue
Mountain View, California 94043, US**

72 Inventor/es:

**FAN, JUNFA;
KRASINSKI, ANTONI;
LANGE, CHRISTOPHER W.;
LUI, REBECCA M.;
MCMAHON, JEFFREY P.;
POWERS, JAY P.;
ZENG, YIBIN y
ZHANG, PENGLIE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 681 593 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

Antagonistas de CXCR7

5 Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica las ventajas de prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos N.º de serie 61/731.463, presentada el 29 de noviembre de 2012.

10 Declaración de derechos a invenciones realizadas bajo investigación y desarrollo con patrocinio federal

No aplicable

15 Referencia a una "lista de secuencias", una tabla, o un apéndice que enumera programas informáticos enviados en un disco compacto

Adjunto a continuación.

20 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas que inhiben la unión de la quimiocina SDF-1 (también conocida como la quimiocina CXCL12) o I-TAC (también conocida como CXCL11) al receptor CXCR7 de quimiocina. Estos compuestos son útiles en la prevención de la proliferación de células tumorales, formación de tumores, vascularización de tumores, metástasis, enfermedades inflamatorias incluyendo, pero sin limitación, artritis, trastornos inflamatorios renales y esclerosis múltiple, afecciones de vascularización inapropiada incluyendo, pero sin limitación, cicatrización de heridas, tratamiento de infección por VIH, y tratamiento de trastornos de movilización y diferenciación de células madre (véase también, USSN 10/912.638, 11/407.729 y 11/050.345, pendientes junto con la presente).

Las quimiocinas son una superfamilia de pequeñas proteínas tipo citocinas que inducen la transposición citoesquelética, la adhesión firme a células endoteliales y la migración direccional, y también pueden afectar a la proliferación y la activación celular. Las quimiocinas actúan de una manera coordinada con las proteínas de superficie celular para dirigir el direccionamiento específico de varios subconjuntos de células a sitios anatómicos específicos.

Los primeros esfuerzos de investigación por varios grupos han indicado un papel para el receptor CXCR4 de quimiocina en la metástasis y el crecimiento tumoral. Muller, et al., "Involvement of Chemokine Receptors in Breast Cancer Metastasis," *Nature*, 410:50-56 (2001) demostraron que las células de tumor de mama usan mecanismos mediados por quimiocinas, tales como los que regulan el tráfico de los leucocitos, durante el proceso de metástasis. Las células tumorales expresan un distinto patrón no aleatorio de receptores de quimiocina funcionalmente activos. La señalización a través de CXCR4 media la polimerización de actina y la formación de pseudopodia en células de cáncer de mama, e induce respuestas quimiotácticas e invasivas. Adicionalmente, los órganos que representan los sitios principales de la metástasis de cáncer de mama (tales como nódulos linfáticos, médula ósea y pulmones) son las fuentes más abundantes de ligando para el receptor CXCR4.

Usando ratones inmunodeficientes, Muller y colaboradores tuvieron éxito en reducir la metástasis de células inyectadas de cáncer de mama de humano al tratar ratones con un anticuerpo que se conoce que se une a CXCR4. Su hallazgo sugiere que se puede reducir la metástasis del cáncer de mama al tratar un paciente con un antagonista de CXCR4.

Bertolini, et al., "CXCR4 Neutralization, a Novel Therapeutic Approach for Non-Hodgkin's Lymphoma", *Cancer Research*, 62:3106-3112 (2002) demostraron una reducción del volumen tumoral, así como una supervivencia prolongada de ratones inmunodeficientes inyectados con células de linfoma humano tratadas con anticuerpos anti-CXCR4. Interpretaron su hallazgo como que el volumen tumoral se puede reducir al tratar un paciente con un antagonista de CXCR4.

Estudios más recientes sugieren que otro receptor de quimiocina, CXCR7, también puede ser una diana en el tratamiento de cáncer. CXCR7 se expresa preferiblemente en células transformadas con respecto a las células normales, con expresión detectable en varios cánceres humanos. Los estudios in vitro indican que la proliferación de células que expresan CXCR7 se puede inhibir por un antagonista de CXCR7. Los estudios in vivo en ratones indican que los antagonistas de CXCR7 pueden inhibir la formación de tumor y el crecimiento tumoral.

La importancia potencial de CXCR7 se ilustra por una interpretación alternativa de la reducción en el volumen tumoral visto por Bertolini y colegas. Esta reducción puede ser claramente el resultado de una depuración mediada por anticuerpos, y no resultado del anticuerpo anti-CXCR4 como se creyó originalmente. En una depuración mediada por anticuerpos, cualquier anticuerpo que reconociera una proteína en la superficie celular de las células de

linfoma habría tenido el mismo efecto que el atribuido al anticuerpo anti-CXCR4. Desafortunadamente, los estudios de Bertolini y colaboradores no son concluyentes con respecto a si la respuesta tumoral observada fue debida a la depuración medida por anticuerpo o la interacción con CXCR4.

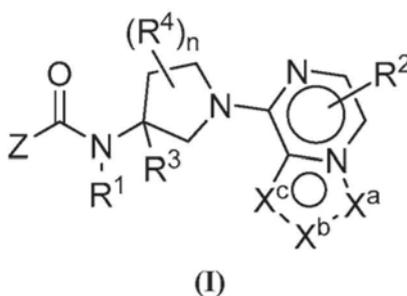
- 5 Sin embargo, ahora se conoce que las células de linfoma usadas por Bertolini y colaboradores expresan tanto CXCR4 como CXCR7. SDF-1 es el único ligando para CXCR4. SDF-1 y I-TAC unen ambos CXCR7. Usando el anticuerpo anti-SDF-1, ahora se ha mostrado que los antagonistas de CXCR7 son responsables de la reducción de la carga tumoral y del aumento de la tasa de supervivencia. Debido a que SDF-1 es el único ligando para CXCR4, se esperaría la neutralización de SDF-1 con el anticuerpo anti-SDF-1 que sería equivalente a la neutralización de CXCR4 con el anticuerpo anti-CXCR4. Sin embargo, los experimentos que usan un anticuerpo anti-SDF-1 demostraron solo una reducción parcial en la carga tumoral de un aumento de la tasa de supervivencia. Como resultado, CXCR7 es la diana probable, puesto que la actividad continua aparece debido a las interacciones del segundo ligando, I-TAC, con CXCR7.
- 10
- 15 Hasta recientemente, se desconocía la posible importancia de CXCR7 en la proliferación de células tumorales, el crecimiento tumoral y la metástasis. Ahora, la evidencia apunta a la capacidad de ciertos antagonistas de CXCR7 para prevenir el crecimiento y la propagación de cáncer, y los patrones de expresión indican una distribución tisular limitada para el receptor CXCR7 que se correlaciona con la tumorigénesis.
- 20 Además, se ha descubierto que CXCR7 puede servir como un co-receptor para ciertos virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de inmunodeficiencia simiesca (VIS), genéticamente divergentes, en particular para HIV-2-ROD, un aislado X4-tropical (Shimizu, N. et al., J. Virol., (2000) 74: 619-626; Balabanian, K., et al., J. Biol. Chem., en prensa; publicado el 17 de agosto de 2005 como Manuscrito M508234200).
- 25 Aún adicionalmente, SDF-1, se ha descrito que tiene un papel en la movilización de las células progenitoras hematopoyéticas y las células madre, y en particular de aquellas que tienen el receptor CXCR4, de tejidos hematopoyéticos específicos que incluyen médula ósea (Hattori, K., et al., Blood, (2000) 97:3354-3360; documento WO 2005/000333, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia). Estudios más recientes sugieren que el receptor CXCR7 también puede desempeñar una parte en los procesos de movilización de células madre. Los documentos US2010/0150831, US2007/0275965, y US2007/0167443 desvelan compuestos heterocíclicos útiles como moduladores de CXCR7.
- 30

En vista de lo anterior, es evidente que los compuestos que con capaces de unirse de manera específica a los receptores CXCR7 pueden ser útiles para tratar enfermedades y otras afecciones biológicas que puedan beneficiarse de estas interacciones. La presente invención proporciona estos compuestos junto con composiciones farmacéuticas y métodos relacionados para el tratamiento.

35

Breve resumen de la invención

- 40 La presente invención proporciona, en un aspecto, compuestos que tienen la fórmula I,



- 45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, hidratos o N-óxidos de los mismos. Los diversos grupos (por ejemplo, R¹, R², R³, R⁴, Z, X^a, X^b, X^c y el subíndice n) se describen en la Descripción detallada de la invención.

Los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles para unirse a CXCR7, y el tratamiento de enfermedades que son dependientes, al menos en parte, de la actividad de CXCR7. Por consiguiente, la presente invención proporciona en aspectos adicionales, composiciones que contienen uno o más de los compuestos indicados anteriormente en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso en métodos para tratar diversas enfermedades, analizadas adicionalmente en el presente documento, que comprenden administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula anterior durante un periodo de tiempo suficiente para tratar la enfermedad.

55

En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso en métodos de diagnóstico de una enfermedad en un individuo. En estos métodos, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran en forma marcada a un sujeto, seguido de imagen de diagnóstico para determinar la presencia o ausencia de CXCR7. En un aspecto relacionado, un método para diagnosticar una enfermedad se realiza poniendo en contacto una muestra de tejido o sangre con un compuesto marcado como se proporciona en el presente documento y determinando la presencia, ausencia, o cantidad de CXCR7 en la muestra.

En algunas realizaciones, se administra una cantidad de un agente quimioterapéutico o radiación al sujeto antes de, posteriormente a, o junto con los compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones, la cantidad es subterapéutica cuando se administra solo el agente quimioterapéutico o la radiación.

Breve descripción de los dibujos

No aplicable

Descripción detallada de la invención

I. Abreviaturas y definiciones

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir C₁₋₈ significa de uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. El término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces. De forma similar, el término "alquino" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos de dichos grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butenilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos en el anillo (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆) y que están totalmente saturados o que no tienen más de un doble enlace entre los vértices del anillo. "Cicloalquilo" también se refiere a anillos de hidrocarburos policíclicos y bicíclicos tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc. El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene al menos un doble enlace entre los vértices del anillo. Los ejemplos de cicloalqueno son ciclopropeno y ciclohexeno. El término "espirocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que un único vértice del anillo está unido a dos porciones diferentes de hidrógeno distintas de la molécula. Un sustituyente espirocicloalquilo es uno en el cual se unen dos átomos de carbono de una cadena alquilo (típicamente los extremos de la cadena alquilo) al mismo átomo de carbono en el resto de la molécula. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. El heterocicloalquilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o policíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-óxido de tiomorfolina, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina, y similares. Un grupo heterocicloalquilo puede unirse al resto de la molécula a través de un anillo de carbono o un heteroátomo.

El término "alquileo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente procedente de un alcano, como se ilustra en -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferentes aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que generalmente tiene cuatro o menos átomos de carbono. De forma similar, "alqueno inferior" y "alquino inferior" se refiere a las formas insaturadas del "alquileo" que tiene dobles o triples enlaces, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, una línea ondulada, "~~~~", que cruza un enlace sencillo, doble o triple en cualquier estructura química representada en el presente documento, representa el punto de unión del enlace sencillo, doble, o triple al resto de la molécula.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente. Adicionalmente, para grupos dialquilamino, las porciones alquilo pueden ser iguales o diferentes y también se pueden combinar para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno al que está unido cada uno. Por consiguiente, un grupo representado como -NR^aR^b pretende incluir piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino y similares.

Los términos "halo" o "halógeno," por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Adicionalmente, los términos tales como "haloalquilo,"

pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C₁₋₄" pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

5 El término "arilo" significa, a menos que se indique otra cosa, un grupo hidrocarburo poliinsaturado, típicamente aromático, que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están fusionados entre sí o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo se puede unir al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan entre el grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

20 El término "arilalquilo" está destinado a incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, y similares). De forma similar, el término "heteroaril-alquilo" está destinado a incluir aquellos radicales en los que un grupo heteroarilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, piridilmetilo, tiazoliletilo, y similares).

25 Los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "arilo" y "heteroarilo"), en algunas realizaciones, incluirán formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferentes para cada tipo de radical se proporcionan a continuación.

30 Los sustituyentes para los radicales alquilo (que incluyen los grupos con frecuencia denominados alquileo, alqueno, alquino y cicloalquilo) pueden ser una diversidad de grupos seleccionados entre: -halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR''S(O)₂R'', -CN y -NO₂ en un número que oscila entre cero y (2 m'+1), en los que m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sin sustituir, arilo sin sustituir, arilo sustituido por 1-3 halógenos, alquilo C₁₋₈ sin sustituir, grupos alcoxi C₁₋₈ o tioalcoxi C₁₋₈, o grupos aril-alquilo C₁₋₄ sin sustituir. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

40 De forma similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y generalmente se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR''S(O)₂R'', -N₃, perfluoroalcoxi (C₁-C₄), y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático; y donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo y heteroarilo sin sustituir, (aril sin sustituir)-alquilo C₁₋₄, y ariloxi-alquilo C₁₋₄ sin sustituir. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes arilo anteriores unidos a un átomo del anillo mediante una correa de alquileo de 1-4 átomos de carbono.

50 Dos de los sustituyentes de los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Como alternativa, dos de los sustituyentes de los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en la que A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes de los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, en la que s y t son independientemente números enteros de entre 0 y 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

60 Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

65 Como se usa en el presente documento, el término "células progenitoras" y "células madre" se usan indistintamente. "Células progenitoras" y "células madre" se refieren a células que, en respuesta a ciertos estímulos, pueden formar linajes celulares diferenciados, incluyendo, pero sin limitación, células hematopoyéticas, mesenquimales, epiteliales, neuronales, renales o mieloides. La presencia de células progenitoras/madre se puede valorar por la capacidad de

las células en una muestra para formar unidades formadoras de colonias de diversos tipos, incluyendo, por ejemplo, UFC-GM (unidades formadoras de colonias, granulocitos-macrófagos); UFC-GEMM (unidades formadoras de colonias, multipotenciales); BFU-E (unidades formadoras de estallido, eritroide); HPP-CFC (células formadoras de colonias potenciales altamente proliferativas); u otros tipos de colonias diferenciadas que se pueden obtener en cultivos usando protocolos conocidos. Las células madre/progenitoras hematopoyéticas con frecuencia son positivas para CD34. Algunas células madre no contienen este marcador, sin embargo. Estas células CD34+ se pueden ensayar usando clasificación celular activada por fluorescencia (FACS) y, por lo tanto, se puede valorar su presencia en una muestra usando esta técnica. Como alternativa, dichas células se pueden ensayar por FACS para determinar la presencia del receptor c-kit (CD117), la ausencia de marcadores específicos de linaje (por ejemplo, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, NK1.1, B220, TER-119, y Gr-1 en ratones y CD3, CD14, CD16, CD19, CD20 y CD56 en seres humanos).

El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales procedentes de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferroso, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales procedentes de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, que incluyen aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las procedentes de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídricos, bromhídrico, nítrico, carbónicos, monohidrogenocarbónicos, fosfórico, monohidrogenofosfóricos, dihidrogenofosfóricos, sulfúrico, monohidrogenosulfúricos, yodhídricos o fosforosos y similares, así como las sales procedentes de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucorónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácidos.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el precursor de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás, las sales son equivalentes a la forma precursora del compuesto para los fines de la presente invención.

Además de las formas de sal, se divulgan compuestos de fórmula (I) que están en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuado.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están destinadas a incluirse dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención.

Determinados compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, los regioisómeros y los isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) están todos destinados a estar incluidos dentro del alcance de la presente invención. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención están presentes en una forma enantioméricamente enriquecida, en la que la cantidad de exceso enantiomérico para un enantiómero particular se calcula por métodos conocidos. La preparación de formas enantioméricamente enriquecidas también se conoce bien en la técnica y se puede lograr usando, por ejemplo, resolución quiral mediante cromatografía o a través de la formación de sales quirales. Adicionalmente, la presente invención contempla diferentes confórmeros, así como

rotámeros distintos. Los confórmeros son isómeros conformacionales que pueden diferir en rotaciones de uno o más enlaces σ . Los rotámeros son confórmeros que difieren en la rotación de un solo enlace σ . Aún adicionalmente, los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones innaturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención están presentes en forma isotópicamente enriquecida. Las proporciones no naturales de un isótopo se pueden definir por oscilar entre la cantidad que se encuentra en la naturaleza y una cantidad que consiste en el 100 % del átomo en cuestión. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporar isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C), o isótopos no radioactivos, tales como deuterio (^2H) o carbono-13 (^{13}C). Dichas variaciones isotópicas pueden proporcionar utilidades adicionales a las descritas en otros lugares de esta solicitud. Por ejemplo, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden encontrar una utilidad adicional, incluyendo aunque sin limitación, como reactivos de diagnóstico y/o de formación de imágenes, o como agentes terapéuticos citotóxicos/radiotóxicos. Adicionalmente, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden tener características farmacocinéticas y farmacodinámicas alteradas que pueden contribuir a potenciar la seguridad, la tolerabilidad o la eficacia durante el tratamiento. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

"CXCR7" también denominado como "RDC1" o "CCXCKR2" se refiere a un presunto receptor acoplado a proteína G (GPCR) de siete dominios transmembrana. El ortólogo de perro de CXCR7 se identificó originalmente en 1991. Véase, Libert et al. Science 244:569-572 (1989). La secuencia de perro se describe en Libert et al., Nuc. Acids Res. 18(7):1917 (1990). La secuencia de ratón se describe en, por ejemplo, Heesen et al., Immunogenetics 47:364-370 (1998). La secuencia humana se describe en, por ejemplo, Sreedharan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:4986-4990 (1991), que describieron erróneamente la proteína como un receptor del péptido intestinal vasoactivo. "CXCR7" incluye secuencias que son sustancialmente similares a o variantes conservadoramente modificadas de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO:9, o SEQ ID NO:10.

II. General

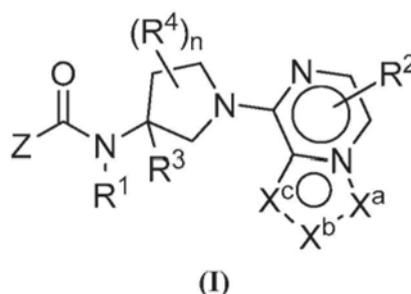
Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la unión de ligandos al receptor CXCR7 y son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo el cáncer, particularmente cánceres de tumores sólidos y linfomas. Más recientemente, la inhibición de la unión de ligando a CXCR7 se señaló que reduce la gravedad de la artritis reumatoide en un modelo animal.

Los expertos en la técnica entenderán que los agentes que modulan la actividad de CCX-CKR2 (actividad de CXCR7) se pueden combinar en regímenes de tratamiento con otros agentes anti-angiogénesis y/o con agentes quimioterapéuticos o radiación y/u otros agentes anti-artritis. En algunos casos, la cantidad de agente quimioterapéutico o radiación es una cantidad que será subterapéutica si se proporciona sin combinación con un agente anti-angiogénico. Los expertos en la técnica apreciarán que las "combinaciones" pueden implicar combinaciones en tratamientos (es decir, pueden administrarse dos o más fármacos en forma de una mezcla o al menos de manera concurrente o al menos, introducirse en un sujeto en distintos momentos pero de tal forma que ambos se encuentran en el torrente sanguíneo de un sujeto al mismo tiempo). Adicionalmente, las composiciones de la presente invención pueden administrarse antes de o después de una segunda pauta posológica, por ejemplo, antes de o después de una dosis de quimioterapia o de radiación.

III. Realizaciones de la invención

A. Compuestos

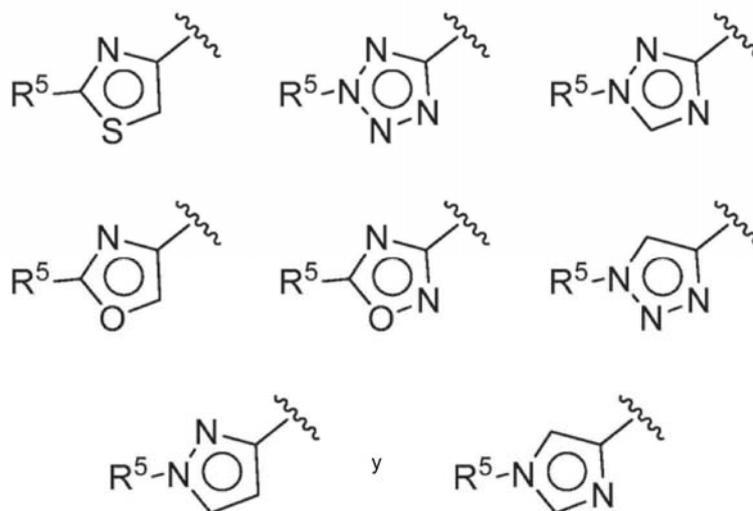
La presente invención proporciona, en un aspecto, compuestos que tienen la fórmula I,



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, hidratos, N-óxidos, versiones isotópicamente enriquecidas o enantioméricamente enriquecidas y rotámeros de los mismos. En la fórmula I, cada uno de los vértices del anillo X^a , X^b y X^c se selecciona independientemente de N, NH, $N(R^2)$, CH y $C(R^2)$. Adicionalmente, el subíndice n es 0, 1 o 2.

La letra Z representa un grupo seleccionado de:

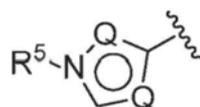
- (i) arilo y heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado, en donde el grupo heteroarilo tiene de 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S; y donde dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes R⁵;
- (ii) anillo monocíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalcano, y heterocicloalcano, en donde los anillos de heterocicloalcano tienen de 1-3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de N, O y S; y donde cada uno de dichos anillos Z monocíclicos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes R⁵.
- R¹ es un miembro seleccionado de H y alquilo C₁₋₈, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con halógeno, -NR^aR^b, -OR^a, -CO₂R^a, y -CONR^aR^b.
- Cada R² se selecciona independientemente de H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -X-CO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b y -X-CONR^aR^b.
- R³ se selecciona de H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -CO₂R^a, -X-CO₂R^a, -CONR^aR^b y -X-CONR^aR^b.
- Cada R⁴, cuando está presente, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -X-CO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b y -X-CONR^aR^b.
- Cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, CN, -X-CN, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, espirocicloalquilo C₃₋₅, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -X-CO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, -X-CONR^aR^b, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalcano de 3, 4, 5 o 6 miembros heterocíclico en donde los heteroátomos presentes como vértices del anillo de los anillos de heteroarilo y heterocíclicos se seleccionan de N, O y S, y en donde las porciones arilo, heteroarilo y heterocíclicas de R⁵ están opcionalmente sustituidas adicionalmente con 1-3 R^a.
- Cada R^a y R^b se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilalquilo C₃₋₆, amino, alquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, carboxamida, carboxi alquil C₁₋₄ éster, ácido carboxílico, y -SO₂- alquilo C₁₋₈.
- Cada X es un grupo de unión a alqueno C₁₋₄ o un grupo de unión que tiene la fórmula -(CH₂)_mO(CH₂)_p-, en la que los subíndices m y p son números enteros de 0 a 5, y m + p es de 0 a 6, en la que cualquiera de las porciones metileno de X está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos metilo. En un grupo de realizaciones, cada X se selecciona independientemente de -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂CH₂-, -OC(CH₃)₂-, -OCH₂C(CH₃)₂-, -OCH₂CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂-, -C(CH₃)₂- y -CH₂CH₂-. En otro grupo de realizaciones, cada X se selecciona de -O-, -CH₂-, -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -C(CH₃)₂- y -CH₂CH₂-.
- Se proporcionan varias realizaciones en la presente invención.
- (A) En un grupo de realizaciones, Z es heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado, que tiene 1-3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de N, O y S; y en donde dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R⁵.
- (B) En otro grupo de realizaciones, Z es heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, oxadiazol, pirimidina, pirazina, piridazina, y quinazolina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes R⁵.
- (C) En aún otro grupo de realizaciones, Z es un grupo heteroarilo de 5 miembros sustituido con un grupo R⁵ seleccionado de un anillo de arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, y opcionalmente con hasta dos grupos adicionales R⁵ que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, y CH₂CN.
- (D) En otras realizaciones, Z se selecciona de:



en donde R⁵ tiene el significado proporcionado con referencia a la fórmula I anterior.

(E) En aún otro grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula I son aquellos en los que Z es

5



en la que cada Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, CH, y C(R⁵), y R⁵ tiene el significado proporcionado con referencia a la fórmula I anterior.

10

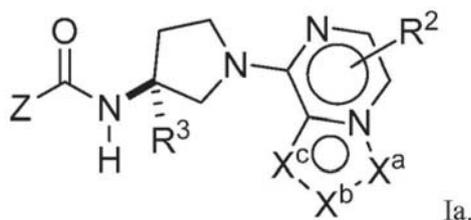
Dentro de cualquiera de las realizaciones proporcionadas en (A) a (E) o con referencia a la fórmula I, son otras realizaciones seleccionadas.

(1) En un grupo de realizaciones, n es cero.

15

(2) En otro grupo de realizaciones, R¹ es H.

En otro grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula I se representan por:

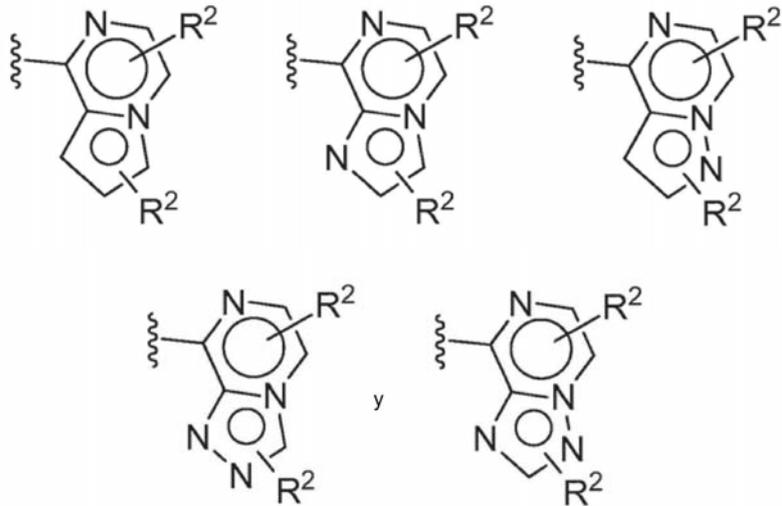


20

Las realizaciones seleccionadas de fórmula Ia, incluyen cada una de las realizaciones para Z, identificadas en (A) a (E) anteriormente,

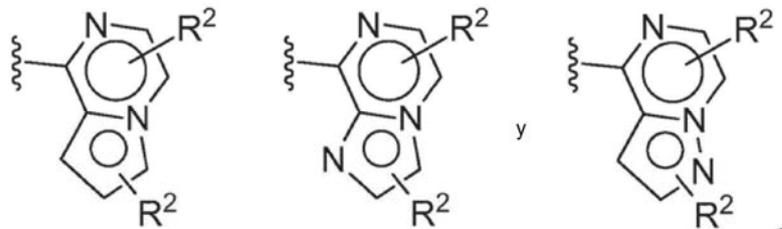
25 En un grupo específico de realizaciones de fórmula I o Ia,

(F) La porción bicíclica que tiene X^a, X^b y X^c como vértices del anillo se selecciona de:



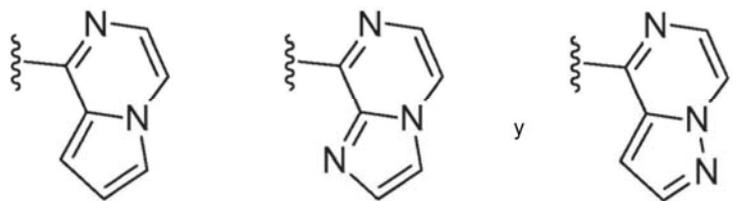
En otro grupo específico de realizaciones de fórmula la,

- 5 (G) La porción bicíclica que tiene X^a, X^b y X^c como vértices del anillo se selecciona de:



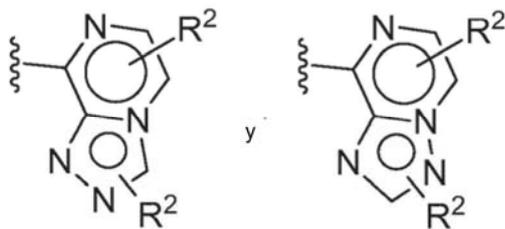
En aún otro grupo específico de realizaciones de fórmula la,

- 10 (H) La porción bicíclica que tiene X^a, X^b y X^c como vértices del anillo se selecciona de:



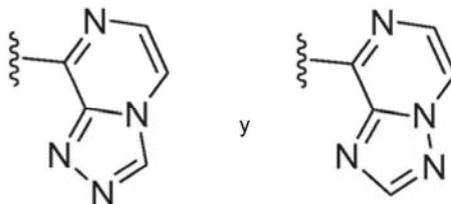
15 En un grupo específico de realizaciones de fórmula la,

- (I) La porción bicíclica que tiene X^a, X^b y X^c como vértices del anillo se selecciona de:



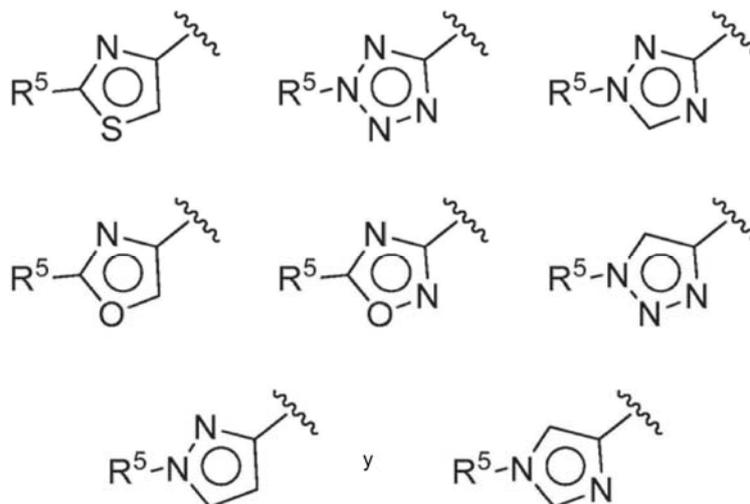
20 En otro grupo específico de realizaciones de fórmula la,

(J) La porción bicíclica que tiene X^a, X^b y X^c como vértices del anillo se selecciona de:



5 En ciertas realizaciones seleccionadas, los compuestos de fórmula Ia, y las realizaciones identificadas como (F), (G), (H), (I), y (J) son compuestos en los que Z se selecciona de las realizaciones identificadas como (A) a (E), anteriormente, particularmente aquellas en los que Z es un grupo heteroarilo de 5 miembros sustituido con un grupo R⁵ seleccionado de un anillo de arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, y opcionalmente con hasta dos grupos adicionales R⁵ que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, y CH₂CN.

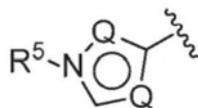
En aún otro grupo específico de realizaciones, para la fórmula I o Ia, y realizaciones identificadas como (F), (G), (H), (I), y (J), Z se selecciona del grupo que consiste en:



15

en donde R⁵ tiene el significado proporcionado con referencia a la fórmula I anterior.

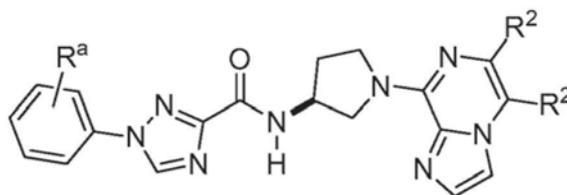
20 Todavía en otro grupo específico de realizaciones, con referencia a la fórmula I o Ia, y realizaciones identificadas como (F), (G), (H), (I), y (J), Z tiene la fórmula:



25

en la que cada Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, CH, y C(R⁵).

En un grupo específico de realizaciones, los compuestos tienen la fórmula:



30

en la que R^a y cada R² tienen los significados proporcionados con referencia a la fórmula I.

Dentro de cualquiera de las realizaciones proporcionadas en (A) a (J), así como las realizaciones que son

combinaciones (por ejemplo (A) y (F); (B) y (G); (A) y (H), y similares), son aún otras realizaciones seleccionadas:

(a) en donde el subíndice n es 0;

5 (b) en donde n es 0, y R¹ es H o metilo;

(c) en donde n es 0, y R¹ es H o metilo y R² es H o alquilo C₁₋₈ y R³ es hidrógeno;

10 (d) en donde n es 0, y cada uno de R² y R³ es hidrógeno;

(e) en donde n es 0, cada R² es hidrógeno y R³ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, -CONH₂, y -CH₂OH;

15 (f) en donde cada R² es hidrógeno.

Un experto en la técnica apreciará que las realizaciones específicas de la invención son compuestos de fórmula I o la, en la que las características del compuesto se definen adicionalmente por las combinaciones de realizaciones, incluyendo (A) + (F); (A) + (G); (A) + (H); (A) + (I); y (A) + (J); cada una de las cuales, en realizaciones seleccionadas adicionales, se combina independientemente con cada una de las realizaciones seleccionadas (a) a (f). De forma similar, los compuestos seleccionados de fórmula I o la, son aquellos en los que las características del compuesto se definen adicionalmente por las combinaciones de realizaciones, incluyendo (B) + (F); (B) + (G); (B) + (H); (B) + (I); y (B) + (J); cada una de las cuales, en realizaciones seleccionadas adicionales, se combina independientemente con cada una de las realizaciones seleccionadas (a) a (f). Aún otros compuestos seleccionados de fórmula I o la, son aquellos en los que las características del compuesto se definen adicionalmente por las combinaciones de realizaciones, incluyendo (C) + (F); (C) + (G); (C) + (H); (C) + (I); y (C) + (J); cada una de las cuales, en realizaciones seleccionadas adicionales, se combina independientemente con cada una de las realizaciones seleccionadas (a) a (f). Otros compuestos seleccionados de fórmula I o la, son aquellos en los que las características del compuesto se definen adicionalmente por las combinaciones de realizaciones, incluyendo (D) + (F); (D) + (G); (D) + (H); (D) + (I); y (D) + (J); cada una de las cuales, en realizaciones seleccionadas adicionales, se combina independientemente con cada una de las realizaciones seleccionadas (a) a (f). Aún otros compuestos seleccionados de fórmula I o la, son aquellos en los que las características del compuesto se definen adicionalmente por las combinaciones de realizaciones, incluyendo (E) + (F); (E) + (G); (E) + (H); (E) + (I); y (E) + (J); cada una de las cuales, en realizaciones seleccionadas adicionales, se combina independientemente con cada una de las realizaciones seleccionadas (a) a (f).

35 En un grupo seleccionado de realizaciones, el compuesto se selecciona de los proporcionados en los Ejemplos a continuación, o en la Tabla 1.

40 En cada una de las realizaciones seleccionadas, los compuestos indicados pueden estar presentes en una sal farmacéuticamente aceptable o forma hidrato.

Aún adicionalmente, para aquellos compuestos mostrados anteriormente sin estereoquímica, la presente invención también se refiere a formas quirales de cada uno en los compuestos, así como formas enantioméricamente enriquecidas de los compuestos señalados. Las formas enantioméricamente enriquecidas se pueden preparar usando cromatografía quiral de acuerdo con métodos bien conocidos practicados en la técnica o, por ejemplo, por resolución quiral con una forma de sal quiral. En algunas realizaciones, el exceso enantiomérico para una forma enantioméricamente enriquecida es de al menos el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o más. En aún otras realizaciones adicionales, una forma enantioméricamente enriquecida que se proporciona es de al menos el 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, o más.

50 *Preparación de compuestos*

Se pueden preparar ciertos compuestos de la invención siguiendo la metodología como se describe en la sección de Ejemplos de este documento. Adicionalmente, también se describen las síntesis de ciertos compuestos intermedios que son útiles en la preparación de los compuestos de la invención.

B. Composiciones

60 Además de los compuestos proporcionados anteriormente, las composiciones para modular la actividad de CXCR7 en seres humanos y animales contendrá típicamente un vehículo o diluyente farmacéutico.

Se pretende que el término "composición", tal como se usa en el presente documento, abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el destinatario de la misma.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención pueden presentarse en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia y suministro de fármacos. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que forma uno o más ingredientes opcionales. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el principio activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o con ambos y después, en caso necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo objeto se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso patológico o la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsiones, tal como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2002-0012680, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parches bucales, geles orales, gomas de mascar, comprimidos masticables, polvos efervescentes y comprimidos efervescentes. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el principio activo en una premezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato cálcico, carbonato sódico, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos, entéricamente o de otro modo, mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta forma una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material con tiempo de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante técnicas descritas en las Patentes de Estados Unidos n.º 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos osmóticos terapéuticos para una liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Adicionalmente, pueden prepararse emulsiones con un ingrediente no miscible en agua, tal como aceites y estabilizarse con tensioactivos, tales como mono-diglicéridos, ésteres de PEG y similares.

Las suspensiones acuosas contienen los principios activos en premezcla con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Para proporcionar una preparación oral sabrosa, se pueden añadir agentes edulcorantes como los que se han definido anteriormente, así como agentes saporíferos. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de araquis, por ejemplo, parafina

líquida o las mezclas de esta. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxi-etileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saporíferos.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un agente conservante y agentes saporíferos y colorantes. Las soluciones orales pueden prepararse en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una solución oleaginosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butano diol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

También pueden administrarse los compuestos de la presente invención en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas convencionales pero líquido a la temperatura del recto y por lo tanto, se derretirán en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, los compuestos pueden administrarse por suministro ocular mediante soluciones o pomadas. Aún adicionalmente, puede lograrse el suministro transdérmico de los compuestos objeto mediante parches iontoforéticos y similares. Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Como se usa en el presente documento, se pretende que la aplicación tópica también incluya el uso de enjuagues bucales y gargarismos.

Los compuestos de esta invención también pueden acoplarse a un vehículo que es un polímero adecuado como vehículos farmacológicos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos de la invención pueden acoplarse a un vehículo que es una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos. Puede formarse polímeros y matrices poliméricas semipermeables en artículos conformados, tales como válvulas, endoprótesis vasculares, tubos, prótesis y similares.

C. Métodos de uso

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los compuestos y composiciones de la presente invención se considera que proporcionan un efecto terapéutico al inhibir la unión de SDF-1 y/o I-TAC al receptor CXCR7. Por lo tanto, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos en un mamífero en el que la inhibición de la unión de SDF-1 y/o I-TAC al receptor CXCR7 proporcionará un efecto terapéutico.

También se divulga un método preferido para inhibir la unión de las quimiocinas SDF-1 y/o I-TAC a un receptor CXCR7 que incluye poner en contacto uno o más de los compuestos mencionados anteriormente con una célula que expresa el receptor CXCR7 durante un tiempo suficiente para inhibir la unión de estas quimiocinas al receptor CXCR7.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la invención se administran a un sujeto que tiene cáncer. En algunos casos, se administran moduladores de CXCR7 para tratar cáncer, por ejemplo, carcinomas, gliomas, mesoteliomas, melanomas, linfomas, leucemias (incluyendo leucemias linfocíticas agudas), adenocarcinomas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, glioblastoma, leucemia, linfoma, cáncer de próstata, y linfoma de Burkitt, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer microcítico de pulmón, cáncer del esófago, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer hepatobiliar, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del intestino delgado, cáncer rectal, cáncer de riñón, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de la uretra, cáncer testicular, cáncer de cuello uterino, cáncer de vagina, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer suprarenal, cáncer endocrino pancreático, cáncer carcinoide, cáncer de hueso, cáncer de piel, retinoblastomas, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (véase, CANCER:PRINCIPLES AND PRACTICE (DeVita, V.T. et al. eds 1997) para cánceres adicionales); así como disfunción cerebral y neuronal, tal como enfermedad de Alzheimer,

esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes; trastornos hipertensivos tal como hipertensión arterial pulmonar; disfunción del riñón, disfunción renal; artritis reumatoide; rechazo de aloinjerto; aterosclerosis y niveles elevados de colesterol); asma; glomerulonefritis; dermatitis de contacto; enfermedad inflamatoria del intestino; colitis; psoriasis; lesión por reperfusión; así como otros trastornos y enfermedades descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto no tiene sarcoma de Kaposi, enfermedad multicéntrica de Castleman o linfoma de efusión primario asociado a SIDA.

La presente invención también incluye disminuir la angiogénesis en cualquier sujeto que lo necesite administrando los compuestos y composiciones de la invención. Por ejemplo, la disminución de la actividad de CXCR7 al poner en contacto CXCR7 con un compuesto de la invención, disminuyendo de este modo la angiogénesis, es útil para inhibir la formación, crecimiento y/o metástasis de tumores, especialmente tumores sólidos. La descripción de las realizaciones que se refieren a CXCR7 modulado y angiogénesis se describe en, por ejemplo, la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 11/050.345.

Otros trastornos que implican la angiogénesis no deseada o problemática incluyen artritis reumatoide; psoriasis; enfermedades angiogénicas oculares, por ejemplo, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, rubeosis; síndrome de Osler-Webber; angiogénesis de miocardio; neovascularización de la placa; telangiectasia; articulaciones hemofílicas; angiofibroma; enfermedad de estimulación excesiva o anormal de células endoteliales, incluyendo adhesiones intestinales, enfermedad de Crohn, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema, y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, aterosclerosis, esclerodermia, granulación de herida y cicatrices hipertróficas, es decir, queloides, y enfermedades que tienen angiogénesis como una consecuencia patológica tal como enfermedad de arañazo de gato y úlceras (*Helicobacter pylori*), también se pueden tratar con los anticuerpos de la invención. Se pueden usar inhibidores angiogénicos para prevenir o inhibir adhesiones, especialmente adhesiones intra-peritoneales o pélvicas tal como aquellas que se dan después de cirugía abierta o laproscópica, y contracciones del vago. Otras afecciones que se deben tratar de manera beneficiosa usando los inhibidores de la angiogénesis incluyen prevención de cicatrices después del trasplante, cirrosis del hígado, fibrosis pulmonar después del síndrome de dificultad respiratoria aguda u otra fibrosis pulmonar del recién nacido, implante de prótesis temporales, y adhesiones después de cirugía entre cerebro y la duramadre. También se pueden tratar la endometriosis, poliposis, hipertrofia cardíaca, así como obesidad, mediante la inhibición de la angiogénesis. Estos trastornos pueden implicar aumentar en el tamaño o crecimiento de otros tipos de tejido normal, tal como fibroides uterinos, hipertrofia prostática y amiloidosis. Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar de manera profiláctica o terapéutica para cualquiera de los trastornos o enfermedades que se describen en el presente documento.

La disminución de la actividad de CXCR7 con los compuestos y composiciones de la presente invención también se puede usar en la prevención de la neovascularización para tratar de manera eficaz un huésped de trastorno. Por lo tanto, por ejemplo, se puede usar la disminución de la angiogénesis como parte de un tratamiento para trastornos de los vasos sanguíneos (por ejemplo, hemangiomas y proliferación capilar dentro de placas ateroscleróticas), enfermedades musculares (por ejemplo, angiogénesis miocárdica, infarto de miocardio o angiogénesis dentro de músculos lisos), articulaciones (por ejemplo, artritis, articulaciones hemofílicas, etc.), y otros trastornos asociados con la angiogénesis. La promoción de la angiogénesis también puede ayudar a acelerar diversos procesos fisiológicos y el tratamiento de enfermedades que requieren vascularización aumentada tal como la cicatrización de heridas, fracturas, y quemaduras, enfermedades inflamatorias, corazón isquémico, y enfermedades vasculares periféricas. Los compuestos de la presente invención también pueden proporcionar beneficio en afecciones en las que se restringe el flujo sanguíneo normal, tal como hipertensión pulmonar.

Los compuestos y composiciones de la presente invención también se pueden usar para mejorar la cicatrización de heridas. Sin pretender limitar la invención a un mecanismo particular de acción, puede ser que el antagonismo de CXCR7 permita que los ligandos endógenos se unan en cambio a receptores de menor afinidad, activando de este modo la cicatrización mejorada de heridas. Por ejemplo, SDF-1 se une tanto a CXCR7 como a CXCR4, pero se une a CXCR4 con una menor afinidad. De forma similar, I-TAC se une a CXCR3 con una menor afinidad de la que I-TAC se une a CXCR7. Al impedir la unión de estos ligandos a CXCR7, los antagonistas de CXCR7 pueden permitir que los ligandos se unan a los otros receptores, mejorando de este modo la cicatrización de heridas. Por lo tanto, el antagonismo de CXCR7 para mejorar la cicatrización de heridas se puede mediar por un mecanismo diferente que mejora la cicatrización de heridas al estimular la actividad de CXCR7 con un agonista.

Además de tratar los trastornos y síntomas asociados con la neovascularización, se puede usar la inhibición de la angiogénesis para modular o prevenir la aparición de afecciones fisiológicas normales asociadas con la neovascularización. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos y composiciones se pueden usar como un control de la natalidad. De acuerdo con la presente invención, la disminución de la actividad de CXCR7 dentro de los ovarios o el endometrio puede atenuar la neovascularización asociada con la ovulación, implantación de un embrión, formación de placenta, etc.

Los inhibidores de la angiogénesis aún tienen otros usos terapéuticos. Por ejemplo, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar para lo siguiente:

(a) Ablación del tejido adiposo y tratamiento de la obesidad. Véase, *por ejemplo*, Kolonin et al., *Nature Medicine* 10(6):625-632 (2004);

(b) El tratamiento de la preeclampsia. Véase, *por ejemplo*, Levine et al., *N. Engl. J. Med.* 350(7): 672-683 (2004); Maynard, et al., *J. Clin. Invest.* 111(5): 649-658 (2003); y

5 (c) El tratamiento de una enfermedad cardiovascular. Véase, *por ejemplo*, March, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 287:H458-H463 (2004); Rehman et al., *Circulation* 109: 1292-1298 (2004).

Métodos para tratar el cáncer

10 Más específicamente, la presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso en un método para tratar el cáncer. Un método preferido para tratar cáncer, incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos mencionados previamente (o sales de los mismos) a un paciente con cáncer durante un tiempo suficiente para tratar el cáncer.

15 Para el tratamiento, las composiciones de la presente invención se pueden administrar por administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), mediante aerosol para inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica, y se pueden formular, en solitario o conjuntamente, en formulaciones de dosis unitarias adecuadas que contienen portadores farmacéuticamente aceptables, adyuvantes, y vehículos apropiados no tóxicos convencionales apropiados para cada
20 ruta de administración.

En algunas realizaciones, los moduladores de CXCR7 de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos apropiados, incluyendo, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, radiación, etc. Se entiende que esa administración puede ser antes de, posterior a, o al unísono con el segundo
25 agente terapéutico, de tal forma que los efectos terapéuticos del segundo agente se mejoren en comparación con la administración del segundo agente en la ausencia del modulador de CXCR7. La selección de los agentes apropiados para su uso en la terapia de combinación se puede hacer por un experto en la técnica, de acuerdo con principios farmacéuticos convencionales. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar de manera sinérgica para realizar el tratamiento o prevención de los diversos trastornos tales como, por ejemplo, cáncer, heridas,
30 disfunción del riñón, disfunción de cerebro o disfunción neuronal. Usando esta estrategia, se puede ser capaz de lograr eficiencia terapéutica con menores dosis de cada agente, reduciendo así el potencial de efectos secundarios adversos.

Además de primates, tales como seres humanos, se pueden tratar una diversidad de otros mamíferos de acuerdo
35 con el método de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos que incluyen, pero sin limitación, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, de óvidos, équidos, caninos, felinos, de roedor o murinas. Sin embargo, el método también se puede poner en práctica en otras especies, tales como especies de aves (por ejemplo, pollos).

40 Los ensayos *in vivo* normales que demuestran que las composiciones de la presente invención son útiles para tratar cáncer incluyen los descritos en Bertolini, F., et al., *Endostatin, an antiangiogenic drug, induces tumor stabilization after chemotherapy or anti-CD20 therapy in a NOD/SCID mouse model of human high-grade non-Hodgkin lymphoma*. *Blood*, n.º 1, Vol. 96, págs. 282-87 (1 de julio de 2000); Pengnian, L., *Antiangiogenic gene therapy targeting the endothelium-specific receptor tyrosine kinase Tie2*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 95, págs. 8829-34
45 (julio de 1998); y Pulaski, B. *Cooperativity of Staphylococcal aureus Enterotoxin B Superantigen, Major Histocompatibility Complex Class II, and CD80 for Immunotherapy of Advanced Spontaneous Metastases in a Clinically Relevant Postoperative Mouse Breast Cancer Model*. *Cancer Research*, Vol. 60, págs. 2710-15 (15 de mayo de 2000).

50 Para tratar o prevenir afecciones que requieren la modulación de receptores de quimiocinas, un nivel de dosificación adecuado será generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que pueden administrarse en una sola o en múltiples dosis. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg al día; más preferiblemente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 25
55 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg al día o de aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg al día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste
60 sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de la dosificación específicos para cualquier
65 paciente particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, características hereditarias, estado de salud general, sexo y dieta del sujeto, así como el modo y el

tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la afección concreta para el sujeto que se somete a terapia.

5 Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades relacionadas para impedir y tratar cáncer y enfermedades y afecciones asociadas con la señalización de CXCR7. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera contemporánea o secuencial con un compuesto o una composición de la presente invención. Cuando se usa un compuesto o una composición de la presente invención de manera contemporánea con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto o la composición de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos o agentes terapéuticos diferentes, además de un compuesto o una composición de la presente invención. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto o una composición de la presente invención, ya se administren de manera separada o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero sin limitación: cisplatino, paclitaxel, metotrexato, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, carmustina, carboplatino, vincristina, vinblastina, tiotepa, lomustina, semustina, 5-fluorouracilo y citarabina. La relación en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos. Por lo tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un segundo agente anticanceroso, la relación en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo agente variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos se encontrará generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

25

Métodos para tratar la inflamación

Aún adicionalmente, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para tratamiento de la inflamación, y se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades terapéuticas que pueden requerir tratamiento ya sea antes, después o simultáneamente con el tratamiento del cáncer o inflamación con los presentes compuestos. Por consiguiente, los métodos de combinación y las composiciones también son un componente de la presente invención para prevenir y tratar la afección o enfermedad de interés, tal como trastornos, afecciones y enfermedades inflamatorias o autoinmunes, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, y aquellas patologías indicadas anteriormente.

35

Por ejemplo, en el tratamiento o prevención de la inflamación o la autoinmunidad o, por ejemplo, la pérdida ósea asociada con la artritis, pueden usarse los presentes compuestos y composiciones conjuntamente con un agente antiinflamatorio o analgésico, tal como un agonista de opiáceos, un inhibidor de lipooxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipooxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucinas, tal como un inhibidor de interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo, con un compuesto, tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindaco, tenidap y similares. De forma similar, los presentes compuestos y composiciones pueden administrarse con un analgésico enumerado anteriormente; un potenciador, tal como cafeína, un antagonista de H₂ (por ejemplo, ranitidina), simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestivo, tal como fenilefrina, fenilpropranolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levodesoxi-efedrina; un antitusivo, tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante.

50

Como se ha indicado, los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos y las composiciones de la presente invención. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera contemporánea o secuencial con un compuesto o una composición de la presente invención. Cuando se usa un compuesto o una composición de la presente invención de manera contemporánea con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto o la composición de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos o agentes terapéuticos diferentes, además de un compuesto o una composición de la presente invención. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto o una composición de la presente invención, ya se administren de manera separada o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero sin limitación: (a) antagonistas de VLA-4, (b) corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prednisolona, dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, budesonida, triamcinolona, salmeterol, salmeterol, salbutamol, formeterol; (c) inmunosupresores, tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina

65

(sirolimus, Rapamune®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato de mofetilo (CellCept®); (d) antihistamínicos (antagonistas de la histamina H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metildiazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirlamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina y similares; (e) un agente anti-asmático no esteroideo (por ejemplo, terbutalina, metaproterolol, fenoterol, ospetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromolin sódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafmlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106,203), inhibidores de la síntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y toixaprofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclorfenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados de ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflámico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico y sulfasalazina) y las pirazonas (por ejemplo, apazona, benzopiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®); (h) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE IV); (i) compuestos de oro tales como ortoclon (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®) e infliximab (Remicade®), (1) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX₃CR1 y CXCR6; (m) lubricantes o emolientes, tales como vaselina y lanolina, (n) agentes keratolíticos (por ejemplo, tazaroteno), (o) derivados de la vitamina D₃, por ejemplo, calcipotrieno o calcipotriol (Dovonex®), (p) PUVA, (q) antralina (Drithrocreme®), (r) etretinato (Tegison®) e isotretinoína y (s) agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple, tales como interferón β-1β (Betaseron®), interferón β-1α (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatiramer (Copaxone®), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida (t) DMARDS tales como metotrexato, (u) otros compuestos, tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos; hidroxicloiquina; D-penicilamina; antimetabolitos, tales como azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato; inhibidores de la síntesis de ADN, tales como hidroxiurea y alteradores de los microtúbulos, tales como colchicina. La relación en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con un AINE, la relación en peso del compuesto de la presente invención al AINE variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos se encontrará generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Método para inducir la movilización de células madre/progenitoras

Aún adicionalmente, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser útiles para movilizar células madre/progenitoras y, por lo tanto, para tratar o mejorar trastornos o afecciones para las que la movilización de células madre/progenitoras es eficaz o deseable, opcionalmente usando los compuestos de la presente invención de acuerdo con los procedimientos y protocolos según se describe en el documento WO05/00033 3. Las condiciones que se pueden mejorar o beneficiar de otro modo incluyen, por ejemplo, trastornos hematopoyéticos, tal como anemia aplásica, leucemias, anemias inducidas por fármacos, y déficits hematopoyéticos por quimioterapia o terapia de radiación. Aún adicionalmente, los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar en la mejora del éxito del trasplante durante y después de los tratamientos inmunosupresores, así como al efectuar una curación más eficiente. Aun adicionalmente, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser útiles para movilizar células madre/progenitoras y, por lo tanto, para tratar o mejorar trastornos o afecciones para las que la movilización de células madre/progenitoras es eficaz o deseable, opcionalmente usando los compuestos de la presente invención de acuerdo con los procedimientos y protocolos según se describe en el documento WO05/00033 3. Las condiciones que se pueden mejorar o beneficiar de otro modo incluyen, por ejemplo, trastornos hematopoyéticos, tal como anemia aplásica, leucemias, anemias inducidas por fármacos, y déficits hematopoyéticos por quimioterapia o terapia de radiación. Aún adicionalmente, los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar en la mejora del éxito del trasplante durante y después de los tratamientos inmunosupresores, así como al efectuar una cicatrización más eficiente de heridas y tratamiento de infecciones bacterianas. Opcionalmente, después de la administración de los compuestos de la invención, y después de la movilización de células madre/progenitoras, la sangre que comprende células movilizadas se recolecta y opcionalmente, las células movilizadas se purifican y se expanden opcionalmente, y cuando se desea, se introducen de nuevo en la misma persona o en una segunda persona (por ejemplo, un donante correspondiente).

Se pueden movilizar varios tipos diferentes de células deseadas como se desee. En algunas realizaciones, se movilizan células progenitoras hematopoyéticas (HSC) después de la administración de los compuestos o composiciones de la invención, y se recolectan y se purifican opcionalmente de otros componentes sanguíneos. Opcionalmente, se induce la movilización de HSC por la administración de al menos un compuesto de la invención

junto con uno o más del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) o AMD3100 (octobromhidrato de 1,1'-[1,4-Fenilenebis(metileno)] bis [1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano] dihidrato) o sales, racematos, o isómeros de los mismos.

5 En algunas realizaciones, las células progenitoras endoteliales (EPC) se movilizan después de la administración de los compuestos o composiciones de la invención, y opcionalmente se recolectan y se purifican de otros componentes sanguíneos. Opcionalmente, se induce la movilización de EPC mediante la administración de al menos un compuesto de la invención junto con uno o más del factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF), un agonista de VEGF (incluyendo, pero sin limitación, un anticuerpo agonista de VEGF) o AMD3100 o sales, racematos, o isómeros de los mismos.

15 En algunas realizaciones, las células madre mesenquimales (MSC) o células progenitoras estromales (SPC) se movilizan después de la administración de los compuestos o composiciones de la invención, y opcionalmente se recolectan y se purifican de otros componentes sanguíneos. Opcionalmente, dicha movilización se induce por la administración de al menos un compuesto de la invención junto con uno o más de G-CSF, VEGF, un agonista de VEGF (incluyendo, pero sin limitación, un anticuerpo agonista de VEGF), AMD3100, o sales, racematos, o isómeros de los mismos.

20 Para la inmovilización de células madre o progenitoras, un nivel de dosificación adecuado será generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que pueden administrarse en una sola o en múltiples dosis. Los compuestos se pueden administrar como una dosis individual, una dosis en el tiempo, como una administración i.v., o transdérmica, o en múltiples dosis. Los compuestos de la invención también se pueden usar en protocolos de tratamiento *ex vivo* para preparar cultivos celulares que entonces se usan para reabastecer las células sanguíneas del sujeto. El tratamiento *ex vivo* se puede realizar en células autólogas recolectadas de la sangre periférica o médula ósea o de aloinjertos de donantes correspondientes.

30 Los presentes compuestos se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que inducen la activación, proliferación o movilización de células progenitoras/madre. Además de los descritos anteriormente, estos incluyen, pero sin limitación, ligando de tirosina-cinasa 3 relacionada con Fms (ligando de Flt3), interleucina-3 (IL-3), interleucina-7 (IL-7), interleucina-20 (IL-20), factor Steel (SF) y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y pueden proporcionar utilidades terapéuticas que puedan requerir o beneficiarse del tratamiento, ya sea antes, después o simultáneamente con la movilización de células madre/progenitoras. Por consiguiente, los métodos de combinación y las composiciones también son un componente de la presente invención para prevenir y tratar la afección o enfermedad de interés. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden proporcionar beneficios en afecciones en las que la desregulación de la movilización de células madre puede desempeñar un papel, tal como enfermedad cardíaca e hipertensión pulmonar.

Método para diagnosticar enfermedades y trastornos asociados con CXCR7

40 Aún adicionalmente, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el diagnóstico de enfermedades y trastornos asociados con CXCR7. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una forma marcada (por ejemplo, radiomarcada) y usarse para el diagnóstico de, por ejemplo, cáncer. Los compuestos marcados de la presente invención que se unen a CXCR7 (por ejemplo, antagonistas o agonistas) se pueden usar para determinar los niveles de CXCR7 en un sujeto mamífero. En algunas realizaciones, los moduladores de CXCR7 se administran a un sujeto que tiene cáncer. En algunos casos, se administran compuestos marcados para detectar el desarrollo de cánceres, por ejemplo, carcinomas, gliomas, mesoteliomas, melanomas, linfomas, leucemias, adenocarcinomas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, glioblastoma, leucemia, linfoma, cáncer de próstata, y linfoma de Burkitt, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer microcítico de pulmón, cáncer del esófago, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer hepatobiliar, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del intestino delgado, cáncer rectal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de la uretra, cáncer testicular, cáncer de cuello uterino, cáncer de vagina, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer suprarenal, cáncer endocrino pancreático, cáncer carcinoide, cáncer de hueso, cáncer de piel, retinoblastomas, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (véase, CANCER:PRINCIPLES AND PRACTICE (DeVita, V.T. et al. eds 1997) para cánceres adicionales); así como disfunción cerebral y neuronal, tal como enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple; disfunción del riñón, artritis reumatoide; rechazo de aloinjerto cardíaco; aterosclerosis y niveles elevados de colesterol); asma; glomerulonefritis; dermatitis de contacto; enfermedad inflamatoria del intestino; colitis; psoriasis; lesión por reperfusión; así como otros trastornos y enfermedades descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto no tiene sarcoma de Kaposi, enfermedad multicéntrica de Castleman o linfoma de efusión primario asociado a SIDA. Puesto que CXCR7 frecuentemente se expresa en células de cáncer pero no en células no cancerosas, típicamente es deseable administrar antagonistas de CXCR7 a sujetos en riesgo de tener cáncer.

65 Se puede usar una diversidad de métodos de detección y formación de imágenes para la detección de cánceres. En algunas realizaciones, están disponibles métodos directos para evaluar la biodistribución de CXCR7 en el cuerpo, tal como formación de imágenes por resonancia magnética ("MRI"), tomografía por emisión de positrones ("PET"), y

tomografía computarizada de emisión de fotones individuales ("SPECT"). Cada uno de estos métodos puede detectar la distribución de un compuesto adecuadamente marcado (en general como se une a CXCR7) dentro del cuerpo si ese compuesto contiene un átomo con las propiedades nucleares apropiadas. MRI detecta núcleos paramagnéticos; PET y SPECT detectan la emisión de partículas de la descomposición de radionúcleos.

5 Para métodos que comprenden PET, es necesario incorporar un radionúclido apropiado emisor de positrones. Son relativamente pocos los isótopos emisores de positrones que son adecuados para marcar un agente terapéutico. El isótopo de carbono, ^{11}C , se ha usado para PET, pero tiene una semivida corta de 20,5 minutos. Por consiguiente, las instalaciones para la síntesis y uso están típicamente cercanas a un ciclotrón donde se genera el material de partida precursor de ^{11}C . Otro isótopo útil, ^{18}F , tiene una semivida de 110 minutos. Esto permite tiempo suficiente para la incorporación en un trazador radiomarcado, para la purificación y para la administración en un sujeto humano o animal. Otros isótopos tienen aún semividas más cortas. ^{13}N tiene una semivida de 10 minutos y ^{15}O tiene una semivida aún más corta de 2 minutos. Las emisiones de ambos son más energéticas, sin embargo, las de ^{11}C y los estudios de PET se han realizado con estos isótopos (véase, *Clinical Positron Emission Tomography*, Mosby Year Book, 1992, K. F. Hubner, et al., Capítulo 2).

La formación de imágenes de SPECT emplea trazadores de isótopos que son emisores γ . Mientras que el intervalo de isótopos útiles es mayor que para PET, la formación de imágenes con SPECT proporciona resolución tridimensional menor. Sin embargo, en algunos casos, se usa SPECT para obtener información clínicamente significativa sobre las proporciones de unión, ubicación y depuración de los compuestos. Un isótopo útil para la formación de imágenes por SPECT es ^{123}I , un emisor γ con una semivida de 13,3 horas. Los compuestos marcados con ^{123}I se pueden enviar hasta aproximadamente 1000 millas desde el sitio de fabricación, o el propio isótopo se puede transportar para la síntesis in situ. El ochenta y cinco por ciento de las emisiones de los isótopos son fotones de 159 KeV, que se miden fácilmente por instrumentación de SPECT actualmente en uso. Otros isótopos de halógeno pueden servir para la formación de imágenes por PET o SPECT, o para el marcado convencional con trazador. Estos incluyen ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br puesto que tienen semividas útiles y características útiles de emisión.

En vista de lo anterior, la presente invención proporciona métodos para formar en imagen un tumor, órgano o tejido, comprendiendo dicho método:

- (a) administrar a un sujeto que necesita dicha formación de imágenes, una forma radiomarcada o detectable de un compuesto de la fórmula I; y
- (b) detectar dicho compuesto para determinar dónde está concentrado dicho compuesto en el sujeto.

Adicionalmente, la presente invención proporciona métodos para detectar niveles elevados de CXCR7 en una muestra, comprendiendo dicho método:

- (a) poner en contacto una muestra sospechosa de tener niveles elevados de CXCR7 con una forma radiomarcada o detectable de un compuesto de la fórmula I;
- (b) determinar un nivel de compuesto que se une a CXCR7 presente en dicha muestra para determinar el nivel de CXCR7 presentes en la muestra; y
- (c) comparar el nivel determinado en la etapa (b) con una muestra de control para determinar si están presentes en la muestra niveles elevados de CXCR7.

siempre que el método no sea un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia o un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal.

Como con los métodos de tratamiento descritos en el presente documento, la administración de los compuestos marcados puede ser por cualquiera de las rutas normalmente usadas para introducir un compuesto en contacto íntimo con el tejido que se va a evaluar y se conoce bien por los expertos en la técnica. Aunque se puede usar más de una ruta para administrar una composición particular, una ruta particular frecuentemente puede proporcionar un diagnóstico más inmediato y más eficaz que otra ruta.

55 *Terapias de combinación*

Los inhibidores de CXCR7 se pueden suministrar solos o en combinación con uno o más fármacos diferentes. Los posibles compañeros de combinación pueden incluir, por ejemplo, factores anti-angiogénicos adicionales y/o agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, agentes citotóxicos) o radiación, una vacuna contra el cáncer, un agente inmunomodulador, un agente anti-vascular, un inhibidor de transducción de señales, un agente antiproliferativo, o un inductor de la apoptosis.

IV. Ejemplos

65 Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar la invención reivindicada.

Los reactivos y disolventes usados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos). Los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Varian Mercury 400 MHz. Se proporcionan máximos significativos relativos a TMS y se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuádruplete; m, multiplete) y número de protones. Los resultados de la espectrometría de masas se presentan como la relación de masa por carga, seguida de la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis). En los ejemplos, se indica un solo valor de m/e para el ion M+H (o, según se indica, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. El análisis por espectrometría de masas de ionización por electropulverización (IEP) se realizó en un espectrómetro de masas de electropulverización Hewlett-Packard MSD usando la HP1100 HPLC para la entrega de muestras. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/ml y se infundió 1 microlitro con el disolvente de entrega en el espectrómetro de masas, que exploró de entre 100 a 1500 daltons. Todos los compuestos pudieron analizarse en el modo ESI positivo, usando acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 1 % como disolvente de entrega. Los compuestos proporcionados a continuación también pudieron analizarse en el modo IEP negativo, usando NH_4OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de entrega.

Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos y a lo largo de la descripción de la invención: ta, temperatura ambiente; HPLC, cromatografía líquida de alto rendimiento; TFA, ácido trifluoroacético; LC-MSD, cromatografía líquida/detector selectivo de masa; LC-MS, cromatografía líquida/espectrometría de masas; Pd_2dba_3 , tris(dibencilidenoacetona)dipaladio; THF, tetrahidrofurano; DMF, dimetilformamida o *N,N*-dimetilformamida; DCM, diclorometano, DMSO, dimetilsulfóxido; TLC, cromatografía de capa fina; KHMDS, hexametildisilazano potásico; ES, electronebulización; sat., saturado.

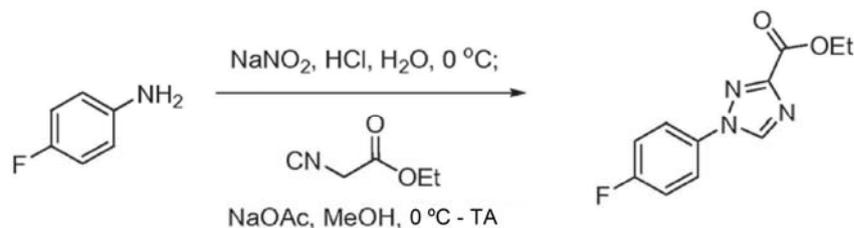
Los compuestos dentro del alcance de la presente invención se pueden sintetizar como se describe a continuación, usando una diversidad de reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Un experto en la técnica también reconocerá que pueden emplearse métodos alternativos para sintetizar los compuestos diana de la presente invención, y que los enfoques descritos en el cuerpo del presente documento no son exhaustivos, pero sí proporcionan vías prácticas y ampliamente aplicables de los compuestos de interés.

Determinadas moléculas reivindicadas en la presente patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y se reivindican todas las variantes de ese tipo de estos compuestos.

La descripción detallada de los procedimientos experimentales usados para sintetizar los compuestos clave en el presente texto conduce a moléculas que se describen mediante los datos físicos que las identifican así como mediante las representaciones estructurales asociadas a ellas.

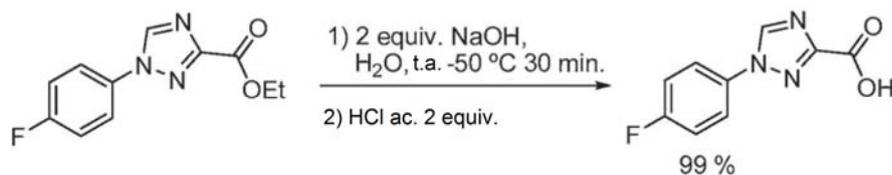
Los expertos en la técnica también reconocerán que durante los procedimientos de tratamiento convencionales de la química orgánica, se usan con frecuencia ácidos y bases. A veces se producen las sales de los compuestos originales, si poseen la acidez o basicidad intrínseca necesaria, durante los procedimientos experimentales descritos en la presente patente.

Ejemplo 1: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo



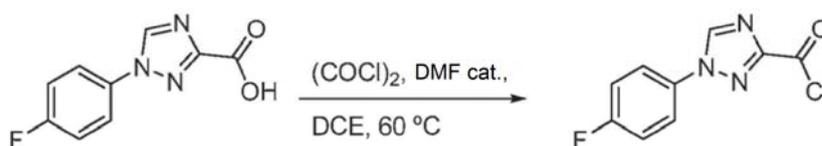
Se disolvió 4-fluoroanilina (2,8 g, 26 mmol) en HCl al 10 % y se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió cuidadosamente NaNO_2 (1,8 g, 26 mmol) disuelto en 10 ml de agua. En un matraz independiente, se añadieron NaOAc (13 g, 96 mmol) y agua (25 ml) a una solución de isocianoacetato de etilo (2,0 g, 18 mmol) en metanol (80 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C y la sal de diazonio de 4-fluoroanilina se añadió cuidadosamente durante el transcurso de 15 minutos. La agitación continuó a 0 °C durante 15 minutos más, después de lo cual el matraz se retiró del baño de hielo y la agitación continuó durante 2 horas más. Después, la mezcla de reacción se añadió a 500 ml de agua y el precipitado de color pardo resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener 3,8 g del éster deseado (rendimiento del 90 %).

Ejemplo 2: Síntesis de ácido 1-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico



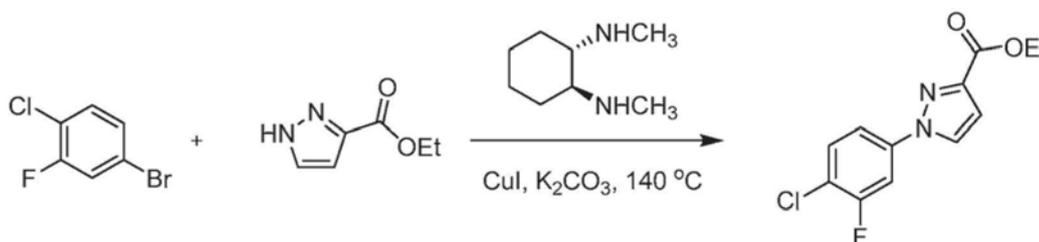
Se suspendieron 1,84 g de 1-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (7,83 mmol) en una solución de 0,63 g de hidróxido sódico (2 equiv.) en 110 ml de agua. La mezcla se agitó vigorosamente y se llevó lentamente hasta 50 °C, después de lo cual todos los sólidos se habían disueltos. La solución se enfrió a t.a. y se diluyó con agua hasta un volumen total de 400 ml. Se añadieron 1,31 ml de HCl concentrado (2 equiv.) mientras la mezcla se agitó vigorosamente. La agitación continuó durante 15 minutos, dejando que todos los sólidos se dispersaran uniformemente. Los sólidos de color blanco se retiraron por filtración y se lavaron a fondo en el embudo con 15 ml de agua y después se secaron en una estufa de vacío a 50 °C para obtener 1,6 g del producto de ácido en forma de un polvo de color blanco (rendimiento del 99 %).

Ejemplo 3: Síntesis de cloruro de 1-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-acetilo



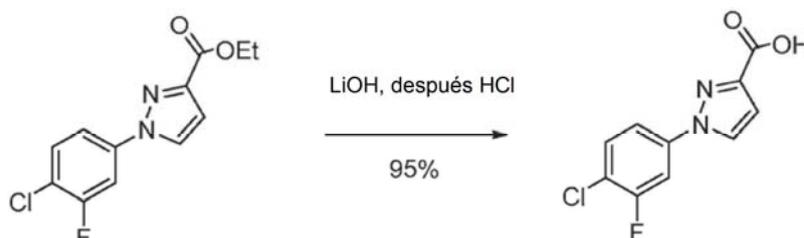
Se suspendieron 1,71 g (8,24 mmol) de ácido 1-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico en 15 ml de 1,2-dicloroetano y después se añadieron gota a gota 1,24 ml (12,4 mmol) de cloruro de oxalilo a t.a., seguido de 1,6 µl (0,021 mmol) de DMF. La mezcla se agitó a t.a. y después se llevó lentamente hasta 60 °C. Se añadió una porción más de 1,6 µl de DMF, dando como resultado la disolución completa del material después de 5 minutos. La solución se concentró al vacío para obtener 1,86 g del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (rendimiento del 100 %). El producto se usó en etapas posteriores sin purificación.

Ejemplo 4: Síntesis de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo



Un matraz de 50 ml se cargó con 3,00 g de bromuro de 4-cloro-3-fluorobenceno (15 mmol), 1,40 g de 1-*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (10 mmol), 400 mg de CuI (2,0 mmol), 4,5 g de K₂CO₃ (3,3 mmol) y 0,9 ml de *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexildiamina (2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con 200 ml de EtOAc y después se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0 - 25 % en hexanos) para obtener el producto deseado (1,2 g, 50 %).

Ejemplo 5: Síntesis de ácido 1-(4-cloro-3-fluorofenil)pirazol-3-carboxílico

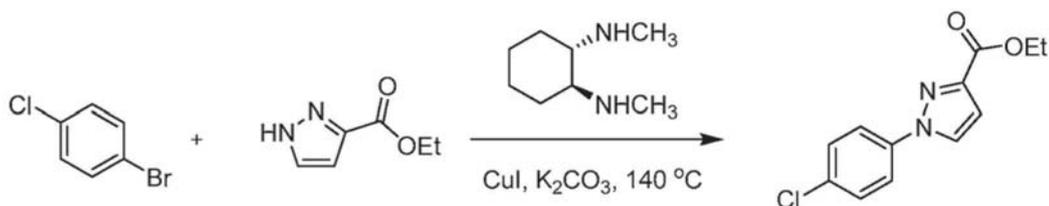


A una solución de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo (268 mg, 1 mmol) en THF se le añadieron 3,0

ml de 1,0 M de LiOH (3,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, momento en el que se añadió HCl 1,0 M para ajustar el pH a 1,0. Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml) seguido de secado sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color blanco (230 mg, 96 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

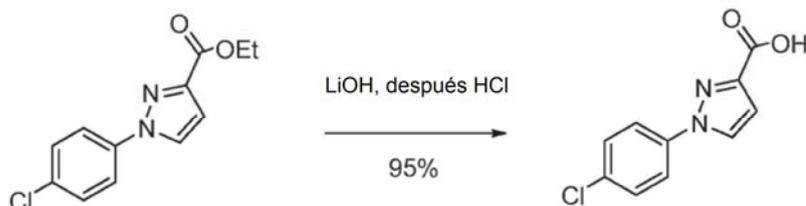
Ejemplo 6: Síntesis de 1-(4-clorofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo



- 10 Un matraz de 50 ml se cargó con 2,87 g de bromuro de 4-clorobenceno (15 mmol), 1,40 g de 1-*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (10 mmol), 400 mg de CuI (2,0 mmol), 4,5 g de K₂CO₃ (3,3 mmol) y 0,9 ml de *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexildiamina (2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con 200 ml de EtOAc y después se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0 - 25 % en hexanos) para obtener el producto deseado (1,25 g, 50 %).

15

Ejemplo 7: Síntesis de ácido 1-(4-clorofenil)pirazol-3-carboxílico

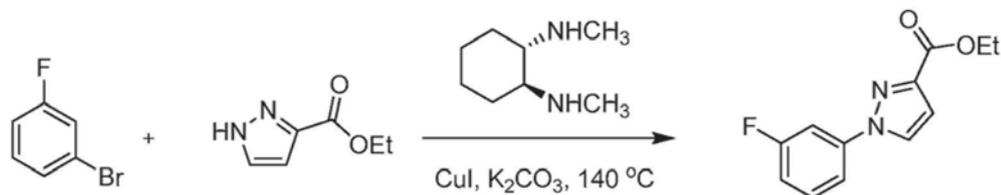


20

A una solución de 1-(4-clorofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo (250 mg, 1 mmol) en THF se le añadieron 3,0 ml de 1,0 M de LiOH (3,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h momento en el que se añadió HCl 1,0 M para ajustar el pH a 1,0. Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color blanco (213 mg, 96 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Ejemplo 8: Síntesis de 1-(3-fluorofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo

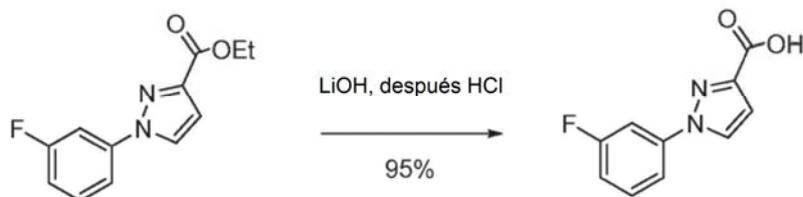


30

Un matraz de 50 ml se cargó con 2,62 g de bromuro de 3-fluorobenceno (15 mmol), 1,40 g de 1-*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (10 mmol), 400 mg de CuI (2,0 mmol), 4,5 g de K₂CO₃ (3,3 mmol) y 0,9 ml de *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexildiamina (2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con 200 ml de EtOAc y después se lavó con agua (2 x 50 ml), y salmuera (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0 - 25 % en hexanos) para dar el producto deseado (1,17 g, 50 %).

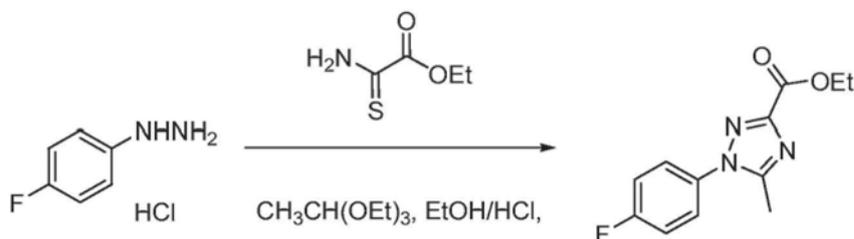
35

40 Ejemplo 9: Síntesis de ácido 1-(3-fluorofenil)pirazol-3-carboxílico



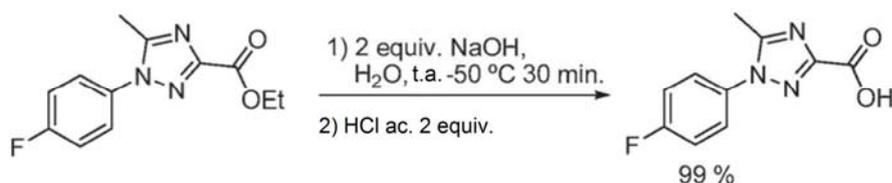
5 A una solución de 1-(3-fluorofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo (234 mg, 1 mmol) en THF se le añadieron 3,0 ml de 1,0 M de LiOH (3,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se añadió HCl 1,0 M para ajustar el pH a 1,0. Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml), seguido de secado sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color blanco (198 mg, 96 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **Ejemplo 10: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-5-metil-3-carboxilato de etilo**



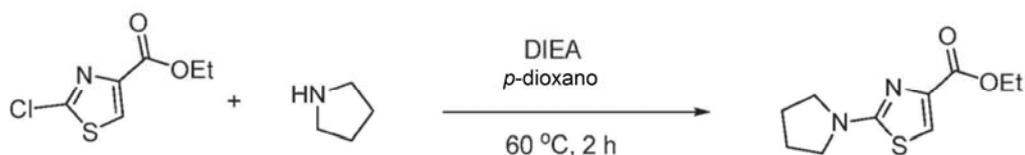
15 Se suspendieron clorhidrato de 4-fluorohidrazina (12,8 g, 7,7 mmol) y tiooxamto de etilo (10 g, 7,7 mmol) en agua (80 ml) y después la mezcla se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió gota a gota a gota trietilamina (10,77 ml, 7,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, el sólido según se filtró se lavó con agua (2 x 200 ml) para obtener un sólido de color amarillo (13,8 g, 6,1 mmol). Se disolvieron 11,25 g de este sólido de color amarillo (50 mmol) en EtOH (50 ml) y HCl 4 M (0,5 ml) seguido de la adición de ortoacetato de trietilo (8,9 g, 55 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h y el sólido (10 g, 85 %) se recogió después de enfriarse a temperatura ambiente.

20 **Ejemplo 11: Síntesis de ácido 1-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-5-metil-3-carboxílico**



25 Se suspendieron 1,94 g de 1-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-5-metil-3-carboxilato de etilo (7,83 mmol) en una solución de 0,63 g de hidróxido sódico (2 equiv.) en 110 ml de agua. La mezcla se agitó vigorosamente y se llevó lentamente hasta 50 °C, después de lo cual todos los sólidos se habían disueltos. La solución se enfrió a ta y se diluyó con agua hasta un volumen total de 400 ml. Se añadieron 1,31 ml de HCl concentrado (2 equiv.) mientras la mezcla se agitó vigorosamente. La agitación continuó durante 15 minutos. Después, los sólidos de color blanco se eliminaron por filtración y se lavaron exhaustivamente con 15 ml de, después se secaron en una estufa de vacío a 50 °C para obtener 1,7 g del producto de ácido deseado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento del 99 %).

35 **Ejemplo 12: Síntesis de 2-pirrolidiniazol-4-carboxilato de etilo**

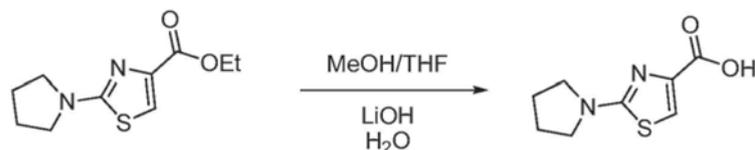


Una mezcla de 2-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 2,6 mmol), pirrolidina (210 mg, 2,98 mmol) y dietilisopropil amina (1 ml) en p-dioxano (5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH del 2

al 5 % en CH₂Cl₂ como eluyente) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma (400 mg, rendimiento del 68 %, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) *m/z* 227,1 (M+H⁺).

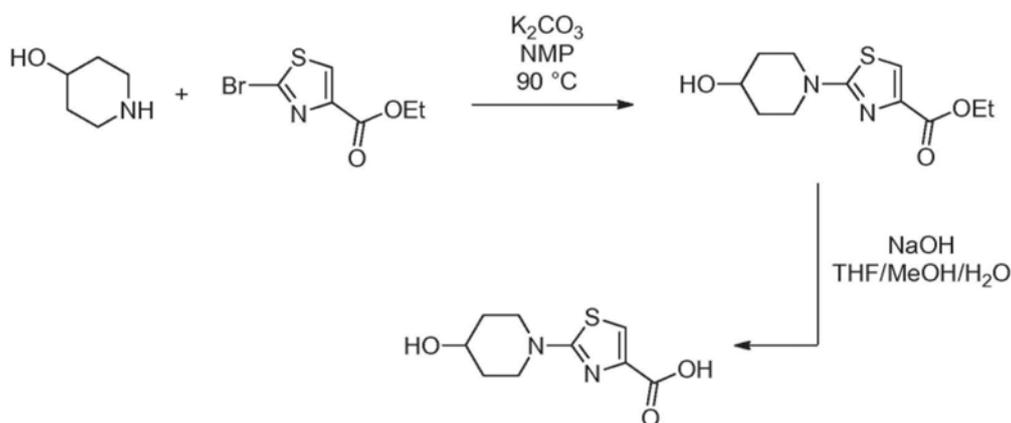
Ejemplo 13: Síntesis de ácido 2-pirrolidinatiazol-4-carboxílico

5



10 A la mezcla del éster anterior (400 mg, 1,8 mmol), MeOH (3 ml), THF (5 ml) y DI H₂O (2 ml) se le añadió LiOH monohidrato (210 mg, 5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con hielo-agua, pH se ajustó a pH 3 con HCl 1 N, y se extrajo con MeOH al 20 % en CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (300 mg, rendimiento del 89 %, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) *m/z* 199,1 (M+H⁺).

15 Ejemplo 14: Síntesis de ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tiazol-4-carboxílico



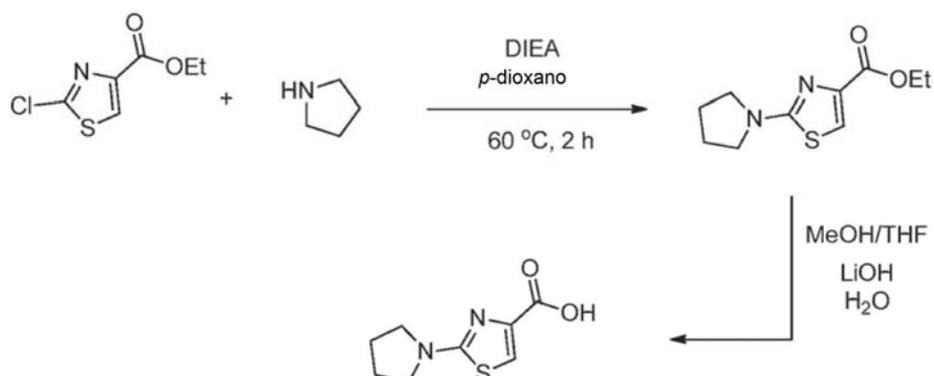
20 a) Un matraz se cargó 4-hidroxipiperidina (236 mg, 2,33 mmol), 2-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 2,12 mmol), K₂CO₃ (879 mg, 6,36 mmol) y *N*-metilpirrolidina (3,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante una noche. La reacción después se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (5 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (95:5 - 20:80 de hexanos:EtOAc) para dar el producto mezclado con 2 equivalentes de *N*-metilpirrolidina (883 mg) en forma de un aceite incoloro transparente.

25

b) La mezcla de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tiazol-4-carboxílico de la etapa a se disolvió en MeOH (10 ml). A esto se le añadió NaOH (2 M, 5,00 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, después se diluyó NaHSO₄ 1 M (30 ml). Esta solución se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto (433 mg, 1,90 mmol, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

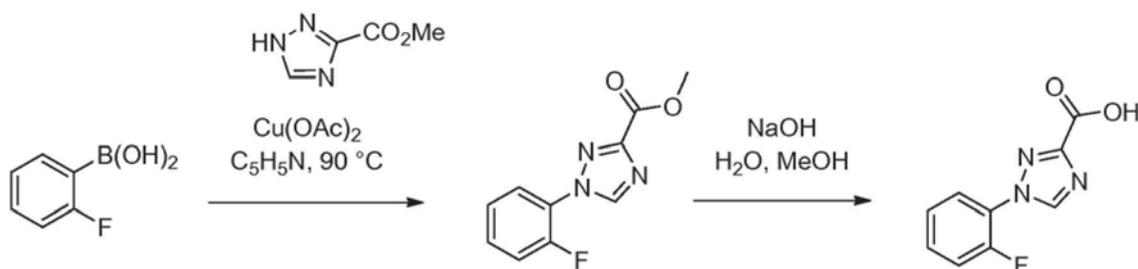
Ejemplo 15: Síntesis de ácido 2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4-carboxílico



a) Una mezcla de 2-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 2,6 mmol), pirrolidina (210 mg, 2,98 mmol) y dietilisopropil amina (1 ml) en p-dioxano (5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH del 2 al 5 % en CH₂Cl₂ como eluyente) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma (400 mg, rendimiento del 68 %, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) *m/z* 227,1 (M+H⁺).

b) A la mezcla del éster anterior (400 mg, 1,8 mmol), MeOH (3 ml), THF (5 ml) y DI H₂O (2 ml) se le añadió LiOH monohidrato (210 mg, 5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con hielo-agua, el pH se ajustó a 3 con HCl 1 N, y la solución se extrajo con MeOH al 20 % en CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (300 mg, rendimiento del 89 %, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) *m/z* 199,1 (M+H⁺).

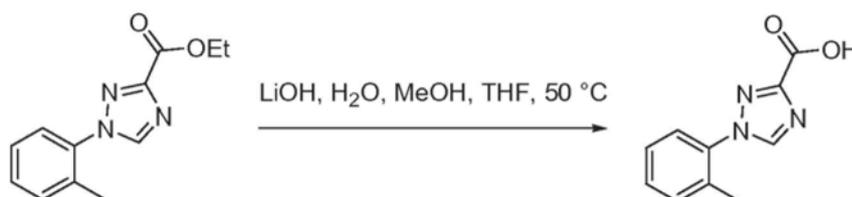
Ejemplo 16: Síntesis de 1-(o-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo



a) A una solución de 1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 7,9 mmol) en 10 ml de DMF se le añadió ácido o-fluorofenilborónico (1,1 g, 7,9 mmol), Cu(OAc)₂ (1,6 g, 8,8 mmol) y piridina (0,70 ml, 8,7 mmol). La mezcla se puso en un baño de aceite a 90 °C y se agitó vigorosamente durante 3,5 horas. Posteriormente, la mezcla se diluyó con 100 ml de EtOAc, se filtró, y se lavó con 1:3 v/v de NH₄OH conc. - NH₄Cl saturado. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 20-80 %/hexanos) para obtener 280 mg de polvo de color blanco (rendimiento del 16 %).

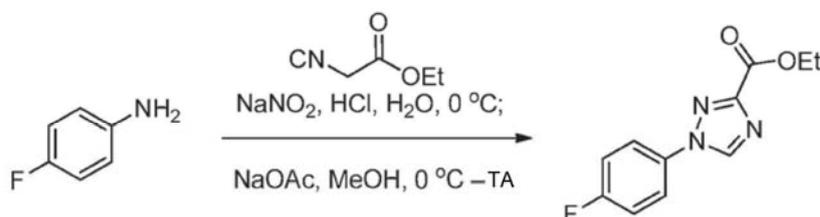
b) A una solución del éster de la etapa a (280 mg, 1,3 mmol) disuelta en 4 ml de MeOH se le añadieron 2,5 ml de NaOH 1,0 M. Después de agitar durante 15 minutos, se añadieron 6,0 ml de HCl (0,42 mmol, 2,5 mmol), el MeOH se eliminó a presión reducida, y el precipitado blanco se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener 150 mg del ácido deseado (rendimiento del 57 %).

Ejemplo 17: Síntesis de ácido 1-(o-tolil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico



A una solución de 1-(o-tolil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (400 mg, 1,7 mmol) en 3 ml de THF se le añadió LiOH 4 M (2 ml, 8 mmol) seguido de 3 ml de MeOH. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 minutos, después de lo cual el pH se ajustó a 4 con la adición de HCl conc. Después de la extracción, el secado (MgSO₄), la filtración y el secado a presión reducida, se recuperaron 43 mg de residuo (12 %) y se usaron en la etapa posterior sin purificación adicional.

Ejemplo 18: Síntesis de ácido 1-(p-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico

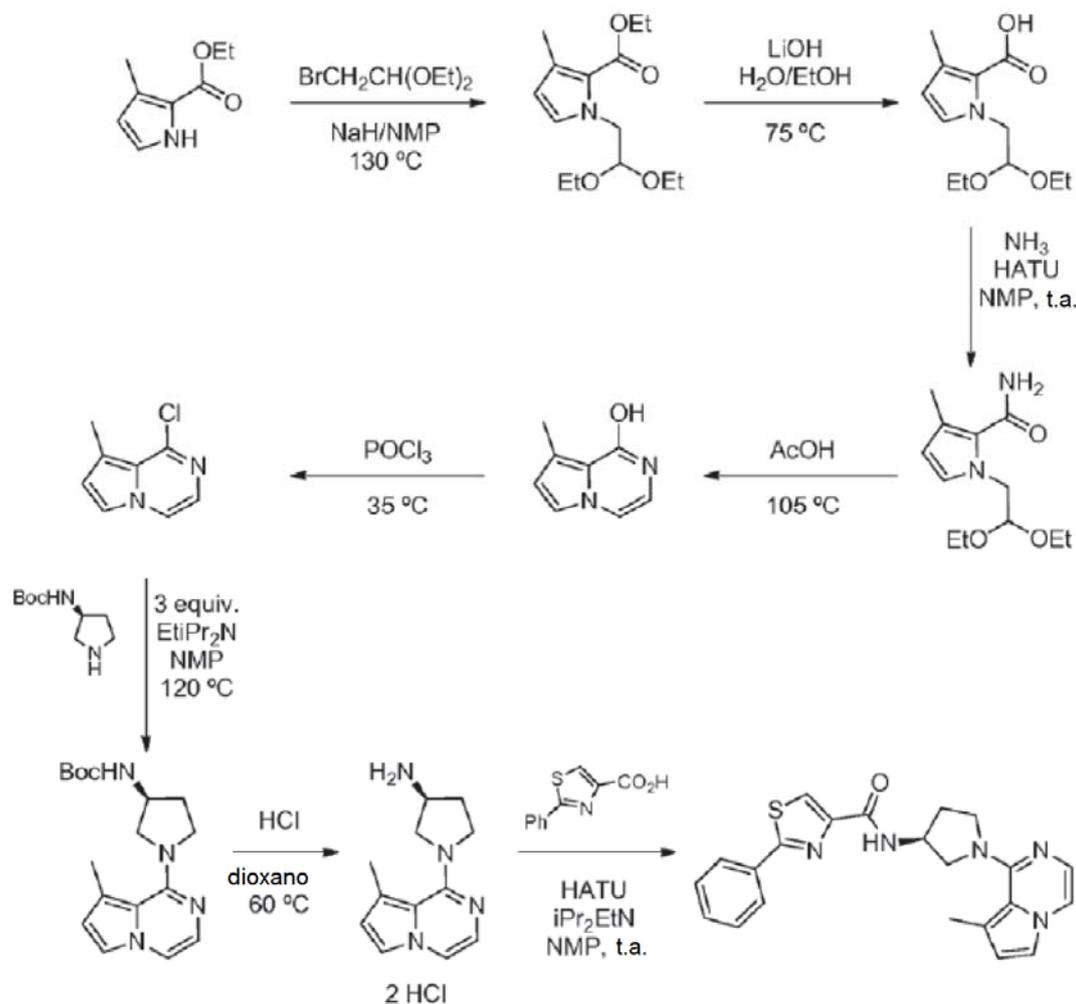


Se disolvió 4-fluoroanilina (2,8 g, 26 mmol) en HCl al 10 % y se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió

cuidadosamente NaNO_2 (1,8 g, 26 mmol) disuelto en 10 ml de agua. En un matraz independiente, se añadieron NaOAc (13 g, 96 mmol) y agua (25 ml) a una solución de isocianoacetato de etilo (2,0 g, 18 mmol) en metanol (80 ml). Esta solución se enfrió a 0°C y la sal de diazonio de 4-fluoroanilina se añadió cuidadosamente durante el transcurso de 15 minutos. La agitación continuó a 0°C durante 15 minutos más, después de lo cual el matraz se retiró del baño de hielo y la agitación continuó durante 2 horas más. Después, la mezcla de reacción se añadió a 500 ml de agua y el precipitado de color pardo resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener 3,8 g del éster deseado (rendimiento del 90 %).

Ejemplo 19: Síntesis de *N*-[(3*S*)-1-(8-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il]-2-fenil-tiazol-4-carboxamida

10



15

a) Se disolvió 3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,45 g, 16,0 mmol) en una mezcla de 8 ml de NMP y 2-bromo-1,1-dietoxietano (3,23 ml, 20,8 mmol). Se añadió en porciones hidruro sódico al 60 % (0,77 g, 19,2 mmol) a ta. La solución resultante se calentó a 130°C durante 5 horas y después se enfrió a ta. La solución después se diluyó con 100 ml de agua y la mezcla resultante se extrajo con una porción de 100 ml de MTBE. La capa orgánica se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , EtOAc al 10-40 %/hexanos) para producir 1,90 g de el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 44 %).

20

b) Se disolvieron 1,90 g (7,06 mmol) de 1-(2,2-dietoxietil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (preparado en la etapa a anterior) en 40 ml de una mezcla de etanol-agua (1:1). Tras la adición de 1,48 g (35,3 mmol) de hidróxido de litio monohidrato, la mezcla se calentó a 75°C durante 8 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mayor parte del etanol se evaporó al vacío. La solución resultante se diluyó con 30 ml de agua, se neutralizó con 2,33 g de ácido acético (38,8 mmol), y después se extrajo con dos porciones de 30 ml de diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir 1,68 g de un sólido incoloro (rendimiento del 99 %).

25

c) Se disolvieron 1,68 g (6,97 mmol) de ácido 1-(2,2-dietoxietil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado en la etapa b anterior) en una mezcla de 15 ml de NMP y 45 ml de una solución 0,5 M de gas amoniacal en dioxano.

Se añadieron 3,18 g de HATU (8,36 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a t.a. A esta mezcla se le añadieron 10 ml de NMP y el dioxano se evaporó al vacío. Se añadió otra porción de HATU (1,59 g, 4,18 mmol) y se burbujeó gas amoníaco a través de la mezcla y hasta que no se observó más avance de la reacción. Después, la mezcla se diluyó con 300 ml de salmuera y se extrajo con una porción de 150 ml de MTBE. La capa orgánica se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 20-100 %/hexanos) para dar 1,26 g del compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 75 %).

d) Se disolvieron 1,25 g (5,21 mmol) de 1-(2,2-dietoxietil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (preparada en la etapa c anterior) en 30 ml de ácido acético glacial y se calentó a 105 °C durante 4 horas, después se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en 25 ml de diclorometano caliente, después se diluyó con 30 ml de hexanos mientras se evaporó la mayor parte del diclorometano. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con 5 ml de hexanos, y se secaron para dar 730 mg del compuesto puro deseado en forma de un polvo de color castaño (rendimiento del 95 %).

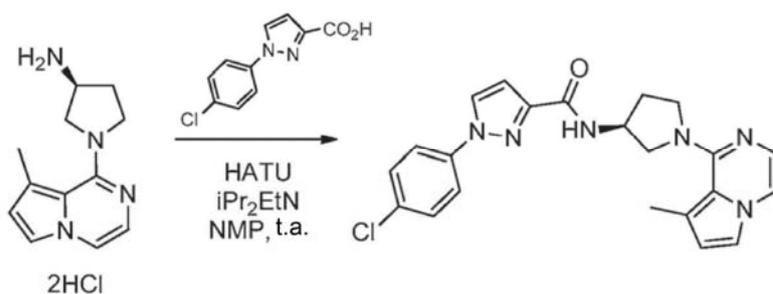
e) Se suspendieron 725 mg (4,90 mmol) de 8-metil-2*H*-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-ona (preparada en la etapa d anterior) en 7 ml de cloruro de fosforilo y se agitó a t.a. durante una noche, seguido de calentamiento a 35 °C durante 4 horas. Después, la solución resultante se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se recogió en una mezcla de 10 ml de diclorometano y 10 ml de bicarbonato sódico acuoso y se agitó hasta que se detuvo el desprendimiento de gas. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 9 ml de *n*-heptano caliente. La solución se eliminó por decantación en alquitranes de color negro insolubles y se concentró al vacío para dar 774 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 95 %).

f) Se combinaron 646 mg (3,87 mmol) de 1-cloro-8-metil-pirrolo[1,2-*a*]pirazina (preparada en la etapa e anterior), 2,16 g (11,6 mmol) de (*S*)-3-(Boc-amino)pirrolidina, 1 ml de *N,N*-diisopropiletilamina y 1 ml de NMP y se calentaron a 120 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con tres porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se añadió bicarbonato sódico sólido a la capa acuosa y se extrajo de nuevo con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso, se evaporaron al vacío y se purificaron usando cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 20-60 %/hexanos) para producir 872 mg de el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 71 %).

g) Se disolvieron 872 mg (2,75 mmol) de *N*-[(3*S*)-1-(8-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-*il*)pirrolidin-3-*il*]carbamato de terc-butilo (preparado en la etapa f anterior) en 3,5 ml de dioxano. A esta solución se le añadieron 3,5 ml de una solución de hidrogenocloruro en dioxano (4 M) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora, durante lo cual se observó la precipitación de sólidos incoloros. Los volátiles se retiraron al vacío para dar 739 mg del compuesto deseado sin purificación adicional (rendimiento del 93 %).

h) Se disolvieron 39 mg (0,135 mmol) de clorhidrato de (3*S*)-1-(8-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-*il*)pirrolidin-3-amina (preparado en la etapa g anterior) y 28 mg (0,135 mmol) de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico en 0,5 ml de NMP. A esta mezcla se le añadieron 77 mg (0,203 mmol) de HATU y 0,117 ml (0,675 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 hora, después se diluyó con 3 ml de DMSO y se inyectó directamente sobre un sistema de HPLC semi-preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-60 %/agua, TFA al 0,1 %). Las fracciones puras se concentraron al vacío para dar 66 mg del producto deseado en forma de una sal TFA (rendimiento del 95 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,28 (s, 1 H), 8,82 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,04-8,01 (m, 2 H), 7,82 (m, 2 H), 7,54-7,50 (m, 3 H), 6,86 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 4,75-4,65 (m, 1 H), 4,20-3,60 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H), 2,40-2,20 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₁N₅OS [M + H]⁺ 404,2, observado 404.

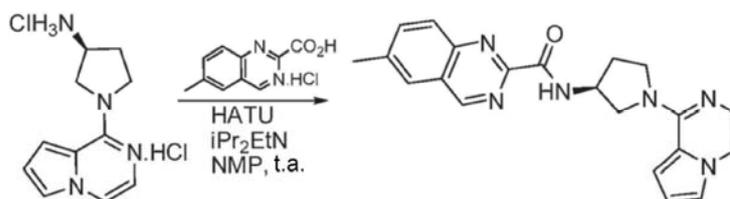
50 Ejemplo 20: Síntesis de 1-(4-clorofenil)-*N*-[(3*S*)-1-(8-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-*il*)pirrolidin-3-*il*] pirazol-3-carboxamida



55 Se disolvieron 40 mg (0,138 mmol) de diclorhidrato de (3*S*)-1-(8-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-*il*)pirrolidin-3-amina y 31

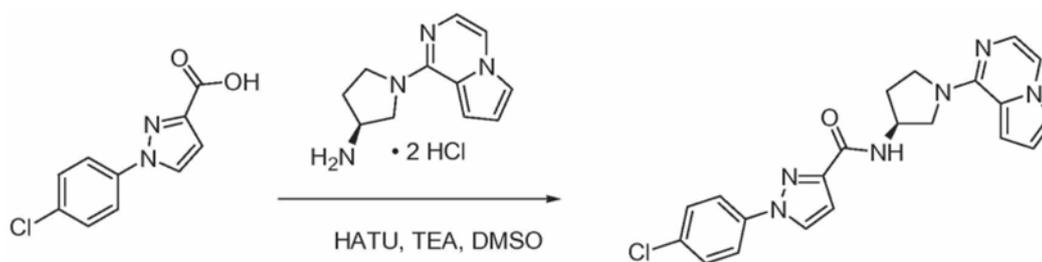
mg (0,138 mmol) de ácido 1-(4-clorofenil)pirazol-3-carboxílico en 0,5 ml de NMP. A esta mezcla se le añadieron 79 mg (0,207 mmol) de HATU y 0,120 ml (0,690 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a ta durante 1 hora, después se diluyó con 3 ml de DMSO y se inyectó directamente sobre un sistema de HPLC semi-preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-60 %/agua, TFA al 0,1 %). Las fracciones puras se concentraron al vacío, se disolvieron en 1 ml de metanol y se pasaron a través de un cartucho de resina de bicarbonato (PL-HCO₃ MP SPE 500 mg/6 ml). A la solución resultante se le añadieron 15 µl de ácido clorhídrico concentrado y los volátiles se eliminaron al vacío para dar 49 mg del producto deseado en forma de una sal HCl (rendimiento del 78 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,38 (s, 1 H), 8,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 8,59 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 7,0, 2 H), 7,81 (m, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 6,85 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 4,70-4,65 (m, 1 H), 4,18-3,80 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H), 2,38-2,18 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₁ClN₆O [M + H]⁺ 421,2, observado 421.

Ejemplo 21: Síntesis de 6-metil-*N*-[(3*S*)-1-pirroló[1,2-*a*]pirazin-1-ilpirrolidin-3-il] quinazolin-2-carboxamida



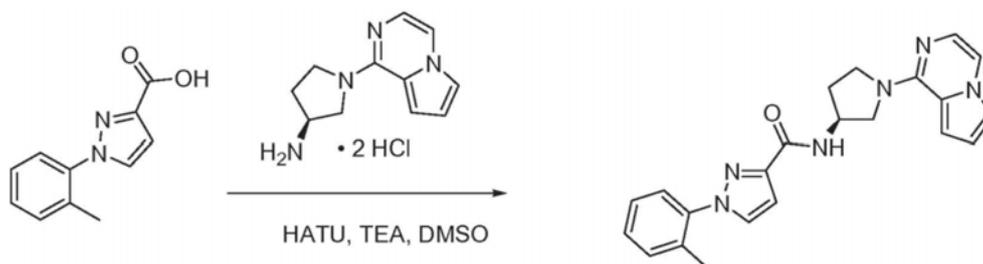
Se disolvieron 43 mg (0,156 mmol) de diclorhidrato de (3*S*)-1-pirroló[1,2-*a*]pirazin-1-ilpirrolidin-3-amina y 33 mg (0,156 mmol) de clorhidrato de ácido 6-metilquinazolin-2-carboxílico en 0,4 ml de NMP. A esta mezcla se le añadieron 85 mg (0,224 mmol) de HATU y 155 µl (0,892 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a ta durante 30 minutos, después se diluyó con 3 ml de DMSO y se inyectó directamente sobre un sistema de HPLC semi-preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-40 %/agua, TFA al 0,1 %). Las fracciones puras se concentraron al vacío para dar 39 mg del producto deseado en forma de una sal TFA (rendimiento del 51 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,49 (s, 1 H), 8,04 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 7,75 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,85 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-3,70 (m, 5 H), 3,30 (s, 3 H), 2,60-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₀N₆O [M + H]⁺ 373,2, observado 373.

Ejemplo 22: Síntesis de 1-(4-clorofenil)-*N*-[(3*S*)-1-pirroló[1,2-*a*]pirazin-1-ilpirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida · sal trifluoroacetato



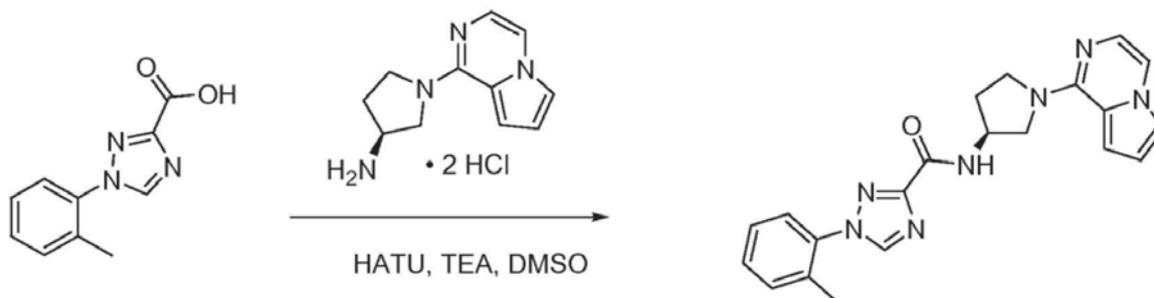
A una solución de ácido 1-(4-clorofenil)pirazol-3-carboxílico (49 mg, 0,22 mmol) en 0,80 ml de DMSO se le añadió diclorhidrato de (3*S*)-1-pirroló[1,2-*a*]pirazin-1-ilpirrolidin-3-amina (74 mg, 0,27 mmol) seguido de trietilamina (0,12 ml, 0,86 mmol) y HATU (92 mg, 0,24 mmol). Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de agua, se filtró, se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 22-36 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el producto. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,76 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,77 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,96 (d, *J* = 2,5, 1 H), 6,93 (dd, *J* = 2,6, 7,0 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 4,95-4,80 (m, 1 H), 4,70-3,70 (a, 4 H), 2,60-2,30 (m, 2 H). MS: (ES) 407,2 (M+H⁺).

Ejemplo 23: Síntesis de 1-(*o*-tolil)-*N*-[(3*S*)-1-pirroló[1,2-*a*]pirazin-1-ilpirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida · sal trifluoroacetato



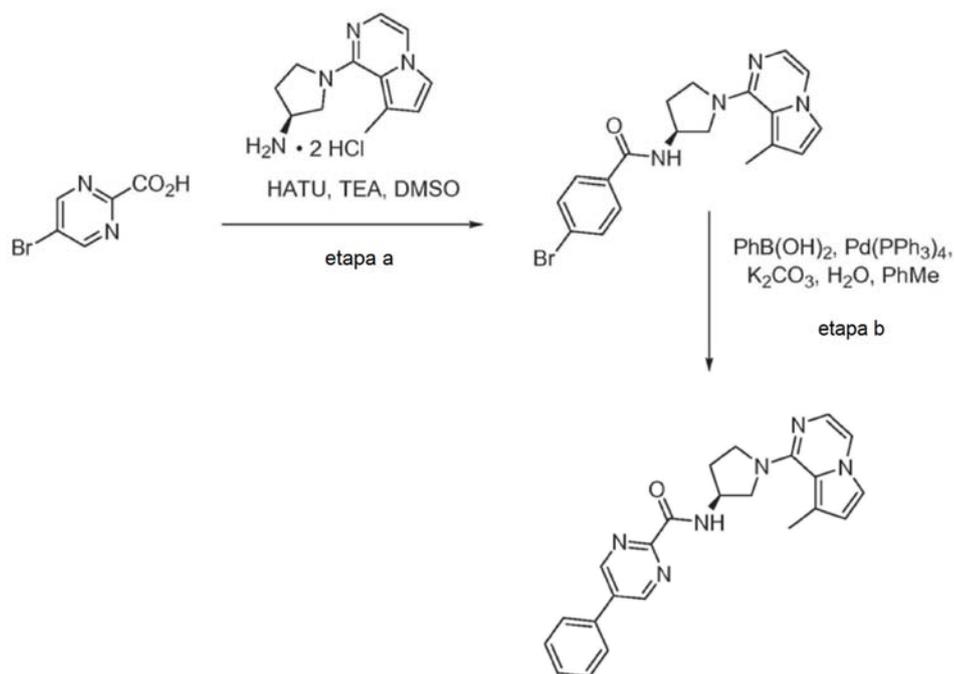
5 A una solución de ácido 1-(o-tolil)pirazol-3-carboxílico (35 mg, 0,17 mmol) en 0,80 ml de DMSO se le añadió diclorhidrato de (3S)-1-pirrolidino[1,2-a]pirazin-1-ilpirrolidin-3-amina (46 mg, 0,17 mmol), seguido de trietilamina (0,10 ml, 0,70 mmol) y HATU (80 mg, 0,21 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó en diclorometano (70 ml), se lavó con agua (20 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 20-40 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el compuesto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,62 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,40-7,25 (m, 4 H), 6,94 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 2,6, 4,4 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,95-3,65 (a, 5 H), 2,58-2,30 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H). MS: (ES) 387,2 (M+H⁺).

Ejemplo 24: Síntesis de 1-(o-tolil)-N-[(3S)-1-pirrolidino[1,2-a]pirazin-1-il]pirrolidin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida · sal trifluoroacetato



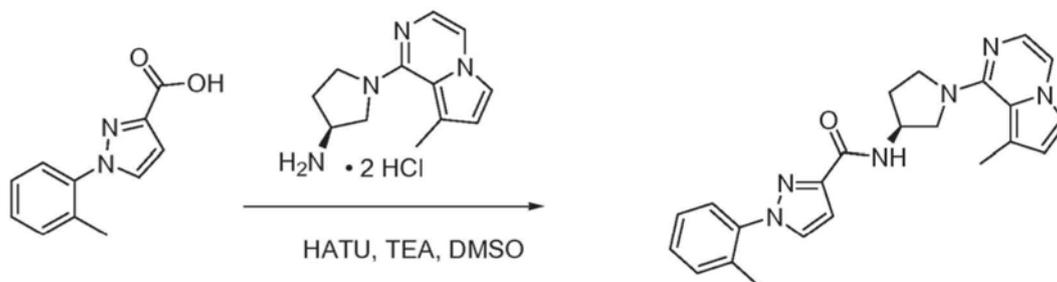
15
20 A una solución de ácido 1-(o-tolil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico (43 mg, 0,21 mmol) en 1 ml de DMSO se le añadió diclorhidrato de (3S)-1-pirrolidino[1,2-a]pirazin-1-ilpirrolidin-3-amina (60 mg, 0,22 mmol) seguido de trietilamina (0,12 ml, 0,89 mmol) y HATU (80 mg, 0,21 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 20-40 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar 20 mg del compuesto deseado (rendimiento del 19 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,50-7,32 (m, 4 H), 6,92 (dd, J = 2,5, 4,4 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,95-4,80 (m, 1 H), 4,70-3,70 (a, 5 H), 2,60-2,30 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H). MS: (ES) 388,2 (M+H⁺).

Ejemplo 25: Síntesis de N-[(3S)-1-(8-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il]pirrolidin-3-il]-5-fenilpirimidin-2-carboxamida · sal trifluoroacetato

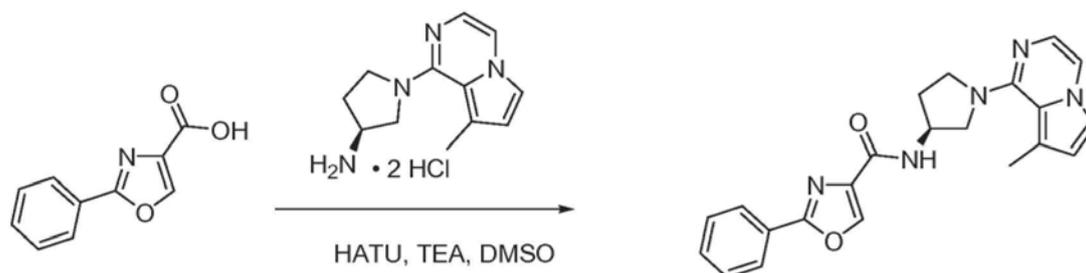


- 5 a) A una solución de ácido 5-bromopirimidin-2-carboxílico (41 mg, 0,20 mmol) en 0,80 ml de DMSO se le añadió diclorhidrato de (3S)-1-(8-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (61 mg, 0,21 mmol), seguido de trietilamina (0,12 ml, 0,86 mmol) y HATU (81 mg, 0,21 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, NH₃ al 2 % 7 M en MeOH/diclorometano). MS: (ES) 402,2 (M+H⁺).
- 10 b) En un vial de 4 ml, el producto de la etapa a se combinó con ácido fenilborónico (24 mg, 0,2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0,020 mmol), tolueno desgasificado (2 ml), y K₂CO₃ 2 M desgasificado (0,3 ml, 0,6 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó en una placa caliente precalentada a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 20-30 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,18 (s, 2 H), 7,77 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 7,57-7,48 (m, 3 H), 6,76-6,72 (m, 2 H), 4,95-4,80 (m, 1 H), 4,32-4,24 (m, 1 H), 4,10-3,90 (m, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,50-2,35 (m, 2 H). MS: (ES) 389,2 (M+H⁺).
- 15

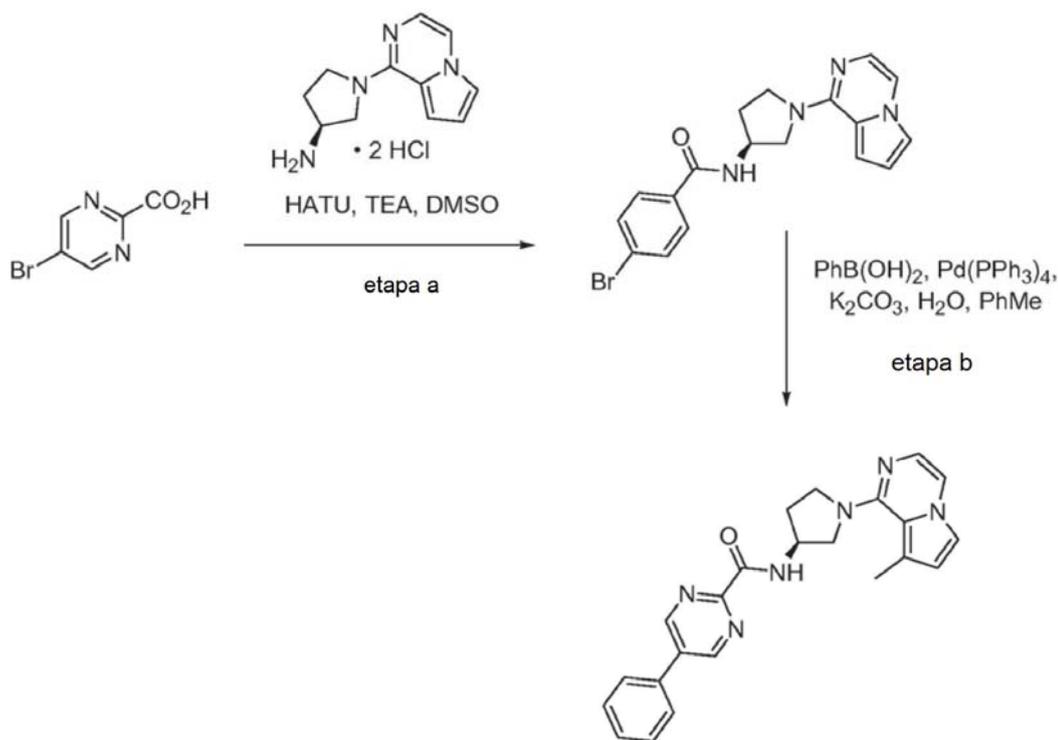
20 **Ejemplo 26: Síntesis de N-[(3S)-1-(8-metilpirrolo[1,2-a] pirazin-1-il)pirrolidin-3-il]-1-(o-tolil)pirazol-3-carboxamida · sal trifluoroacetato**



- 25 A una solución de ácido 1-(o-tolil)pirazol-3-carboxílico (27 mg, 0,13 mmol) en 0,60 ml de DMSO se le añadió diclorhidrato de (3S)-1-(8-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (39 mg, 0,13 mmol), seguido de trietilamina (0,080 ml, 0,58 mmol) y HATU (53 mg, 0,14 mmol). Después de 15 minutos, se añadió ácido acético (0,060 ml, 1 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de CH₃OH (0,60 ml) y agua (0,70 ml). La mezcla se filtró, se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de 20-40 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,87 (s, 1 H), 7,64 (m, 2 H), 7,40-7,28 (m, 4 H), 6,93 (s, 1 H), 6,74-6,70 (m, 2 H), 4,80-4,70 (m, 1 H), 4,30-4,20 (m, 1 H), 4,10-3,85 (m, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,50-2,35 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H). MS: (ES) 401,2 (M+H⁺).
- 30

Ejemplo 27: Síntesis de *N*-[(3*S*)-1-(8-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il]-2-fenil-oxazol-4-carboxamida · sal trifluoroacetato

5 A una solución de ácido 2-feniloxazol-4-carboxílico (24 mg, 0,13 mmol) en 0,5 ml de DMSO se le añadió diclorhidrato de (3*S*)-1-(8-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (41 mg, 0,14 mmol), seguido de trietilamina (0,080 ml, 0,58 mmol) y HATU (53 mg, 0,14 mmol). Después de 15 minutos, se añadió ácido acético (0,060 ml, 1 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de CH₃OH (0,60 ml) y agua (0,70 ml). La mezcla se filtró, se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 20-40 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,67 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 7,52 (m, 3 H), 6,76-6,73 (m, 2 H), 4,85-4,75 (m, 1 H), 4,30-4,22 (m, 1 H), 4,10-3,90 (m, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,55-2,35 (m, 2 H). MS: (ES) 388,2 (M+H⁺).

15 Ejemplo 28: Síntesis de 5-fenil-*N*-[(3*S*)-1-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-ilpirrolidin-3-il]pirimidin-2-carboxamida · sal trifluoroacetato

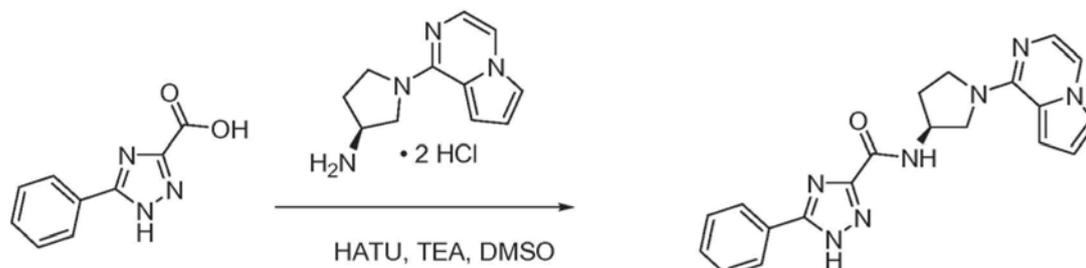
20 a) A una solución de ácido 5-bromopirimidin-2-carboxílico (120 mg, 0,59 mmol) en 2,0 ml de DMSO se le añadió diclorhidrato de (3*S*)-1-(8-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (160 mg, 0,58 mmol), seguido de trietilamina (0,30 ml, 2,2 mmol) y HATU (228 mg, 0,60 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, NH₃ al 2 % 7 M en MeOH/diclorometano). MS: (ES) 388,2 (M+H⁺).

25 b) En un vial de 4 ml, el producto de la etapa a (80 mg, 0,21 mmol) se combinó con ácido fenilborónico (29 mg, 0,24 mmol), Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0,021 mmol), tolueno desgasificado (2 ml), y K₂CO₃ 2 M desgasificado (0,35 ml, 0,7 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó en una placa caliente precalentada a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC

preparativa de fase inversa (gradiente al 20-40 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,42 (d, *J* = 7,0 Hz, 0,8 H), 9,18 (s, 2 H), 7,77-7,70 (m, 4 H), 7,58-7,48 (m, 4 H), 6,93 (dd, *J* = 2,6, 4,4 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-3,65 (a, 5 H), 2,65-2,40 (m, 2 H). MS: (ES) 385,1 (M+H⁺).

5

Ejemplo 29: Síntesis de 5-fenil-*N*-[(3*S*)-1-pirrolol[1,2-*a*]pirazin-1-ilpirrolidin-3-il]-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida · sal trifluoroacetato



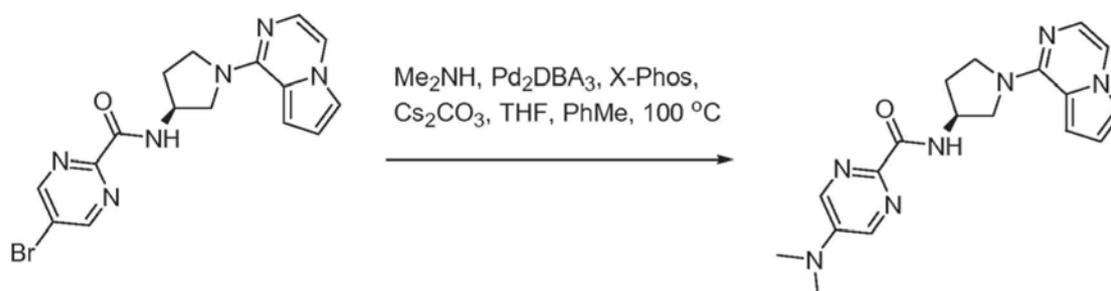
10

A una solución de 5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato sódico (50 mg, 0,24 mmol) en 0,70 ml de DMSO se le añadió diclorhidrato de (3*S*)-1-pirrolol[1,2-*a*]pirazin-1-ilpirrolidin-3-amina (80 mg, 0,29 mmol), seguido de trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol) y HATU (105 mg, 0,28 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante una noche, se purificó directamente por HPLC preparativa de fase inversa (20-30 % gradiente de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,40 (s, 1 H), 8,05 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 7,84 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 7,60-7,40 (m, 4 H), 7,00-6,90 (m, 2 H), 4,85-3,50 (a, 5 H), 2,45-2,20 (m, 2 H). MS: (ES) 374,2 (M+H⁺).

15

Ejemplo 30: Síntesis de 5-(dimetilamino)-*N*-[(3*S*)-1-pirrolol[1,2-*a*]pirazin-1-ilpirrolidin-3-il]pirimidin-2-carboxamida · sal trifluoroacetato

20



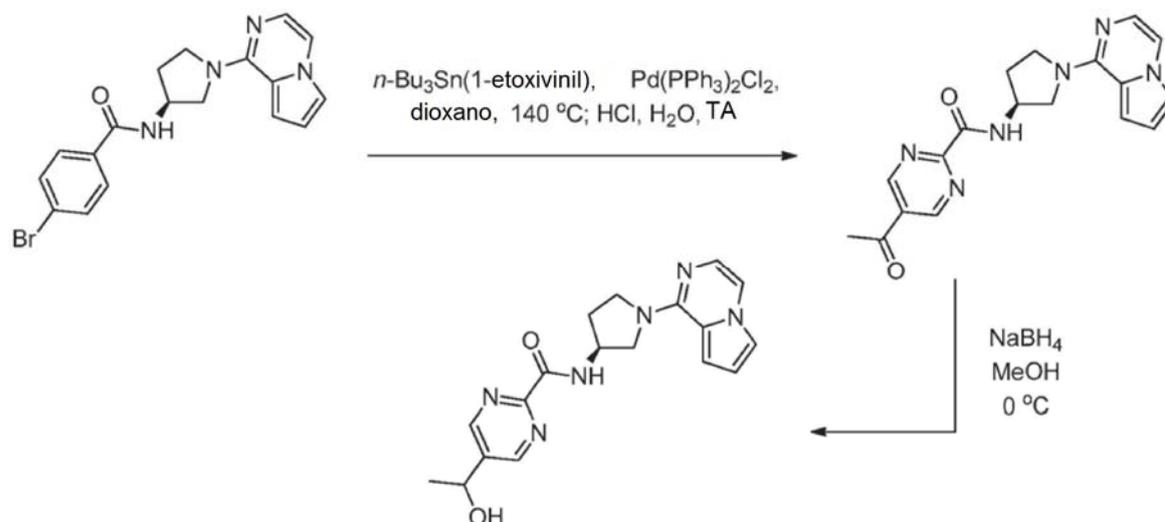
25

En un vial de 4 ml, se combinaron 4-bromo-*N*-[(3,*S*)-1-pirrolol[1,2-*a*]pirazin-1-ilpirrolidin-3-il]benzamida (57 mg, 0,15 mmol) con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (26 mg, 0,023 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo ("X-Phos", 49 mg, 0,10 mmol), Cs₂CO₃ (250 mg, 0,77 mmol), tolueno desgasificado (1,0 ml), y dimetilamina 2 M en THF (1 ml, 2 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 22 horas a 100 °C. Se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, NH₃ al 2-5 % 7 M en MeOH/diclorometano), seguido de HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 20-30 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (s, 2 H), 7,75 (t, *J* = 1,1, 1 H), 7,70 (d, *J* = 5,5, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 6,91 (dt, *J* = 1,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,65-3,70 (a, 4 H), 3,10 (s, 6 H), 2,60-2,30 (m, 2 H). MS: (ES) 352,2 (M + H⁺).

30

Ejemplo 31: Síntesis de 5-(1-hidroxietil)-*N*-[(3*S*)-1-pirrolol[1,2-*a*]pirazin-1-ilpirrolidin-3-il]pirimidin-2-carboxamida · sal trifluoroacetato

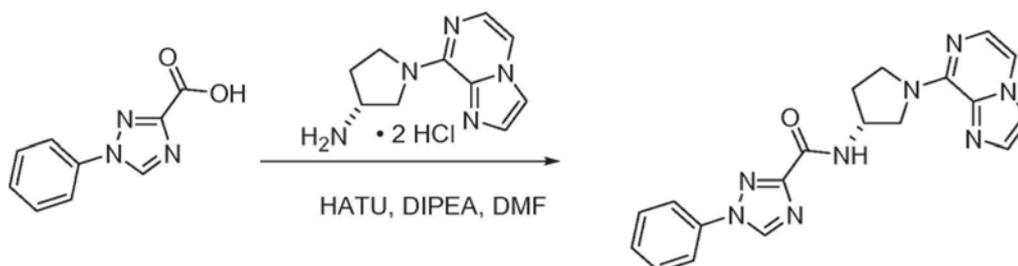
35



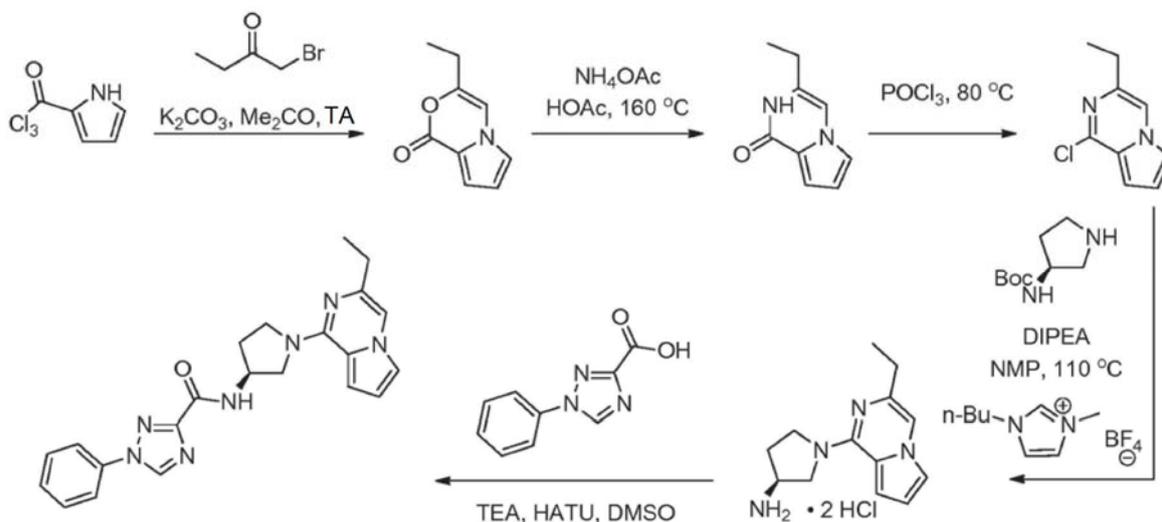
5 a) En un recipiente a presión de paredes gruesas de 15 ml se añadieron 4-bromo-*N*-[(3*S*)-1-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-yl]pirrolidin-3-yl]benzamida (289 mg, 0,747 mmol), tri-*n*-butil(1-etoxyvinil)estaño (0,35 ml, 1,0 mmol),
 10 diclorobis(trifenilfosfina)paladio (30 mg, 0,042 mmol) y dioxano desgasificado (4 ml). El recipiente se cerró herméticamente y se sumergió en un baño de aceite precalentado (140 °C). Después de 25 minutos, el recipiente se retiró del baño de aceite, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se trató con HCl 6 M (0,40 ml, 2,4 mmol), y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de diclorometano y 20 ml de agua. La capa orgánica se separó y se apartó, mientras que la fase acuosa se basificó con NaOH y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; CH₃OH al 2-5 %/diclorometano) para obtener 209 mg de el compuesto deseado (rendimiento del 80 %). MS: (ES) 351,2 (M+H⁺).

15 b) La cetona preparada en la etapa a (56 mg, 0,16 mmol) se disolvió en 5 ml de MeOH y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió borohidruro sódico (7,2 mg, 0,19 mmol), y la reacción se agitó durante 20 minutos a 0 °C. La reacción se interrumpió con HCl 6 M, se concentró a presión reducida, se purificó directamente por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 20-30 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el compuesto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,93 (s, 2 H), 7,79 (dd, *J* = 1,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 2,7, 5,7 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 5,02-4,95 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 4,80-3,60 (a, 5 H), 2,62-2,38 (m, 2 H), 1,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H). MS: (ES) 353,2 (M + H⁺).

Ejemplo 32: Síntesis de *N*-[(3*R*)-1-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-yl]pirrolidin-3-yl]-1-fenil-1,2,4-triazol-3-carboxamida



25 Se combinaron ácido 1-fenil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (1,2 g, 6,3 mmol), diclorhidrato de (3*R*)-1-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-yl]pirrolidin-3-amina (2,0 g, 7,4 mmol), y diisopropiletilamina (13 ml, 75 mmol) juntos en 50 ml de DMF. A esta mezcla se le añadió HATU (2,5 g, 6,6 mmol). Después de agitar durante 3 minutos, El análisis por LCMS de una alícuota indicó que la reacción estaba completa. DIPEA y la mayor parte de la DMF se eliminaron a presión reducida.
 30 El residuo se diluyó en 400 ml de EtOAc y se lavó con 50 ml de NaH₂PO₄ saturado. Se determinó que una gran cantidad del producto deseado estaba presente en la fase orgánica, por lo tanto, se extrajo con 400 ml de *i*-PrOH al 10 % en vol./CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 2-5 %/diclorometano) para proporcionar 936 mg del producto deseado (rendimiento del 39 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1 H), 7,74 (td, *J* = 1,1, 7,5 Hz, 2 H), 7,56-7,48 (m, 4 H), 7,47-7,40 (m, 2 H), 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-4,35 (a, 1 H), 4,30-4,15 (a, 3 H), 3,45-3,30 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1 H), 2,50-2,38 (m, 1 H), 2,25-2,15 (m, 1 H). MS: (ES) 375,2 (M+H⁺).

Ejemplo 33: Síntesis de *N*-[(3*S*)-1-(3-etilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il]-1-fenil-1,2,4-triazol-3-carboxamida · sal trifluoroacetato

5

a) A una suspensión de 2-(tricloroacetil)pirrol (380 mg, 1,79 mmol) y K_2CO_3 (780 mg, 5,7 mmol) en 5 ml de acetona se le añadió una solución de 1-bromo-2-butanona (400 mg, 2,7 mmol) en 2 ml de acetona. La mezcla se agitó durante 19 horas a temperatura ambiente antes de la filtración y la concentración a presión reducida para obtener 3-etil-1*H*-pirrolo[2, 1-*c*][1,4]oxazin-1-ona (298 mg, cuantitativa), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

10

15

b) En un recipiente a presión de vidrio de paredes gruesas de 150 ml se añadieron la lactona de la etapa a, 3-etil-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-1-ona (2,6 g, 16 mmol), NH_4OAc (6,0 g, 78 mmol) y ácido acético (40 ml). El recipiente se cerró herméticamente, se sumergió en un baño de aceite precalentado ajustado a 160 °C, y se agitó durante 3 horas. Después, se eliminó a presión reducida ácido acético y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , MeOH al 2 %/diclorometano) para obtener 3-etilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona (760 mg, rendimiento del 29 %). MS: (ES) 163,1 ($M+H^+$).

20

c) Se combinó 3-Etilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona de la etapa b (760 mg, 4,7 mmol) con $POCl_3$ (20 ml) y se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Se eliminó a presión reducida $POCl_3$. El residuo se recogió en DCM y se lavó dos veces con bicarbonato sódico saturado. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación.

25

d) En un vial de 20 ml se combinaron *N*-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (610 mg, 3,3 mmol), 1-cloro-3-etilpirrolo[1,2-*a*]pirazina de la etapa c (470 mg, 2,6 mmol), DIPEA (2,0 mmol, 11 mmol) y tetrafluoroborato de 1-butyl-3-metilimidazolio (100 mg, 0,4 mmol) y la mezcla se calentó durante 45 minutos a 110 °C. Se añadió 1-metilpirrolidinona (1 ml) seguido de más cantidad de *N*-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 1,1 mmol), y la reacción se agitó durante una hora más a 110 °C. Después, se añadieron 400 mg adicionales (2,2 mmol) de la aminopirrolidina, y la mezcla se agitó a 110 °C durante 20 minutos más. La mezcla de reacción se secó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , NH_3 al 2 % 7 M en MeOH/diclorometano). El intermedio Boc-prottegido deseado se obtuvo después del secado. El residuo se recogió en una cantidad mínima de metanol y diclorometano y se trató con HCl 4 M en dioxano (3 ml, 12 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 30 minutos, tiempo después del cual el matraz se retiró del calor, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadió éter. El precipitado de color pardo resultante, diclorhidrato de (3*S*)-1-(3-etilpirrolo [1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina se recogió por filtración y se secó al vacío; 638 mg, rendimiento del 86 %).

35

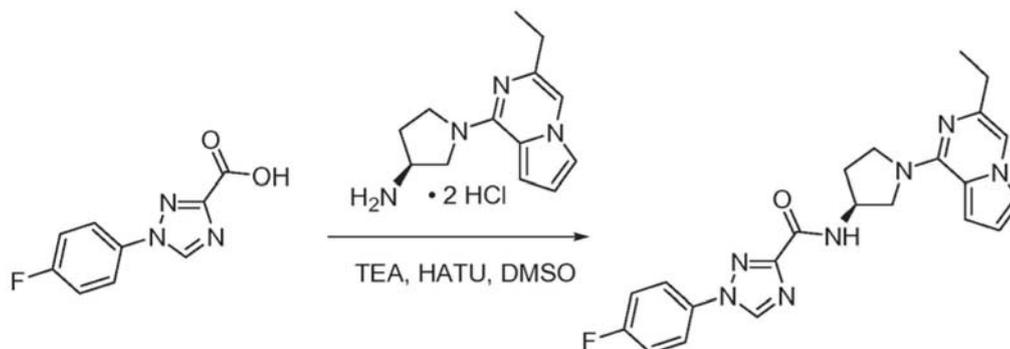
40

e) Se combinaron ácido 1-fenil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (34 mg 0,18 mmol), diclorhidrato de (3*S*)-1-(3-etilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (63 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,93 mmol) en 1 ml de DMSO. Se añadió HATU (74 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. El DMSO se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 10-30 % de CH_3CN/H_2O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el compuesto deseado. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (s, 1 H), 9,05 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,60-7,46 (m, 5 H), 6,89 (dd, $J = 2,8, 4,7$ Hz, 1 H), 4,95-4,80 (m, 1 H), 4,78-3,80 (a, 4 H), 2,68 (c, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,60-2,40 (m, 2 H), 1,33 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H). MS: (ES) 402,2 ($M+H^+$).

45

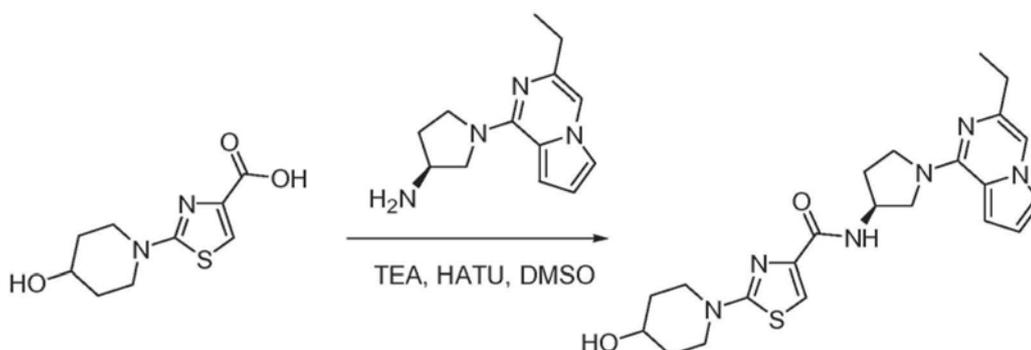
Ejemplo 34: Síntesis de *N*-[(3*S*)-1-(3-etilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il]-1-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-

carboxamida · sal trifluoroacetato

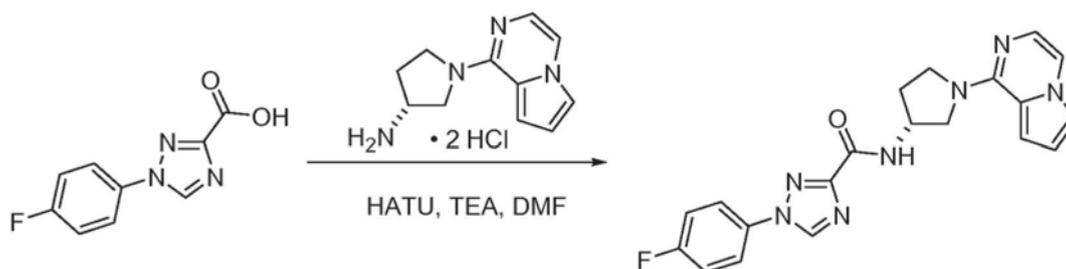


- 5 Se combinaron ácido 1-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico (35 mg 0,17 mmol), diclorhidrato de (3S)-1-(3-etilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (60 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,86 mmol) en 1 ml de DMSO. Se añadió HATU (72 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó durante 50 minutos. El DMSO se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 10-30 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el compuesto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ
- 10 9,10 (s, 1 H), 7,92-7,88 (m, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,53 (s, 2 H), 7,35 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 2,4, 4,7 Hz, 1 H), 4,95-4,80 (m, 1 H), 4,78-3,80 (a, 4 H), 2,68 (c, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,60-2,35 (m, 2 H), 1,33 (t, J = 7,4 Hz, 3 H). MS: (ES) 420,2 (M+H⁺).

- 15 **Ejemplo 35: Síntesis de N-[(3S)-1-(3-etilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il]-2-(4-hidroxi-1-piperidil)tiazol-4-carboxamida · sal trifluoroacetato**



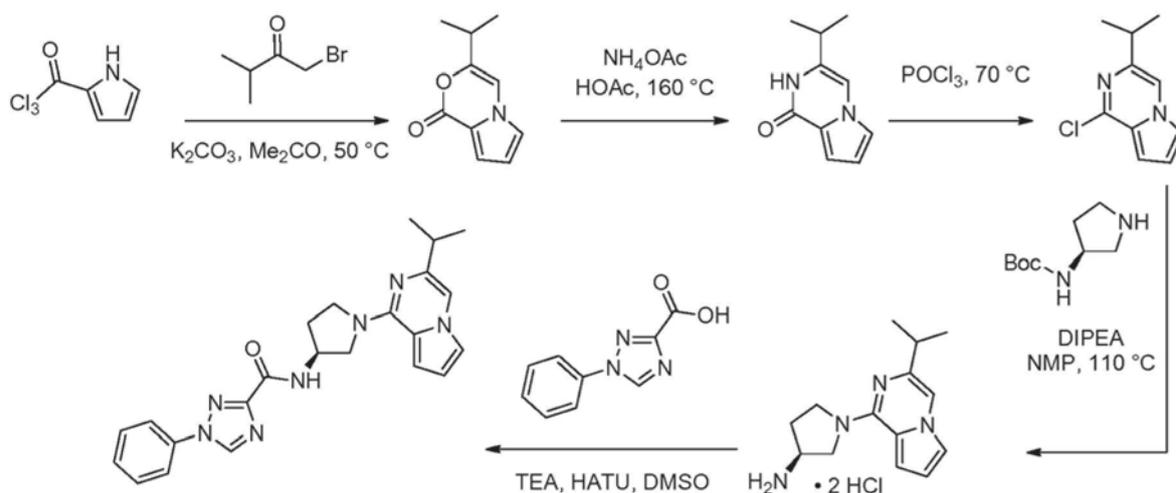
- 20 Se combinaron ácido 2-(4-hidroxi-1-piperidil)tiazol-4-carboxílico (40 mg 0,18 mmol), diclorhidrato de (3S)-1-(3-etilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (60 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,93 mmol) en 1 ml de DMSO. Se añadió HATU (77 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. El DMSO se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 10-30 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el compuesto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ
- 25 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,52-7,50 (m, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 6,89 (dd, J = 2,4, 4,3 Hz, 1 H), 4,95-4,78 (m, 2 H), 4,60-3,70 (a, 4 H), 3,95-3,80 (m, 2 H), 3,36-3,20 (m, 2 H), 2,68 (c, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,60-2,30 (m, 2 H), 1,98-1,90 (m, 2 H), 1,62-1,55 (m, 2 H), 1,33 (t, J = 7,4 Hz, 3 H). MS: (ES) 441,2 (M+H⁺).

Ejemplo 36: 1-(4-fluorofenil)-N-[(3R)-1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il]pirrolidin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida

- 30 Una mezcla de ácido 1-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico (300 mg 1,4 mmol), diclorhidrato de (3R)-1-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ilpirrolidin-3-amina (400 mg, 1,4 mmol) y trietilamina (1,5 ml, 11 mmol) se combinaron en 8 ml de DMF. La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de añadir HATU (576 mg, 1,5 mmol) y después la mezcla se

agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se sometió a cromatografía (SiO₂, MeOH al 5-20 %/EtOAc). Una porción del residuo recuperada del análisis por cromatografía ultrarrápida se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 10-30 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 % y se concentró a presión reducida para dar 70 mg de una sal TFA del compuesto deseado. La sal TFA se convirtió en la base libre suspendiéndola en NaCl saturado (1 ml), añadiendo NaOH 1 M (0,6 ml, 0,6 mmol) y por extracción con diclorometano. La eliminación de diclorometano dio como resultado un residuo vítreo. La muestra se disolvió en CH₃CN/H₂O y se secó (liofilizador) para obtener un polvo de color blanco (28 mg, rendimiento del 5 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1 H), 8,92 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,92-7,85 (m, 3 H), 7,76 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,41 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 4,65-4,50 (m, 1 H), 4,48-3,65 (a, 4 H), 2,30-2,05 (m, 2 H). MS: (ES) 393,2 (M+H⁺).

Ejemplo 37: Síntesis de *N*-[(3*S*)-1-(3-isopropilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il]-1-fenil-1,2,4-triazol-3-carboxamida · sal trifluoroacetato



a) A una suspensión de 2-(tricloroacetil)pirrol (5,3 g, 25 mmol) y K₂CO₃ (11 g, 76 mmol) en 100 ml de acetona se le añadió una solución de 1-bromo-3-metilbutan-2-ona (4,5 g, 27 mmol) en 30 ml de acetona. La mezcla se agitó durante 1 hora a 50 °C antes de la filtración y la concentración a presión reducida para obtener 3-isopropil-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-1-ona (4,1 g, 93 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

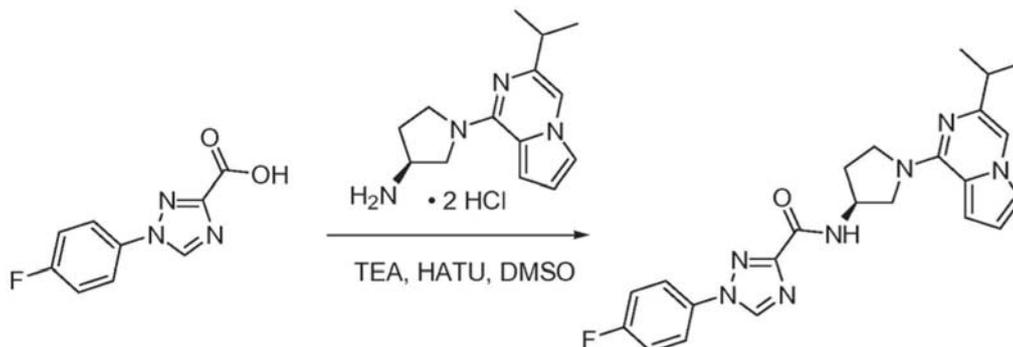
b) En un tubo a presión de vidrio de paredes gruesas de 150 ml se añadieron la lactona de la etapa a, 3-isopropil-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-1-ona (4,1 g, 23 mmol), NH₄OAc (9,4 g, 122 mmol) y ácido acético (25 ml). El tubo se cerró herméticamente con un casquillo de teflon, se sumergió en un baño de aceite precalentado ajustado a 160 °C, y se agitó durante 9 horas a esta temperatura. El tubo se retiró del baño, se añadieron 10 g más (130 mmol) de NH₄OAc, y la reacción se agitó a 160 °C durante 3 horas adicionales. Después, se eliminó a presión reducida ácido acético, y el residuo se recogió en 150 ml de DCM y 30 ml de NaHCO₃ saturado. Después de la filtración a través de celite, la fase acuosa se separó y se descartó, la fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MeOH al 1 %/diclorometano) para proporcionar 2,0 gramos de 3-isopropilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona (rendimiento del 49 %). MS: (ES) 177,2 (M+H⁺).

c) 3-isopropilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona de la etapa b (1,6 g, 4,7 mmol) se combinó con POCl₃ (20 ml) y se agitó a 70 °C durante 20 minutos. Se eliminó a presión reducida POCl₃. El residuo se recogió en DCM y se lavó dos veces con bicarbonato sódico saturado. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, MTBE al 5-10 %/hexanos) para proporcionar cloro-3-isopropilpirrolo[1,2-*a*]pirazina (1,09 g, rendimiento del 62 %).

d) En un vial de 20 ml se combinaron *N*-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (2,06 g, 11,1 mmol), 1-cloro-3-isopropilpirrolo[1,2-*a*]pirazina de la etapa c (1,09 g, 5,6 mmol), DIPEA (4,0 mmol, 23 mmol) y 1-metilpirrolidinona (1 ml) y la mezcla se calentó con agitación en un vial a 110 °C durante 1 hora. La temperatura se disminuyó a 90 °C y la reacción se agitó durante 16 horas más. Después, la mezcla de reacción orgánica se diluyó en DCM (100 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, NH₃ 7 M al 2 % en MeOH/diclorometano). El intermedio Boc-prottegido deseado se obtuvo después del secado. Se recogió en una cantidad mínima de metanol y diclorometano y se trató con HCl 4 M en dioxano (4 ml, 16 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 20 minutos, tiempo después del cual el matraz se retiró del calor, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadió dioxano. El precipitado de color blanco resultante, diclorhidrato de (3*S*)-1-(3-isopropilpirrolo [1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina, se recogió por filtración y se secó al vacío; 925 mg, rendimiento del 52 %).

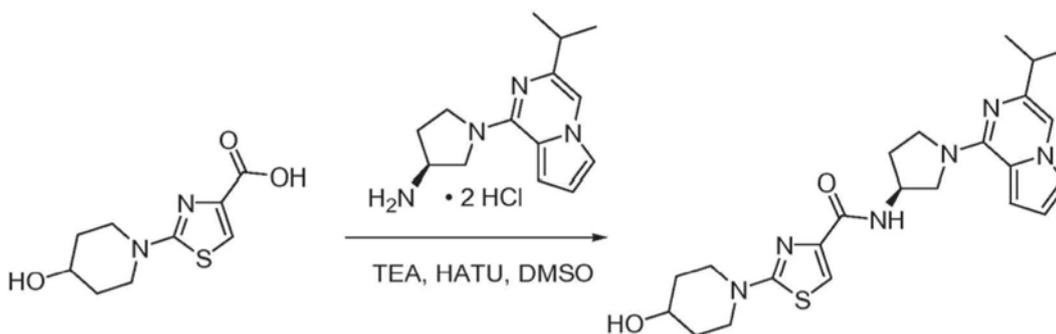
e) Se combinaron ácido 1-fenil-1,2,4-triazol-3-carboxílico (54 mg, 0,29 mmol), diclorhidrato de (3S)-1-(3-isopropilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (98 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,2 mmol) en 0,6 ml de DMSO. Se añadió HATU (110 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El DMSO se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 10-30 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el compuesto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,14 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,60-7,46 (m, 5 H), 6,90 (dd, *J* = 2,7, 4,3 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,60-3,85 (a, 4 H), 3,05-2,95 (m, 1 H), 2,60-2,38 (m, 2 H), 1,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H). MS: (ES) 416,2 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 38: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-N-[(3S)-1-(3-isopropilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida · sal trifluoroacetato**



15 Se combinaron ácido 1-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico (53 mg, 0,26 mmol), diclorhidrato de (3S)-1-(3-isopropilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (91 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,15 mmol) en 0,6 ml de DMSO. Se añadió HATU (104 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El DMSO se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 10-30 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el compuesto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (s, 1 H), 7,92 (dd, *J* = 4,7, 7,0 Hz, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,54 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 7,35 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,91 (dd, *J* = 2,7, 4,3 Hz, 1 H), 5,00-4,85 (m, 1H), 4,60-3,65 (a, 4 H), 3,05-2,95 (m, 1 H), 2,60-2,38 (m, 2 H), 1,35 (d, *J* = 7,0 Hz, 6 H). MS: (ES) 434,2 (M+H⁺).

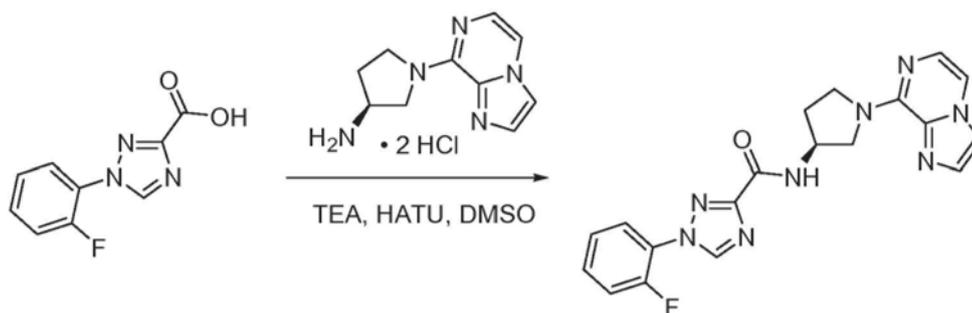
25 **Ejemplo 39: Síntesis de 2-(4-hidroxi-1-piperidil)-N-[(3S)-1-(3-isopropilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il]tiazol-4-carboxamida · sal trifluoroacetato**



30 Se combinaron ácido 2-(4-hidroxi-1-piperidil)tiazol-4-carboxílico (54 mg, 0,24 mmol), diclorhidrato de (3S)-1-(3-isopropilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (81 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol) en 0,6 ml de DMSO. Se añadió HATU (104 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó durante 25 minutos. El DMSO se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 10-30 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el compuesto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,52 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 6,90-6,87 (m, 1 H), 4,95-4,70 (m, 2 H), 4,60-3,80 (a, 4 H), 3,95-3,80 (m, 2 H), 3,36-3,20 (m, 2 H), 3,05-2,95 (m, 1 H), 2,60-2,30 (m, 2 H), 1,98-1,90 (m, 2 H), 1,62-1,55 (m, 2 H), 1,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H). MS: (ES) 455,2 (M+H⁺).

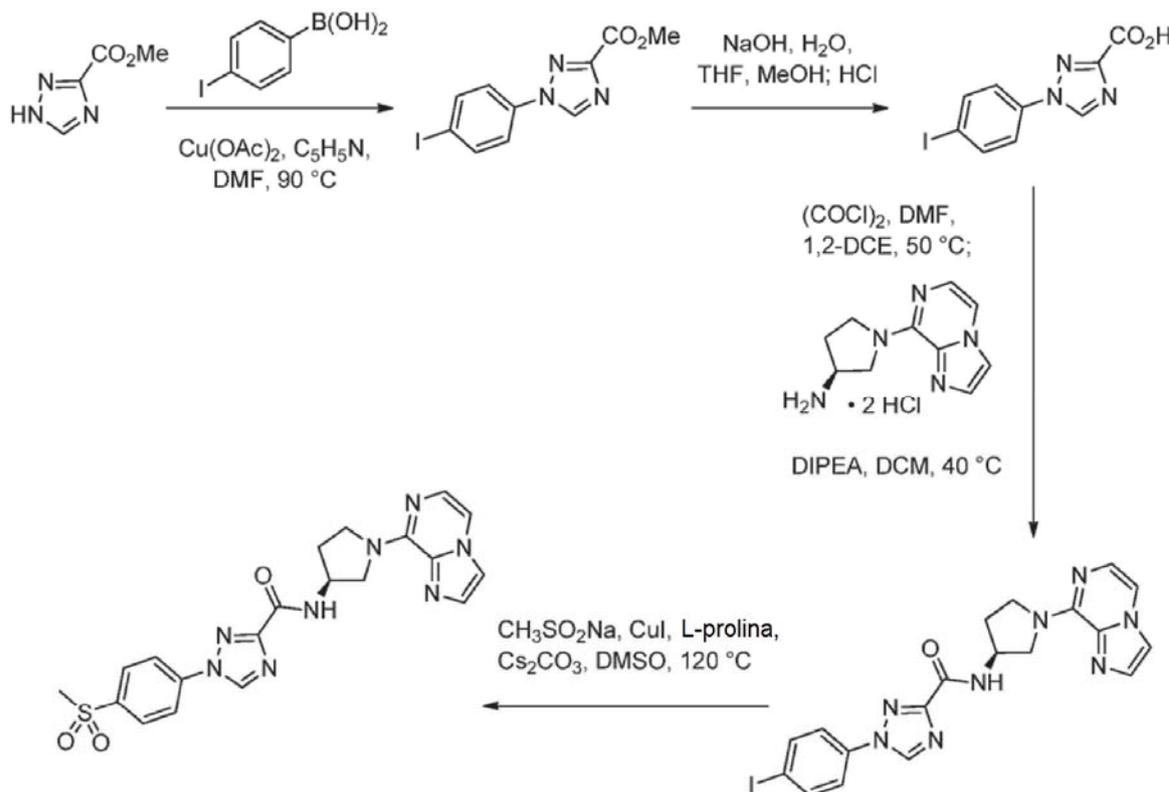
40 **Ejemplo 40: Síntesis de 1-(2-fluorofenil)-N-[(3S)-1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilpirrolidin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida · sal trifluoroacetato**

40



5 Se combinaron ácido 1-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico (41 mg, 0,20 mmol), diclorhidrato de (3S)-1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilpirrolidin-3-amina (69 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,80 mmol) en 0,5 ml de DMSO. Se añadió HATU (80 mg, 0,21 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Esto se siguió de la adición de ácido acético (0,1 ml), MeOH (0,4 ml) y agua (1 ml), filtración, y purificación por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 10-30 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar 40 mg del compuesto deseado (rendimiento del 40 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,95-7,82 (m, 3 H), 7,56-7,38 (m, 3 H), 7,17 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-3,65 (a, 5 H), 2,60-2,38 (m, 2 H). MS: (ES) 10 393,2 (M+H⁺).

Ejemplo 41: Síntesis de N-[(3S)-1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilpirrolidin-3-il]-1-(4-metilsulfonilfenil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida · sal trifluoroacetato



15 a) Un matraz de 100 ml se cargó con 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (2,8 g, 16 mmol), ácido 4-yodofenilborónico (4,0 g, 16 mmol), Cu(OAc)₂ (3,3 g, 18 mmol), piridina (1,5 ml, 19 mmol) y DMF (30 ml). La mezcla se agitó en un baño de aceite precalentado ajustado a 90 °C durante 30 minutos, tiempo durante el cual la solución cambió de color de un azul intenso a un verde claro. La mezcla se diluyó en EtOAc (200 ml), se filtró, y se lavó con 3:1 v/v de NH₄Cl saturado-NH₄OH al 30 %. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 20 %-60 %/hexanos) para obtener un polvo de color blanco de 1-(4-yodofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (830 mg, rendimiento del 16 %).

20 b) Se disolvió 1-(4-yodofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (830 mg, 2,5 mmol) en MeOH (20 ml) y THF (10 ml). Se añadió NaOH 1 M (2,5 ml, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió

25

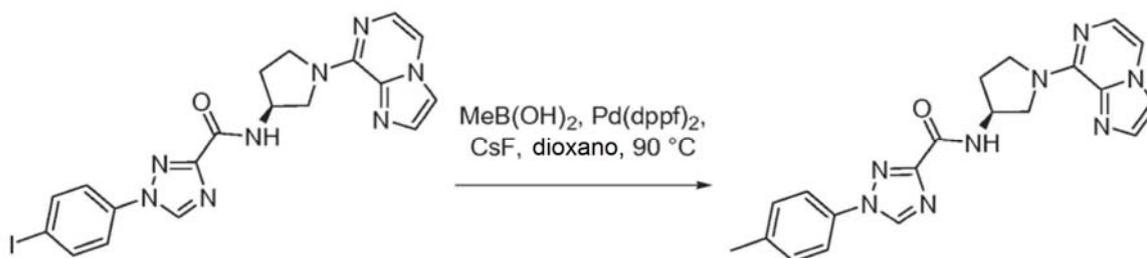
más cantidad de NaOH 1 M (2,5 ml, 2,5 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 4 mediante la adición de HCl 6 M, MeOH y THF se eliminaron a presión reducida y el precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener 680 mg (rendimiento del 86 %) de ácido 1-(4-yodofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico.

5 c) A una suspensión de ácido 1-(4-yodofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxílico (680 mg, 2,15 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,30 ml, 3,4 mmol) seguido de DMF (0,020 ml, 0,26 mmol). La mezcla se agitó en un baño de aceite a 50 °C durante 5 minutos, y después se concentró a presión reducida y se secó al vacío. El residuo obtenido se suspendió en DCM (10 ml) y a éste se le añadió diclorhidrato de (3S)-1-imidazo-

10 [1,2-a]pirazin-8-ilpirrolidin-3-amina (650 mg, 2,36 mmol) seguido de DIPEA (1,5 ml, 8,6 mmol). La mezcla se agitó, se llevó brevemente a ebullición, se retiró de la fuente de calor y se agitó durante 20 minutos más. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; MeOH al 2 %/diclorometano) para obtener 886 mg de una espuma de color blanco (rendimiento del 82 %).

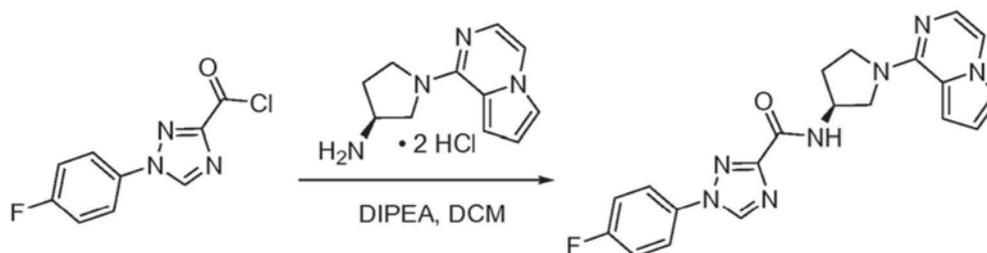
15 d) Se combinaron *N*-[(3S)-1-Imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilpirrolidin-3-il]-1-(4-yodofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida de la etapa c (73 mg, 0,15 mmol), metanosulfonato sódico (31 mg, 0,30 mmol), CuI (5,4 mg, 0,028 mmol), prolina (6,8 mg, 0,059 mmol), Cs₂CO₃ (23 mg, 0,70 mmol) y DMSO (0,40 ml) juntos en un vial de 4 ml y se agitaron a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 10-30 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el compuesto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,31 (s, 1 H), 9,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 0,5 H), 8,20-8,10 (m, 4 H), 8,05 (s, 1 H), 7,95 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,18 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 5,00-3,65 (a, 5 H), 3,18 (s, 3 H), 2,60-2,38 (m, 2 H). MS: (ES) 453,2 (M+H⁺).

25 **Ejemplo 42: Síntesis de *N*-[(3S)-1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilpirrolidin-3-il]-1-(*p*-tolil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida · sal trifluoroacetato**



30 En un vial de 4 ml se combinaron *N*-[(3S)-1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilpirrolidin-3-il]-1-(4-yodofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (64 mg, 0,13 mmol), ácido metilborónico (32 mg, 0,53 mmol), dicloruro de (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (9,5 mg, 0,013 mmol), CsF (67 mg, 0,44 mmol) y dioxano desgasificado (0,80 ml). El vial se cerró herméticamente y se agitó a 90 °C durante 2 horas. El dioxano se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 10-30 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el compuesto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,07 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,17 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 5,00-3,65 (a, 5 H), 2,60-2,38 (m, 2 H), 2,41 (s, 1 H). MS: (ES) 389,2 (M+H⁺).

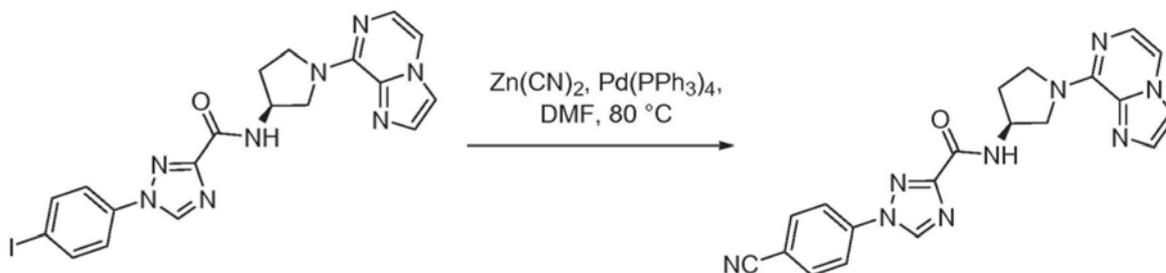
40 **Ejemplo 43: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-*N*-[(3S)-1-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ilpirrolidin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida · sal trifluoroacetato**



45 A una suspensión de cloruro de 1-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazol-3-carbonilo (70 mg, 0,31 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió diclorhidrato de (3S)-1-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ilpirrolidin-3-amina (104 mg, 0,38 mmol) seguido de DIPEA (0,70 ml, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (gradiente al 10-30 % de CH₃CN/H₂O con modificador de TFA al 0,1 %) y se secó (liofilizador) para dar el compuesto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (s, 1 H), 7,91-7,88 (m, 2 H), 7,79 (dd, *J* = 1,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 7,34 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,95 (dd, *J* = 2,8, 4,7 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-4,85 (m, 1H), 4,80-3,65 (a, 4 H), 2,60-2,38 (m, 2 H). MS: (ES) 392,2

(M+H⁺).**Ejemplo 44: Síntesis de 1-(4-cianofenil)-N-[(3S)-1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilpirrolidin-3-il]-1,2,4-triazol-3-carboxamida**

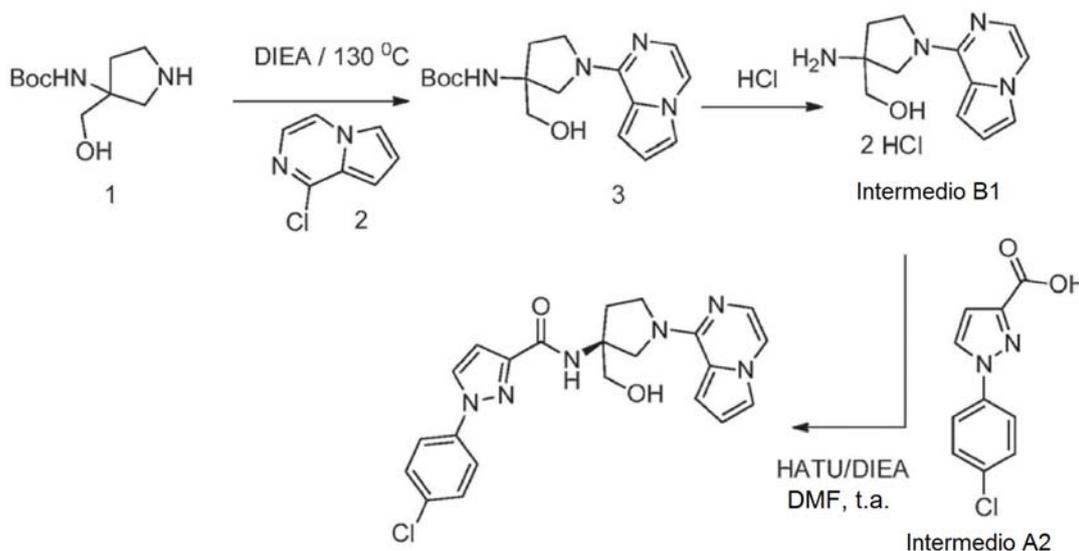
5



En un vial de 4 ml se añadieron *N*-[(3*S*)-1-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-ilpirrolidin-3-il]-1-(4-yodofenil)-1,2,4-triazol-3-carboxamida (82 mg, 0,16 mmol), Zn(CN)₂ (24 mg, 0,20 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (23 mg, 0,020 mmol) y DMF desgasificada. El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La DMF se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, NH₃ 7 M en MeOH/diclorometano) para obtener 48 mg de un polvo de color blanco del producto deseado (rendimiento del 74 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 7,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,44 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 7,40-7,30 (m, 2 H), 5,00-4,85 (m, 1H), 4,50-4,35 (a, 1 H), 4,30-4,15 (a, 3 H), 2,50-2,38 (m, 1 H), 2,25-2,15 (m, 1 H). MS: (ES) 400,1 (M+H⁺).

10

15

Ejemplo 45: Síntesis de 1-(4-clorofenil)-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-1-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida

20

a) A una mezcla de 1 (1,0 g, 4,6 mmol) y 580 mg de 2 (580 mg, 3,8 mmol) se le añadieron 1,7 ml de base de Hunig (9,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron 200 ml de isopropanol/cloroformo (1:2), y los productos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 % en EtOAc) para obtener el producto deseado 3 en forma de un polvo de color pardo (700 mg, 46 %).

25

b) Una mezcla de 3 (332 mg, 1,0 mmol) y 3 ml de 4,0 M de HCl en dioxano (12 mmol) se agitó a 50 °C durante 1 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un polvo de color pardo (300 mg, 98 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

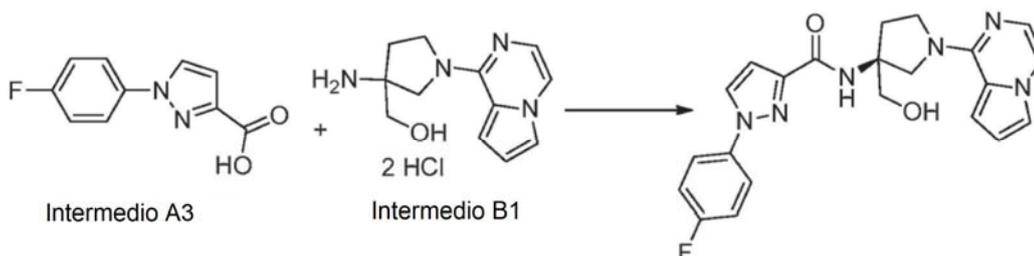
30

c) Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A2 (92 mg, 0,417 mmol), el intermedio B1 (122 mg, 0,40 mmol), HATU (166 mg, 0,437 mmol), base de Hunig (146 mg, 1,12 mmol) y 4 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroformo (1:2), seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se

35

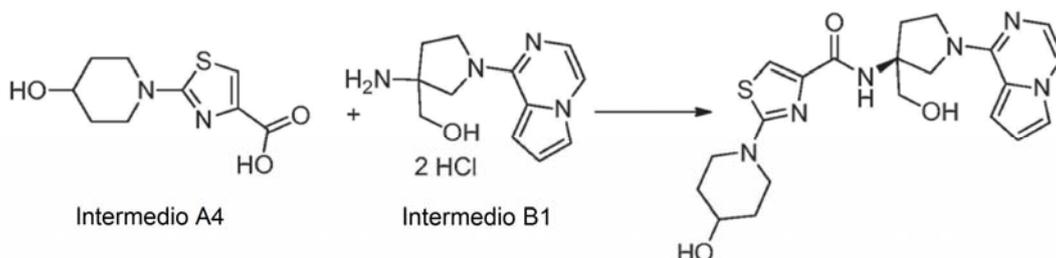
concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto deseado (105 mg, 60 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J = 2,2, 6,9$ Hz, 2 H), 7,48 (dd, $J = 2,2, 6,9$ Hz, 2 H), 7,42 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,39 (dd, $J = 1,1, 2,6$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 6,65 (dd, $J = 2,5, 4,1$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H), 4,15 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H), 4,02-3,88 (m, 4 H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 437,2, observado 437.

Ejemplo 46: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-*N*-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-1-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il-pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida



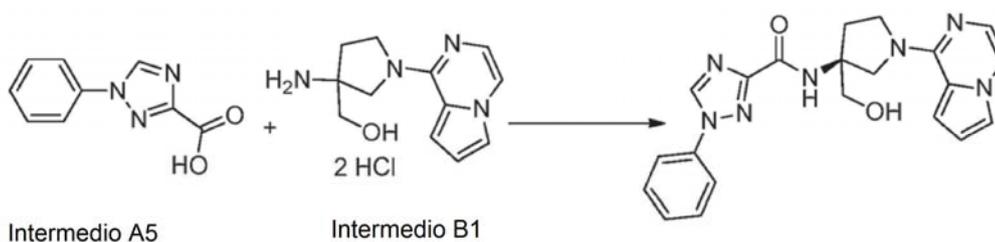
Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A3 (83 mg, 0,417 mmol), el intermedio B1(122 mg, 0,40 mmol), HATU (166 mg, 0,437 mmol), base de Hunig (146 mg, 1,12 mmol) y 4 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroforno (1:2), seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para obtener el producto deseado (120 mg, 71 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,86-7,82 (m, 2 H), 7,42 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 7,38 (t, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,21 (dt, $J = 2,2, 8,4$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 6,64 (dd, $J = 2,5, 4,0$ Hz, 1 H), 4,34 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H), 4,02-3,88 (m, 4 H), 2,65-2,55 (m, 1 H), 2,45-2,36 (m, 1 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 421,2, observado 421.

Ejemplo 47: Síntesis de *N*-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-1-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il-pirrolidin-3-il]-2-(4-hidroxi-1-piperidil)tiazol-4-carboxamida



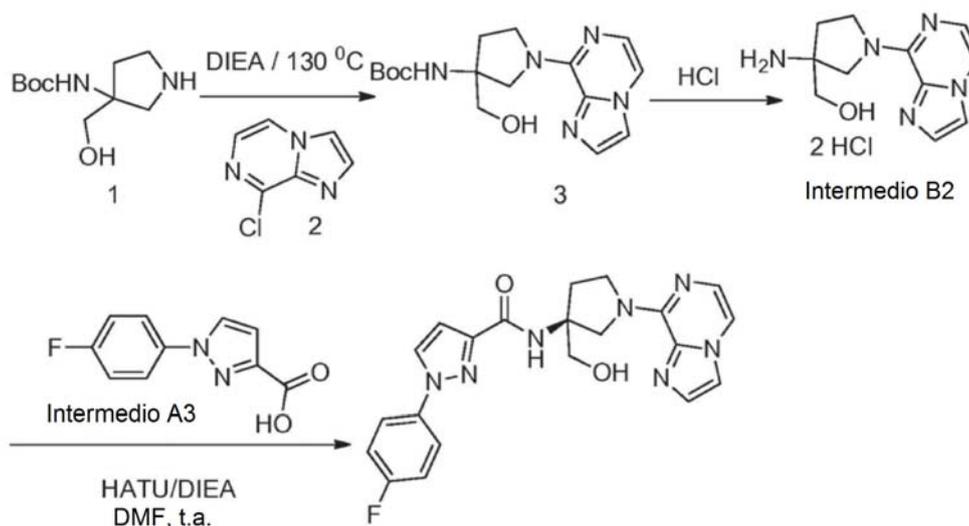
Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A4 (90 mg, 0,395 mmol), el intermedio B1(122 mg, 0,40 mmol), HATU (166 mg, 0,437 mmol), base de Hunig (146 mg, 1,12 mmol) y 4 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroforno (1:2), seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para obtener el producto deseado (85 mg, 49 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1 H), 7,80-7,76 (m, 1 H), 7,72 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 6,94 (dd, $J = 2,4, 4,4$ Hz, 1 H), 6,85 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 4,80-4,60 (a, 1 H), 4,50-4,20 (a, 2 H), 4,02-3,80 (m, 4 H), 3,35-3,25 (m, 4 H), 2,78-2,66 (m, 1 H), 2,56-2,45 (m, 1 H), 1,98-1,88 (m, 2 H), 1,64-1,52 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 443,2, observado 443.

Ejemplo 48: Síntesis de *N*-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-1-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il-pirrolidin-3-il]-1-fenil-1,2,4-triazol-3-carboxamida



Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A5 (76 mg, 0,40 mmol), el intermedio B1(122 mg, 0,40 mmol), HATU (166 mg, 0,437 mmol), base de Hunig (146 mg, 1,12 mmol) y 4 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroforno (1:2), seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto deseado (110 mg, 62 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1 H), 7,85 (td, *J* = 1,5, 7,4 Hz, 2 H), 7,76 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 7,55 (m, 2 H), 7,46 (m, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,60-3,80 (a, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 2,82-2,70 (m, 1 H), 2,58-2,48 (m, 1 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₁N₇O₂ [M + H]⁺ 404,2, observado 404.

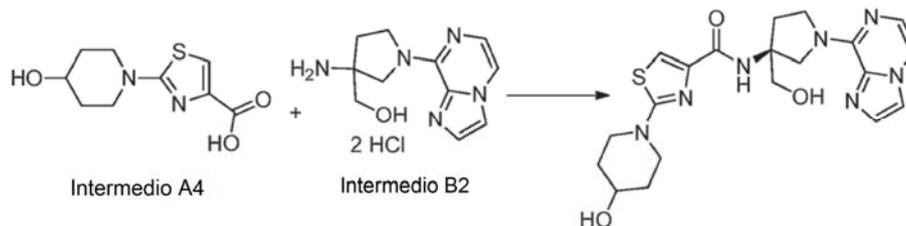
Ejemplo 49: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il-pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida



a) A una mezcla de 1 (1,0 g, 4,6 mmol) y 580 mg de 2 (580 mg, 3,8 mmol) se le añadieron 1,7 ml de base de Hunig (9,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron 200 ml de isopropanol/cloroforno (1:2), y los productos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 0 - 10 % en EtOAc) para obtener el producto deseado 3 en forma de un polvo de color pardo (900 mg, 58 %).

b) Una mezcla de 3 (333 mg, 1 mmol) y 3 ml de HCl 4,0 M en dioxano (12 mmol) se agitó a 50 °C durante 1 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un polvo de color pardo (300 mg, 98 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

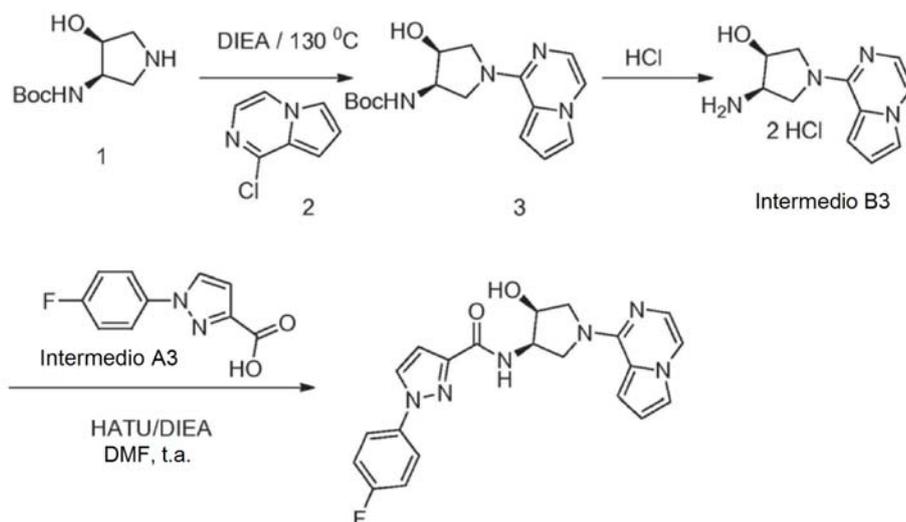
c) Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A3 (86 mg, 0,417 mmol), el intermedio B2 (120 mg, 0,40 mmol), HATU (166 mg, 0,437 mmol), base de Hunig (146 mg, 1,12 mmol) y 4 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroforno (1:2) seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para obtener el producto deseado (118 mg, 71 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 7,86-7,82 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,12 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 4,60-3,80 (a, 4 H), 4,00 (s, 2 H), 2,80-2,70 (m, 1 H), 2,56-2,46 (m, 1 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₀FN₇O₂ [M + H]⁺ 422,2, observado 422.

Ejemplo 50: Síntesis de *N*-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-1-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il-pirrolidin-3-il]-2-(4-hidroxi-1-piperidil)tiazol-4-carboxamida

5 Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A4 (90 mg, 0,395 mmol), el intermedio B2 (120 mg, 0,40 mmol), HATU (166 mg, 0,437 mmol), base de Hunig (146 mg, 1,12 mmol) y 4 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroforno (1:2) seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto deseado (81 mg, 49 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1 H), 7,90 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,35 (s, 2 H), 7,14 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 4,60-3,80 (a, 4 H), 3,94 (s, 2 H), 3,90-3,80 (m, 3 H), 3,32-3,20 (m, 2 H), 2,75-2,65 (m, 1 H), 2,52-2,45 (m, 1 H), 1,97-1,87 (m, 2 H), 1,64-1,50 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₀H₂₅N₇O₃S[M + H]⁺444,2, observado 444.

Ejemplo 51: Síntesis de *N*-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-1-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il-pirrolidin-3-il]-1-fenil-1,2,4-triazol-3-carboxamida

20 Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A5 (76 mg, 0,40 mmol), el intermedio B2 (122 mg, 0,40 mmol), HATU (166 mg, 0,437 mmol), base de Hunig (146 mg, 1,12 mmol) y 4 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroforno (1:2), seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto deseado (110 mg, 62 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1 H), 8,02 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,84 (dd, *J* = 1,5, 8,8 Hz, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,55 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 7,46 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,60-3,80 (a, 4 H), 2,80-2,70 (m, 1 H), 2,58-2,48 (m, 1 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₀H₂₀N₈O₂ [M + H]⁺ 405,2, observado 405.

Ejemplo 52: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxi-1-pirrol-1,2-*a*]pirazin-1-il-pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida

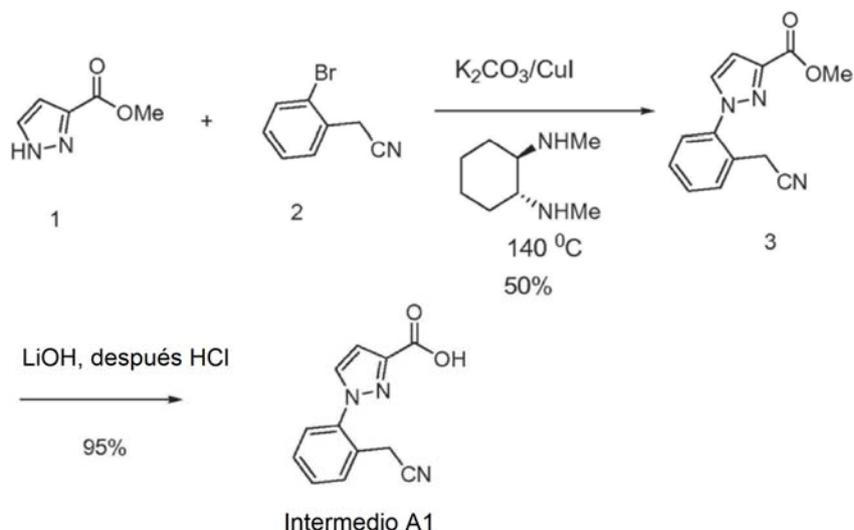
30

a) A una mezcla de 1 (120 mg, 0,59 mmol) y 2 (90 mg, 0,59 mmol) se le añadieron 1,0 ml de base de Hunig (5,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron 200 ml de isopropanol/cloroformo (1:2), y los productos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 0 - 10 % en EtOAc) para obtener el producto deseado 3 en forma de un polvo de color pardo (150 mg, 79 %).

b) Una mezcla de 3 (150 mg, 0,47 mmol) y 2 ml de HCl 4,0 M en dioxano (8,0 mmol) se agitó a 50 °C durante 1 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un polvo de color pardo (130 mg, 95 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

c) Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A3 (43 mg, 0,209 mmol), el intermedio B2 (60 mg, 0,20 mmol), HATU (83 mg, 0,218 mmol), base de Hunig (73 mg, 0,56 mmol) y 2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroformo (1:2), seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto deseado (54 mg, 50 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,89-7,84 (m, 2 H), 7,77 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 7,26 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,98 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,92 (t, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 4,70-3,60 (a, 4 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₁₉FN₆O₂ [M + H]⁺ 407,2, observado 407.

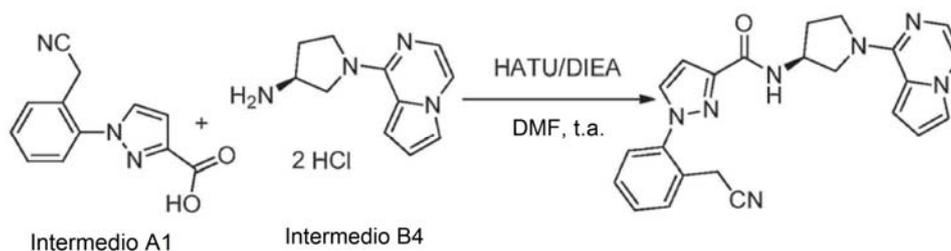
Ejemplo 53: Síntesis del intermedio A1



a) Un matraz de 50 ml se cargó con 1,89 g de material de partida 1 (15 mmol), 1,96 g de material de partida 2 (10 mmol), 400 mg de CuI (2,0 mmol), 4,5g de K₂CO₃ (3,3 mmol) y 0,9 ml de *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexildiamina (2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron 200 ml de EtOAc, y los productos orgánicos se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0 - 25 % en hexanos) para obtener el producto deseado 3 (1,2 g, 50 %).

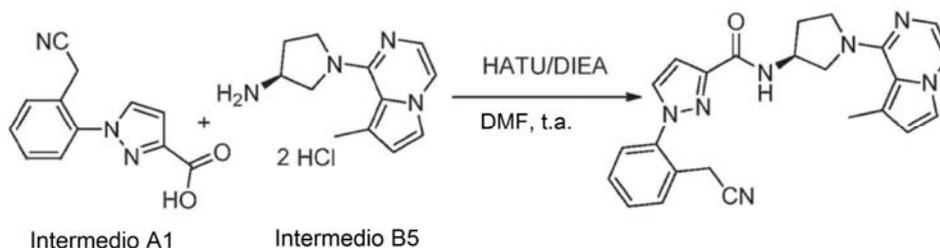
b) A una solución del éster 3 (240 mg, 1 mmol) en THF se le añadieron 3,0 ml de LiOH 1,0 M (3,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió HCl 1,0 M para ajustar el pH a 1,0 y los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml), seguido de secado sobre MgSO₄. La concentración a presión reducida dio el producto en forma de un sólido de color blanco (217 mg, 96 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 54: Síntesis de 1-[2-(cianometil)fenil]-*N* [(3*S*)-1-pirrolol[1,2-*a*]pirazin-1-ilpirrolidin-3-il] pirazol-3-carboxamida



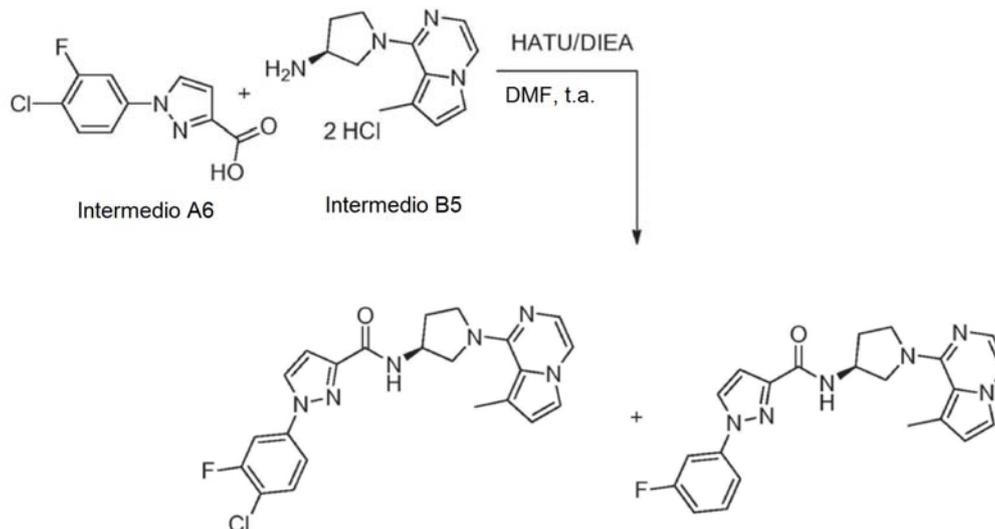
Un vial de 10 ml se cargó con intermedio A1 (45 mg, 0,20 mmol), el intermedio B4 (55 mg, 0,20 mmol), HATU (83 mg, 0,22 mmol), base de Hunig (73 mg, 0,6 mmol) y 2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroformo (1:2) seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto deseado (56 mg, 68 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,60-7,48 (m, 5 H), 6,98 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,91 (dd, *J* = 2,6, 4,4 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 4,95-3,65 (a, 5 H), 3,93 (s, 2 H), 2,55-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₃H₂₁N₇O[M + H]⁺ 412,2, observado 412.

Ejemplo 55: Síntesis de 1-[2-(cianometil)fenil]-N-[(3S)-1-(8-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida



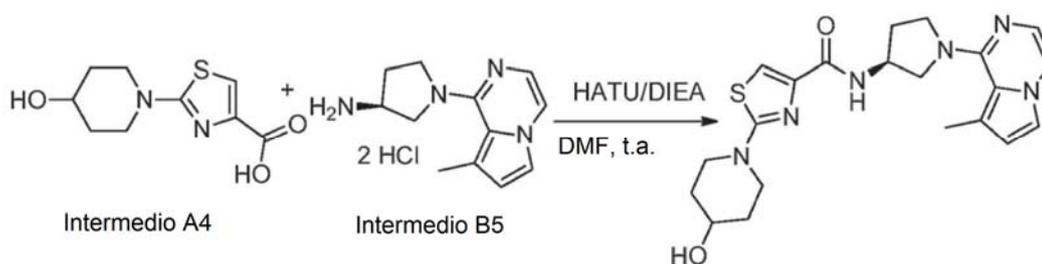
Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A1 (45 mg, 0,20 mmol), el intermedio B5 (58 mg, 0,20 mmol), HATU (83 mg, 0,22 mmol), base de Hunig (78 mg, 0,6 mmol) y 2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroformo (1:2), seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto deseado (60 mg, 56 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,65-7,57 (m, 3 H), 7,54-7,46 (m, 3 H), 6,97 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,75-6,72 (m, 2 H), 4,82-4,75 (m, 1 H), 4,28-4,24 (m, 1 H), 4,08-4,00 (m, 1 H), 3,98-3,90 (m, 4 H), 2,61 (s, 3 H), 2,52-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₄H₂₃N₇O[M + H]⁺ 426,2, observado 426.

Ejemplo 56: Síntesis de 1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-N-[(3S)-1-(8-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida y 1-(3-fluorofenil)-N-[(3S)-1-(8-metilpirrolo [1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida



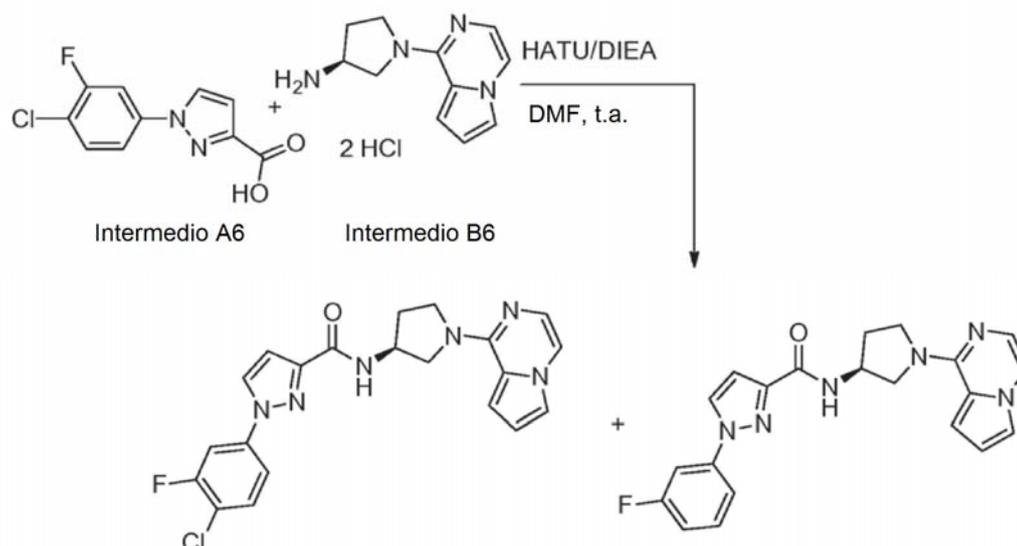
Un vial de 10 ml se cargó con intermedio A6 (48 mg, 0,20 mmol), el intermedio B5 (58 mg, 0,20 mmol), HATU (83 mg, 0,22 mmol), base de Hunig (78 mg, 0,6 mmol) y 2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroformo (1:2), seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto de clorofluoro (40 mg, 46 %) y un producto de fluoro (5 mg, 6 %). **1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-N-[(3S)-1-(8-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida:** ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,90 (dd, *J* = 2,6, 10,3 Hz, 1 H), 7,72-7,64 (m, 3 H), 7,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,77-6,73 (m, 2 H), 4,82-4,75 (m, 1 H), 4,30-4,24 (m, 1 H), 4,08-3,92 (m, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,52-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₀ClFN₆O[M + H]⁺ 439,2, observado 439. **1-(3-fluorofenil)-N-[(3S)-1-(8-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida:** ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,76-7,64 (m, 3 H), 7,53 (dt, *J* = 6,2, 8,4 Hz, 2 H), 7,13 (dt, *J* = 2,5, 8,4 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,77-6,73 (m, 2 H), 4,82-4,75 (m, 1 H), 4,30-4,24 (m, 1 H), 4,08-3,92 (m, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,52-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₁FN₆O[M + H]⁺ 405,2, observado 405.

15 **Ejemplo 57: Síntesis de 2-(4-hidroxi-1-piperidil)-N-[(3S)-1-(8-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il] tiazol-4-carboxamida**



20 Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A4 (45 mg, 0,20 mmol), el intermedio B5 (58 mg, 0,20 mmol), HATU (83 mg, 0,22 mmol), base de Hunig (78 mg, 0,6 mmol) y 2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroformo (1:2) seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto deseado (35 mg, 41 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,68-7,65 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 6,76-6,74 (m, 2 H), 4,75-4,65 (m, 1 H), 4,25-4,15 (m, 1 H), 4,06-3,80 (m, 5 H), 3,35-3,20 (m, 3 H), 2,62 (s, 1 H), 2,50-2,30 (m, 2 H), 1,98-1,90 (m, 2 H), 1,65-1,52 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₆N₆O₂S[M + H]⁺ 427,2, observado 427.

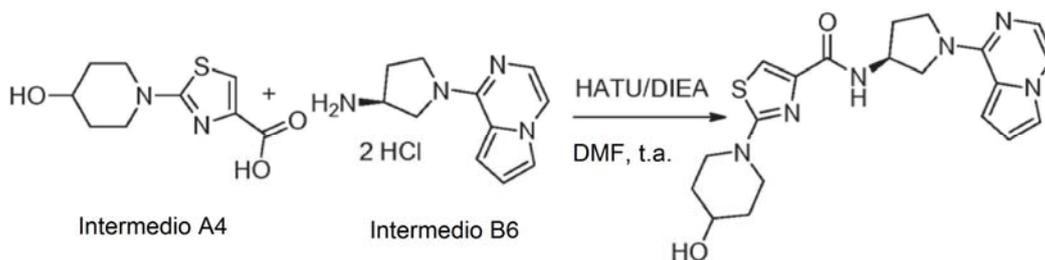
30 **Ejemplo 58: Síntesis de 1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-N-[(3S)-1-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il]pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida y 1-(3-fluorofenil)-N-[(3S)-1-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il]pirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida**



35 Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A6 (48 mg, 0,20 mmol), el intermedio B6 (58 mg, 0,20 mmol), HATU (83 mg, 0,22 mmol), base de Hunig (78 mg, 0,6 mmol) y 2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroformo (1:2) seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y

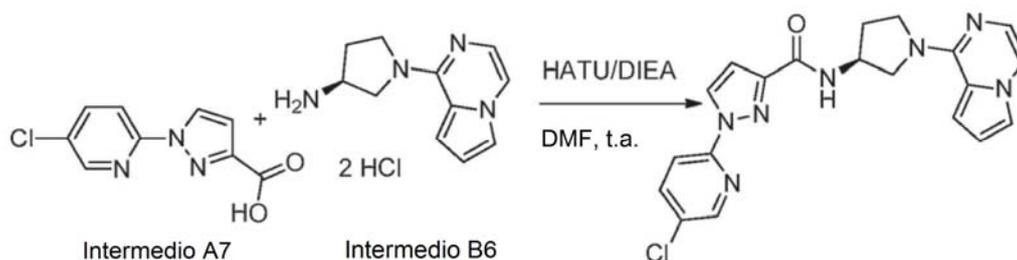
salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto de 4-cloro-3-fluoro (38 mg, 45 %) y el producto de 3-fluoro (8 mg, 10 %). **Síntesis de 1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-N-[(3S)-1-pirrololo[1,2-a]pirazin-1-ilpirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida:** ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 2,6, 10,3 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,71-7,68 (m, 2 H), 7,61-7,55 (m, 2 H), 6,97 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,92 (dd, *J* = 2,6, 4,4 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 4,95-3,70 (a, 5 H), 2,60-2,36 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₁₈ClFN₆O [M + H]⁺ 425,2, observado 425. **1-(3-fluorofenil)-N-[(3S)-1-pirrololo[1,2-a]pirazin-1-ilpirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida:** ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,79-7,68 (m, 4 H), 7,59-7,48 (m, 2 H), 7,14 (dt, *J* = 2,8, 8,6 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 2,6, 4,4 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,95-3,70 (a, 5 H), 2,60-2,36 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₁₉FN₆O [M + H]⁺ 391,2, observado 391.

Ejemplo 59: Síntesis de 2-(4-hidroxi-1-piperidil)-N-[(3S)-1-pirrololo[1,2-a]pirazin-1-ilpirrolidin-3-il] tiazol-4-carboxamida



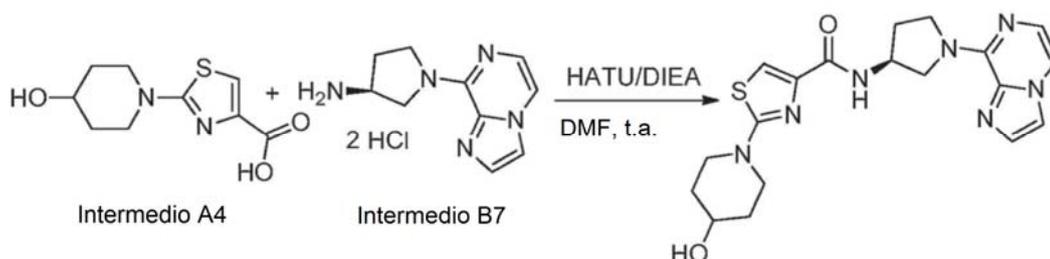
Un vial de 10 ml se cargó con intermedio A4 (45 mg, 0,20 mmol), el intermedio B6 (55 mg, 0,20 mmol), HATU (83 mg, 0,22 mmol), base de Hunig (78 mg, 0,6 mmol) y 2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroforno (1:2), seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto deseado (65 mg, 79 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,76 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,53 (dd, *J* = 2,5, 4,0 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,82-4,75 (m, 1 H), 4,70-3,60 (a, 4 H), 3,90-3,80 (m, 2 H), 3,40-3,20 (m, 3 H), 2,52-2,30 (m, 2 H), 1,96-1,90 (m, 2 H), 1,65-1,52 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₀H₂₄FN₆O₂S[M + H]⁺ 413,2, observado 413.

Ejemplo 60: Síntesis de 1-(5-cloro-2-piridil)-N-[(3S)-1-pirrololo[1,2-a]pirazin-1-ilpirrolidin-3-il]pirazol-3-carboxamida



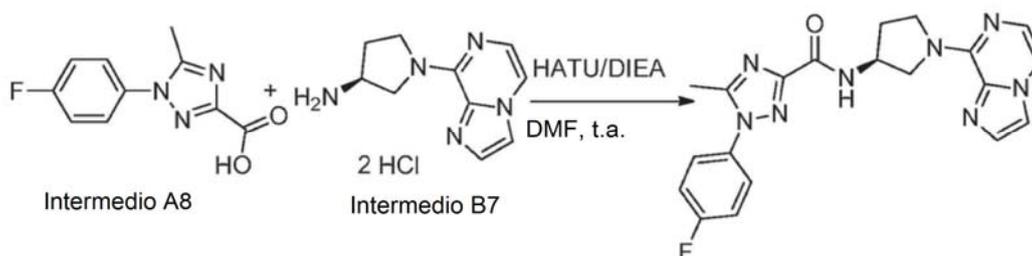
Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A7 (45 mg, 0,20 mmol), el intermedio B6 (55 mg, 0,20 mmol), HATU (83 mg, 0,22 mmol), base de Hunig (78 mg, 0,6 mmol) y 2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroforno (1:2), seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto deseado (45 mg, 56 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,61 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,72 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,94-6,91 (m, 1 H), 6,85 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 5,00-3,65 (a, 5 H), 2,60-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₀H₁₈ClN₇O[M + H]⁺ 408,2, observado 408.

Ejemplo 61: Síntesis de 2-(4-hidroxi-1-piperidil)-N-[(3S)-1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilpirrolidin-3-il] tiazol-4-carboxamida



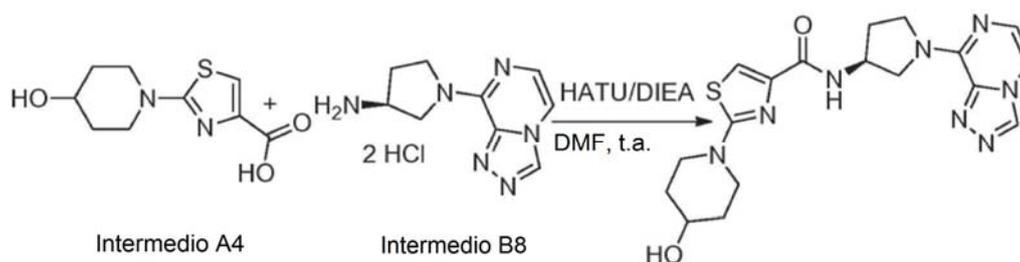
Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A4 (90 mg, 0,40 mmol), el intermedio B7 (100 mg, 0,40 mmol), HATU (166 mg, 0,40 mmol), base de Hunig (156 mg, 1,2 mmol) y 4 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroforno (1:2), seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto deseado (80 mg, 48 %). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (s, 1 H), 7,66 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,22 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 4,76-4,65 (m, 1 H), 4,40-4,30 (m, 1 H), 4,20-3,75 (m, 4 H), 3,40-3,20 (m, 4 H), 2,42-2,10 (m, 2 H), 1,95-1,85 (m, 2 H), 1,65-1,50 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $C_{19}H_{23}N_7O_2S[M + H]^+$ 414,2, observado 414.

Ejemplo 62: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-N-[(3S)-1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilpirrolidin-3-il]-5-metil-1,2,4-triazol-3-carboxamida



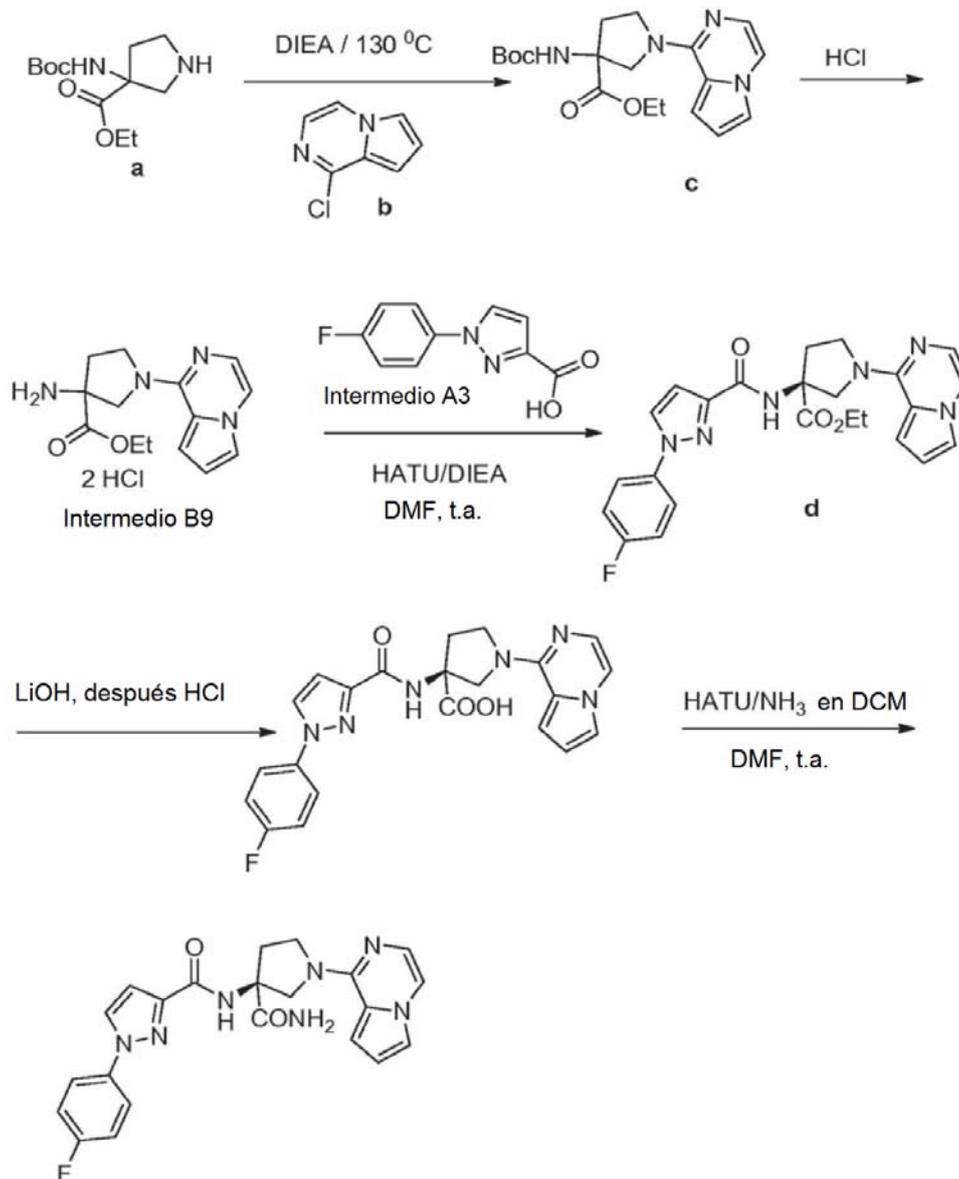
Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A8 (82 mg, 0,30 mmol), el intermedio B7 (82 mg, 0,30 mmol), HATU (125 mg, 0,33 mmol), base de Hunig (160 mg, 1,23 mmol) y 4 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroforno (1:2), seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto deseado (65 mg, 53 %). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (d, $J = 6,3$ Hz, 0,2 H), 8,05 (s, 1 H), 7,94 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,64-7,59 (m, 2 H), 7,36-7,30 (m, 2 H), 7,17 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 5,00-4,85 (m, 1H), 4,80-3,65 (a, 4 H), 2,51 (s, 3 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $C_{20}H_{19}FN_8O[M + H]^+$ 407,2, observado 407.

Ejemplo 63: Síntesis de 2-(4-hidroxi-1-piperidil)-N-[(3S)-1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilpirrolidin-3-il]tiazol-4-carboxamida



Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A4 (90 mg, 0,40 mmol), el intermedio B8 (100 mg, 0,40 mmol), HATU (166 mg, 0,40 mmol), base de Hunig (156 mg, 1,2 mmol) y 4 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de isopropanol/cloroforno (1:2), seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el producto deseado (75 mg, 45 %). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,26 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 4,73-4,68 (m, 1 H), 4,60-3,60 (a, 4 H), 3,96-3,80 (m, 3 H), 3,35-3,20 (m, 2 H), 2,45-2,35 (m, 1 H), 2,30-2,18 (m, 1 H), 1,95-1,88 (m, 2 H), 1,62-1,50 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $C_{18}H_{22}N_8O_2S[M + H]^+$ 415,2, observado 415.

Ejemplo 64: Síntesis de ácido 3-[[1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carbonil]amino]-1-pirrolidino[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-carboxílico y N-3-carbamoil-1-pirrolidino[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-il-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida



5

a) A una mezcla de a (248 mg, 1,0 mmol) y b (152 mg, 1,0 mmol) se le añadieron 2,0 ml de base de Hunig (9,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de isopropanol/cloroforno (1:2), y después la mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 0 - 10 % en EtOAc) para obtener el producto deseado c en forma de un polvo de color pardo (250 mg, 67 %).

b) Una mezcla de c (250 mg, 0,67 mmol) y 2 ml de HCl 4,0 M en dioxano (8 mmol) se agitó a 50 °C durante 1 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un polvo de color pardo (228 mg, 98 %), que se usó como el intermedio B9 en la siguiente etapa sin purificación adicional.

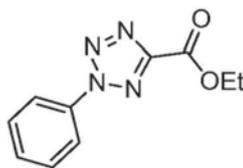
c) Un vial de 10 ml se cargó con el intermedio A3 (136 mg, 0,66 mmol), el intermedio B9 (228 mg, 0,66 mmol), HATU (274 mg, 0,72 mmol), base de Hunig (257 mg, 1,98 mmol) y 5 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de EtOAc, seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 % en

hexanos) para obtener el producto deseado d (220 mg, 72 %).

d) Un vial de 10 ml se cargó con d (230 mg, 0,50 mmol), LiOH 1 N (3 ml) y 3 ml de MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se ajustó a pH 3,0. Después, la mezcla se extrajo con 100 ml de EtOAc, seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 100 % en hexanos) para obtener el producto deseado (205 mg, 95 %). **Ácido 3-[[1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carbonil]amino]-1-pirrolidino[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-carboxílico**: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,89 (m, 2 H), 7,78 (dd, *J* = 1,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 7,30-7,22 (m, 2 H), 6,97 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 2,8, 4,3 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,60-3,80 (a, 4 H), 2,90-2,82 (m, 1 H), 2,80-2,70 (m, 1 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₁₉FN₆O₃ [M + H]⁺ 435,2, observado 435.

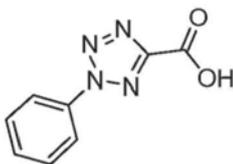
e) Un vial de 10 ml se cargó ácido 3-[[1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carbonil]amino]-1-pirrolidino[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol), HATU (114 mg, 0,3 mmol), NH₃ saturado en DCM (2 ml) y 5 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con 100 ml de EtOAc, seguido de lavado con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 % en hexanos) para obtener el producto deseado (75 mg, 69 %). **N-3-carbamoil-1-pirrolidino[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-il-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida**: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,88 (m, 2 H), 7,78 (c, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 7,30-7,22 (m, 2 H), 6,99 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 6,93 (dd, *J* = 2,7, 4,3 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,60-3,80 (a, 4 H), 2,90-2,80 (m, 1 H), 2,78-2,68 (m, 1 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₀FN₇O₂ [M + H]⁺ 434,2, observado 434.

25 Ejemplo 65: Síntesis de 2-fenil-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo



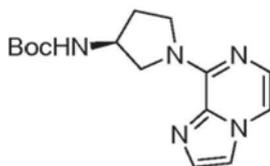
A una solución de anilina (0,58 g, 6,2 mmol) en 9,2 ml de EtOH/H₂O (1:1) a 0 °C se le añadieron 2,3 ml de HCl conc. seguido de NaNO₂ (0,47 g, 6,8 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A una solución separada de glioxalato de etilo (1,74 g, 17 mmol, 3,1 equiv.) en 34 ml de EtOH se le añadió p-toluenosulfonilhidrazida (1,0 g, 5,4 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en 34 ml de piridina y se enfrió a 0 °C. A la solución enfriada se le añadió la sal de diazonio preformada. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se inactivó con H₂O. El contenido se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hex: EtOAc, 9:1) proporcionó 2-fenil-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo (0,84 g, 3,9 mmol, 71 %).

40 Ejemplo 66: Síntesis de ácido 2-fenil-2H-tetrazol-5-carboxílico



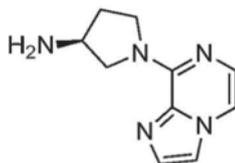
A una solución de 2-fenil-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo (0,84 g, 3,9 mmol, 1 equiv.) en 7,6 ml de EtOH/H₂O (1,5:1) se le añadió NaOH (0,31 g, 7,8 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 min y después se inactivó con 0,65 ml de HCl conc. El contenido se filtró y se lavó con MeOH y el filtrado se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 100 %) proporcionó ácido 2-fenil-2H-tetrazol-5-carboxílico (0,41 g, 2,2 mmol, 55 %).

50 Ejemplo 67: Síntesis de (1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



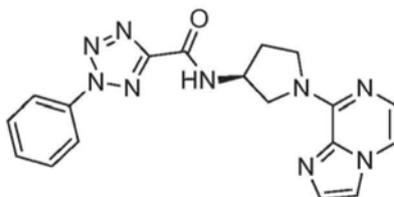
A una solución de pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo (80,2 g, 0,43 mol, 1,1 equiv.) en 75 ml de diisopropilamina y 34 ml de NMP se le añadió en porciones 8-cloroimidazo[1,2-*a*]pirazina (60 g, 0,39 mol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h y después se diluyó con 1,2 l de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar (1-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (111,7 g, 0,37 mol, 94 %).

Ejemplo 68: Síntesis de (S)-1-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina



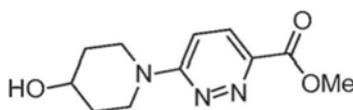
A una solución de cloruro de acetilo (114 ml, 1,6 mol) en 290 ml de MeOH a 0 °C se le añadió una solución de (1-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (111,7 g, 0,37 mol) en 450 ml de MeOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se calentó a 60 °C durante 30 min. El producto se filtró, se lavó con 200 ml de MeOH y se secó en una estufa de vacío para proporcionar (S)-1-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina (101,2 g, 1,6 mol, 100 %).

Ejemplo 69: Síntesis de (S)-N-(1-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-2-fenil-2*H*-tetrazol-5-carboxamida



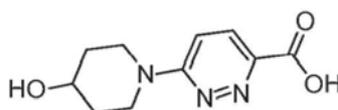
A una solución de ácido 2-fenil-2*H*-tetrazol-5-carboxílico (0,10 g, 0,53 mmol, 1 equiv.) y (S)-1-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina (0,15 g, 0,53 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de DMSO se le añadieron trietilamina (0,22 ml, 0,58 mmol, 1,1 equiv.) y HATU (0,22 g, 0,58 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar (S)-N-(1-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-2-fenil-2*H*-tetrazol-5-carboxamida (0,10 g, 0,26 mmol, 49 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 7,95 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,70-7,58 (m, 3 H), 7,19 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 5,00-4,90 (m, 1H), 4,80-3,80 (a, 4 H), 2,62-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₈H₁₇N₉O [M + H]⁺ 376,2, observado 376.

Ejemplo 70: Síntesis de 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridazin-3-carboxilato de metilo



Una solución de ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico (0,50 g, 3,2 mmol) en 11 ml de SOCl₂ se calentó a 75 °C durante 2 h, después se concentró y se disolvió de nuevo en 5 ml de MeOH. A la solución se le añadió una solución al 25 % de metóxido sódico (0,75 ml, 3,5 mmol, 1,1 equiv.) en MeOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después se inactivó con H₂O y se extrajo con diclorometano. El análisis por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH, 90:10) del residuo proporcionó una mezcla 2:1 del ácido 6-cloropiridazin-3-carboxílico y ácido 6-metoxipiridazin-3-carboxílico (0,160 g). A una solución de la mezcla de éster y cloruro en 1,9 ml de *p*-dioxano se le añadió 4-hidroxipiperidina (0,094 g, 93 mmol) seguido de diisopropiletamina (0,49 ml, 2,8 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 20 h y después se concentró. La purificación con cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionó 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridazin-3-carboxilato de metilo (0,15 g, 63 mmol).

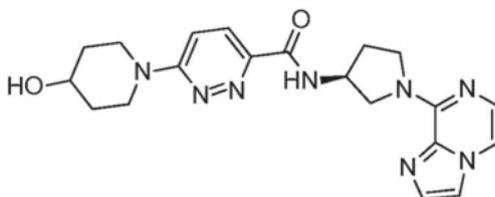
Ejemplo 71: Síntesis de ácido 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridazin-3-carboxílico



A una solución del éster (0,15 g, 0,63 mmol, 1 equiv.) en 2,5 ml de EtOH/H₂O (1,5:1) se le añadió NaOH (0,08 g, 1,9 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h y después se inactivó con 0,16 ml de HCl

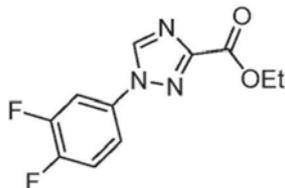
conc. El contenido se filtró y se lavó con MeOH y el filtrado se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar ácido 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridazin-3-carboxílico.

5 **Ejemplo 72: Síntesis de (S)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)piridazin-3-carboxamida**



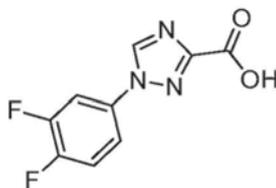
10 A una solución de ácido 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridazin-3-carboxílico (0,10 g, 0,45 mmol, 1 equiv.) y (S)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina (0,12 g, 0,44 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de DMSO se le añadieron trietilamina (0,19 ml, 0,49 mmol, 1,1 equiv.) y HATU (0,19 g, 0,49 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar (S)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)piridazin-3-carboxamida (0,12 g, 0,29 mmol, 66 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,5 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,98-4,80 (m, 1 H), 4,80-3,80 (a, 4 H), 4,20-4,10 (m, 2 H), 4,00-3,90 (m, 1 H), 3,55-3,45 (m, 2 H), 2,60-2,35 (m, 2 H), 2,05-1,95 (m, 2 H), 1,68-1,55 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para C₂₀H₂₄N₈O₂ [M + H]⁺ 409,2, observado 409.

20 **Ejemplo 73: Síntesis de 1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo**



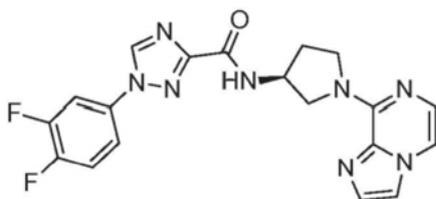
25 A una solución de 3,4-difluoroanilina (1 ml, 10 mmol) en 5,4 ml de H₂O a 0 °C se le añadieron 2,8 ml de HCl conc. seguido de NaNO₂ (1,0 g, 15 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió más cantidad de NaNO₂ (0,35 g, 5 mmol, 0,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. A una solución separada de NaOAc (8,9 g, 108 mmol, 11 equiv.) en 13 ml de EtOH/H₂O (12:1) se le añadió 2-isocianoacetato de etilo (1,1 ml, 10 mmol, 1 equiv.). La mezcla se enfrió a 0 °C y la mezcla de sal de diazonio se añadió gota a gota. Después de agitar durante 1 h, la reacción se interrumpió con H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hex: EtOAc, 1:1) proporcionó 1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (0,30 g, 1,3 mmol, 13 %).

30 **Ejemplo 74: Síntesis de ácido 1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico**



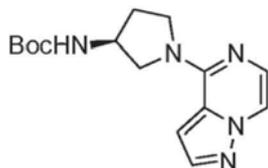
35 A una solución de 1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (0,30 g, 1,2 mmol, 1 equiv.) en 5 ml de EtOH/H₂O (1,5:1) se le añadió NaOH (0,095 g, 2,4 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h y después se inactivó con 0,20 ml de HCl conc. El contenido se filtró y se lavó con EtOAc y después con MeOH y el filtrado de MeOH se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar ácido 1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (0,22 g, 0,98 mmol, 84 %).

40 **Ejemplo 75: Síntesis de (S)-1-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida**



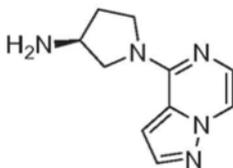
5 A una solución de ácido 1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (0,10 g, 0,44 mmol, 1 equiv.) y (S)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina (0,12 g, 0,44 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de DMSO se le añadieron trietilamina (0,19 ml, 0,49 mmol, 1,1 equiv.) y HATU (0,19 g, 1,3 mmol, 3 equiv.). Después de agitar durante 1 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (0,046 g, 0,11 mmol, 25 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,14 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,96-7,88 (m, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,75-7,71 (m, 1 H), 7,52 (c, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,98-4,80 (m, 1 H), 4,80-3,80 (a, 4 H), 2,62-2,40 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para C₁₉H₁₆F₂N₈O [M + H]⁺ 411,2, observado 411.

Ejemplo 76: Síntesis de (1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo



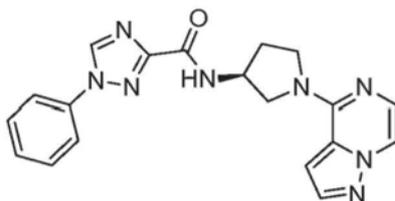
15 A una solución de pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (0,50 g, 2,7 mmol, 1 equiv.) y diisopropilamina (0,66 ml, 3,8 mmol, 1,4 equiv.) en 0,2 ml de NMP se le añadió 4-cloropirazolo[1,5-a]pirazina (0,47 ml, 3,1 mmol, 1,1 equiv.). Después de agitar durante 1 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 100 %) para proporcionar (1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,740 g, 2,4 mmol, 91 %).

Ejemplo 77: Síntesis de (S)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-amina

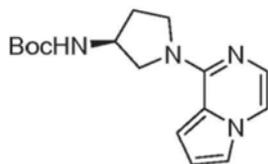


25 A una solución de (1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,74 g, 2,4 mmol, 1 equiv.) en 3 ml de dioxano se le añadió una solución de HCl 4,0 M en dioxano (3 ml, 20 mmol, 4 equiv.). Después del calentamiento durante 3 h a 60 °C, la mezcla se concentró para proporcionar (S)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-amina (0,670 g, 2,4 mmol, 100 %).

Ejemplo 78: Síntesis de (S)-1-fenil-N-(1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

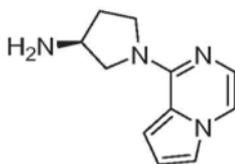


35 A una solución de ácido 1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (0,093 g, 0,49 mmol, 1,4 equiv.) y (S)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-amina (0,10 g, 0,36 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de DMSO se le añadieron trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol, 2,6 equiv.) y HATU (0,21 g, 0,55 mmol, 1,5 equiv.). Después de agitar durante 1 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar (S)-1-fenil-N-(1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (0,095 g, 0,25 mmol, 52 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,13 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,60-7,46 (m, 4 H), 7,19 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,95-4,80 (m, 1 H), 4,78-3,80 (a, 4 H), 2,62-2,40 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para C₁₉H₁₈N₈O [M + H]⁺ 375,2, observado 375.

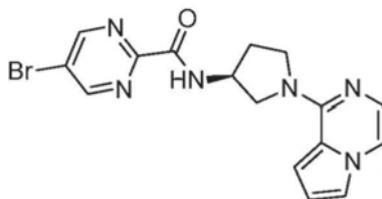
Ejemplo 79: Síntesis de *N*-(1-(pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

- 5 A una solución de pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,91 g, 4,9 mmol, 1 equiv.) en 2,6 ml de DIPEA se le añadieron 1-cloropirrolo[1,2-*a*]pirazina (0,75 g, 4,9 mmol, 1 equiv.) y 1 gota de tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio. Después del calentamiento durante 3 h a 110 °C, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 100 %) para proporcionar *N*-(1-(pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,88 g, 2,9 mmol, 59 %).

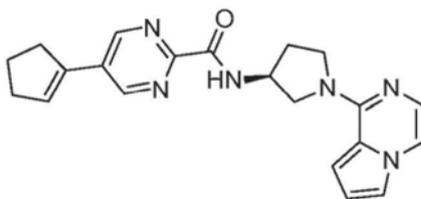
10

Ejemplo 80: Síntesis de (*S*)-1-(pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina

- 15 A una solución de *N*-(1-(pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,88 g, 2,9 mmol, 1 equiv.) en 3,6 ml de dioxano se le añadió una solución de HCl 4,0 M en dioxano (3,6 ml, 14,5 mmol, 5 equiv.). Después del calentamiento durante 1 h a 60 °C, la mezcla se concentró para proporcionar (*S*)-1-(pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (0,79 g, 2,9 mmol, 100 %).

Ejemplo 81: Síntesis de (*S*)-5-bromo-*N*-(1-(pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida

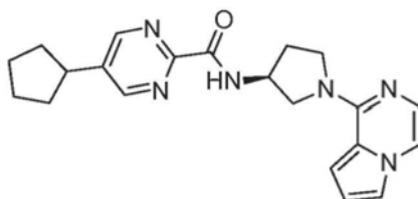
- 25 A una solución de ácido 5-bromopirimidin-2-carboxílico (2,0 g, 9,9 mmol, 1 equiv.) y (*S*)-1-(pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (2,7 g, 9,9 mmol, 1 equiv.) en 20 ml de DMSO se le añadieron trietilamina (5,4 ml, 39 mmol, 3,9 equiv.) y HATU (4,1 g, 11 mmol, 1,1 equiv.). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:MeOH, 2:3) para producir (*S*)-5-bromo-*N*-(1-(pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (5,0 g, 1,3 mmol, 13 %).

Ejemplo 82: Síntesis de (*S*)-5-(ciclopent-1-en-1-il)-*N*-(1-(pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida

- 35 A una solución de (*S*)-5-bromo-*N*-(1-(pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (0,10 g, 0,27 mmol, 1 equiv.) en 1,8 ml de DMF se le añadió 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,15 g, 0,77 mmol, 2,8 equiv.), seguido de K₂CO₃ (0,18 g, 1,3 mmol, 4,8 equiv.) en 0,2 ml de H₂O y Pd(dppf)Cl₂ (0,02 g, 0,03 mmol, 0,09 equiv.). Después del calentamiento durante 1 h a 120 °C, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:MeOH, 1:1) seguido de HPLC para proporcionar (*S*)-5-(ciclopent-1-en-1-il)-*N*-(1-(pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (0,070 g, 0,19 mmol, 69 %).

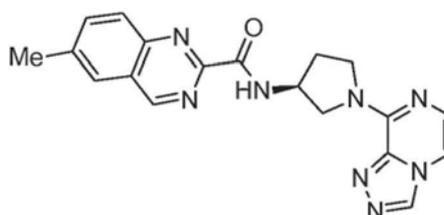
40

Ejemplo 83: Síntesis de (*S*)-5-ciclopentil-*N*-(1-(pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida



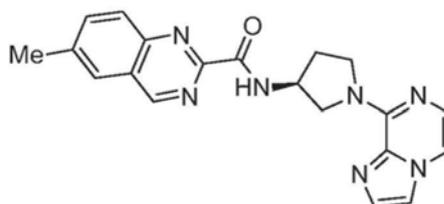
5 A una solución de (S)-5-(ciclopent-1-en-1-il)-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (0,07 g, 0,19 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de MeOH se le añadió Pd al 10 %/C (0,02 g, 0,02 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se equipó con un globo de H₂ y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El contenido se filtró y se filtró por HPLC para proporcionar (S)-5-ciclopentil-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (0,005 g, 0,013 mmol, 7 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,83 (s, 2 H), 7,78 (c, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 2,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-3,50 (a, 4 H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 1 H), 2,48-2,38 (a, 1 H), 2,22-2,12 (m, 2 H), 1,95-1,60 (m, 6 H); MS: (ES) m/z calculado para C₂₁H₂₄N₆O [M + H]⁺ 377,2, observado 377.

Ejemplo 84: Síntesis de (S)-N-(1-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-6-metilquinazolin-2-carboxamida



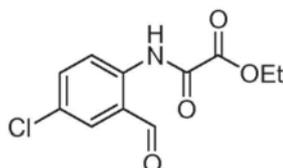
15 A una solución de ácido 6-metilquinazolin-2-carboxílico (0,040 g, 0,21 mmol, 1,2 equiv.) y (S)-1-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina (0,49 g, 0,18 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de DMSO se le añadieron trietilamina (0,10 ml, 0,7 mmol, 4 equiv.) y HATU (0,075 g, 0,20 mmol, 1,1 equiv.). Después de agitar durante 1 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar (S)-N-(1-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-6-metilquinazolin-2-carboxamida (0,028 g, 0,07 mmol, 42 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,62 (s, 1 H), 9,31 (t, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 8,08-8,00 (m, 2 H), 8,00-7,92 (m, 1 H), 7,85 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,70-3,60 (a, 4 H), 2,56 (s, 3H), 2,40-2,20 (a, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para C₁₉H₁₈N₈O [M + H]⁺ 375,2, observado 375.

Ejemplo 85: Síntesis de (S)-N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-6-metilquinazolin-2-carboxamida



30 A una solución de ácido 6-metilquinazolin-2-carboxílico (0,040 g, 0,21 mmol, 1,2 equiv.) y (S)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina (0,49 g, 0,18 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de DMSO se le añadieron trietilamina (0,10 ml, 0,7 mmol, 4 equiv.) y HATU (0,075 g, 0,20 mmol, 1,1 equiv.). Después de agitar durante 1 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar (S)-N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-6-metilquinazolin-2-carboxamida (0,057 g, 0,15 mmol, 86 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,48 (s, 1 H), 8,02 (d, *J* = 1,6 Hz, 2 H), 7,98-7,88 (m, 3 H), 7,78 (s, 1 H), 7,17 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 5,00-3,80 (a, 4 H), 2,60 (s, 3H), 2,65-2,40 (a, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para C₂₀H₁₉N₇O [M + H]⁺ 374,2, observado 374.

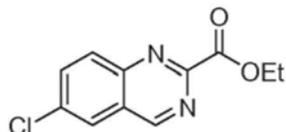
Ejemplo 86: Síntesis de 2-(4-cloro-2-formil-anilino)-2-oxo-acetato de etilo



40

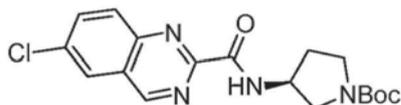
A una solución de 2-amino-5-cloro-benzaldehído (0,10 g, 0,65 mmol, 1 equiv.) en 1,6 ml de DCM a 0 °C se le añadieron cloroacetato de etilo (0,09 ml, 0,85 mmol, 1,3 equiv.) y piridina (0,16 ml, 2,0 mmol, 3 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se interrumpió con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 10 % seguido de NaHCO₃ saturado, después se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (hex:EtOAc, 3:2) para proporcionar 2-(4-cloro-2-formil-anilino)-2-oxo-acetato de etilo (0,14 g, 0,55 mmol, 84 %).

Ejemplo 87: Síntesis de 6-cloroquinazolin-2-carboxilato de etilo



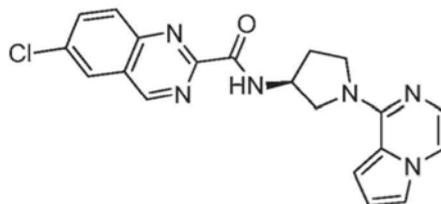
A una solución de 2-(4-cloro-2-formil-anilino)-2-oxo-acetato de etilo (0,14 g, 0,55 mmol, 1 equiv.) en 5,5 ml de ácido acético se le añadió acetato amónico (0,42 g, 5,4 mmol, 10 equiv.). Después del calentamiento a 115 °C durante 1 h, la mezcla se concentró, después se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (hex:EtOAc, 3:2) para dar 6-cloroquinazolin-2-carboxilato de etilo (0,11 g, 0,48 mmol, 88 %).

Ejemplo 88: Síntesis de 3-(6-cloroquinazolin-2-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



A una solución de 6-cloroquinazolin-2-carboxilato de etilo (0,200 g, 0,85 mmol, 1 equiv.) en 0,42 ml de NMP se le añadieron 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,16 g, 0,86 mmol, 1 equiv.) y diisopropiletilamina (0,6 ml, 3,4 mmol, 4 equiv.). Después de agitar a 150 °C durante 20 h, la mezcla se concentró y se purificó a través de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 3-(6-cloroquinazolin-2-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,08 g, 0,21 mmol, 25 %).

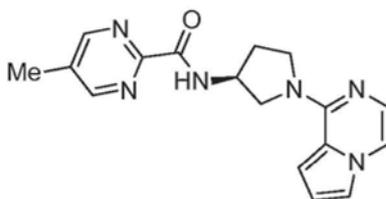
Ejemplo 89: Síntesis de (S)-6-cloro-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)quinazolin-2-carboxamida



A una solución de 3-(6-cloroquinazolin-2-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,086 g, 0,23 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de p-dioxano se le añadió una solución de HCl 4,0 M en dioxano (0,29 ml, 1,2 mmol, 5 equiv.). Después de agitar a 60 °C durante 1 h, la mezcla se concentró para proporcionar (S)-6-cloro-N-(pirrolidin-3-il)quinazolin-2-carboxamida que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

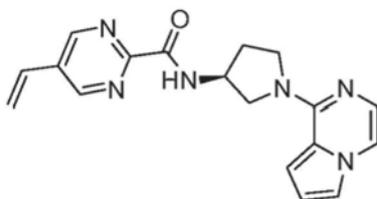
A una solución de la amina en bruto en 0,16 ml de diisopropiletilamina se le añadió 1-cloropirrolo[1,2-a]pirazina (0,047 g, 0,31 mmol) seguido de 1 gota de tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazol. La reacción se calentó a 90 °C durante 20 h. La purificación del residuo por HPLC proporcionó (S)-6-cloro-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)quinazolin-2-carboxamida (0,05 g, 0,013 mmol, 6 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,60 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,8, 9,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,85 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,06-4,84 (m, 1H), 4,82-3,60 (a, 4H), 2,65-2,40 (a, 2H); MS: (ES) m/z calculado para C₂₀H₁₇ClN₆O [M + H]⁺ 393,2, observado 393.

Ejemplo 90: Síntesis de (S)-5-metil-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida



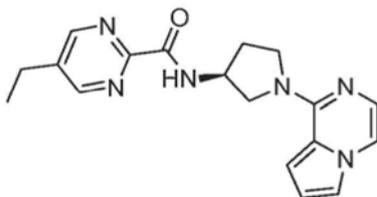
A una solución de ácido 5-metilpirimidin-2-carboxílico (0,03 g, 0,22 mmol, 1 equiv.) y (S)-1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (0,060 g, 0,22 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de DMSO se le añadieron trietilamina (0,12 ml, 0,86 mmol, 4 equiv.) y HATU (0,09 g, 0,24 mmol, 1,1 equiv.). Después de agitar durante 1 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar (S)-5-metil-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (0,029 g, 0,09 mmol, 41 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (s, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,85 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 5,00-3,60 (a, 5 H), 2,65-2,30 (a, 2 H), 2,40 (s, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para C₁₇H₁₈N₆O [M + H]⁺ 323,2, observado 323.

Ejemplo 91: Síntesis de (S)-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)-5-vinilpirimidin-2-carboxamida



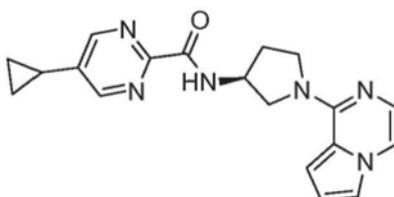
A una solución de (S)-5-bromo-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (0,10 g, 0,26 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de DMF se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,13 g, 0,84 mmol, 3,2 equiv.) seguido de K₂CO₃ (0,18 g, 1,3 mmol, 5 equiv.) en 0,2 ml de H₂O y Pd(dppf)Cl₂ (0,02 g, 0,02 mmol, 0,1 equiv.). Después del calentamiento durante 1 h a 120 °C, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:MeOH, 1:1) seguido de HPLC para proporcionar (S)-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)-5-vinilpirimidin-2-carboxamida (0,040 g, 0,12 mmol, 46 %).

Ejemplo 92: Síntesis de (S)-5-etil-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida



A una solución de (S)-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)-5-vinilpirimidin-2-carboxamida (0,04 g, 0,12 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de MeOH se le añadió Pd al 10 %/C (0,013 g, 0,01 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se equipó con un globo de H₂ y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El contenido se filtró y se filtró por HPLC para proporcionar (S)-5-etil-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (0,009 g, 0,25 mmol, 22 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (s, 2 H), 7,76 (m, 1 H), 7,71 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 6,92 (dd, J = 2,6, 4,4 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-3,60 (a, 5 H), 2,81 (c, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,65-2,30 (a, 2 H), 1,33 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para C₁₇H₁₈N₆O [M + H]⁺ 337,2, observado 337.

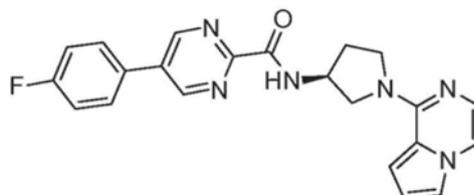
Ejemplo 93: Síntesis de (S)-5-ciclopropil-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida



A una solución de (S)-5-bromo-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (0,25 g, 0,65 mmol, 1 equiv.) en 2 ml de tolueno se le añadió 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,16 g, 1,86 mmol, 2,8 equiv.), seguido de PCy₃ (0,033 g, 0,11 mmol, 0,2 equiv.), K₃PO₄ (0,48 g, 2,3 mmol, 3,5 equiv.) en 0,1 ml de H₂O y Pd(OAc)₂ (0,013 g, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). Después del calentamiento durante 1 h a 120 °C, la mezcla se

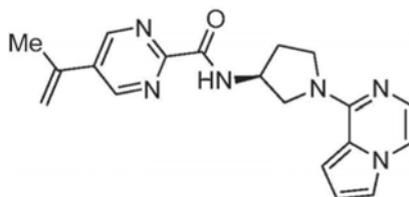
filtró y se purificó por HPLC para proporcionar (S)-5-ciclopropil-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (0,009 g, 0,026 mmol, 4 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (s, 2 H), 7,76 (m, 1 H), 7,71 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 6,92 (dd, J = 2,6, 4,4 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-3,60 (a, 5 H), 2,65-2,30 (a, 2 H), 2,07-2,02 (m, 1 H), 1,23-1,18 (m, 2 H), 0,96-0,91 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para C₁₉H₂₀N₆O [M + H]⁺ 349,2, observado 349.

Ejemplo 94: Síntesis de (S)-5-(4-fluorofenil)-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida



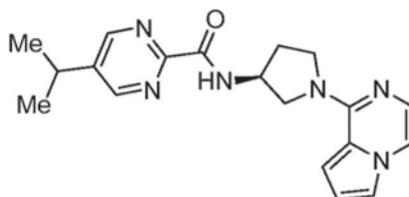
A una solución de (S)-5-bromo-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (0,036 g, 0,093 mmol, 1 equiv.) en 1,8 ml de DMF se le añadió ácido (4-fluorofenil)borónico (0,10 g, 0,71 mmol, 7,7 equiv.) seguido de K₂CO₃ (0,18 g, 1,3 mmol, 14 equiv.) en 0,2 ml de H₂O y Pd(dppf)Cl₂ (0,02 g, 0,03 mmol, 0,3 equiv.). Después del calentamiento durante 1 h a 120 °C, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar (S)-5-(4-fluorofenil)-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (0,014 g, 0,035 mmol, 37 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,17 (s, 2 H), 7,83 (m, 3 H), 7,71 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,31 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 6,85 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 5,00-3,60 (a, 5 H), 2,65-2,30 (a, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para C₂₂H₁₉FN₆O [M + H]⁺ 403,2, observado 403.

Ejemplo 95: Síntesis de (S)-5-(prop-1-en-2-il)-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida



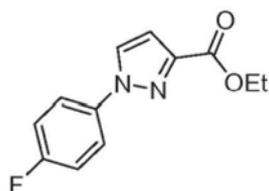
A una solución de (S)-5-bromo-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (0,075 g, 0,19 mmol, 1 equiv.) en 1,8 ml de DMF se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,10 g, 0,6 mmol, 3 equiv.), seguido de K₂CO₃ (0,14 g, 0,99 mmol, 5 equiv.) en 0,2 ml de H₂O y Pd(dppf)Cl₂ (0,02 g, 0,02 mmol, 0,1 equiv.). Después del calentamiento durante 2 h a 120 °C, la mezcla se filtró, se concentró y se llevó a la siguiente etapa.

Ejemplo 96: Síntesis de (S)-5-isopropil-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida



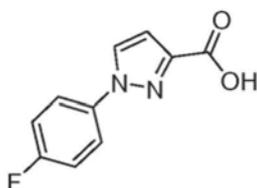
A una solución de (S)-5-(prop-1-en-2-il)-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (0,090 g, 0,26 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de MeOH se le añadió Pd al 10 %/C (0,027 g, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se equipó con un globo de H₂ y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El contenido se filtró y se filtró por HPLC para proporcionar (S)-5-isopropil-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)pirimidin-2-carboxamida (0,048 g, 0,14 mmol, 53 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (s, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,84 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 5,00-3,60 (a, 5 H), 3,18-3,00 (m, 1 H), 2,65-2,30 (a, 2 H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); MS: (ES) m/z calculado para C₁₉H₂₂N₆O [M + H]⁺ 351,2, observado 351.

Ejemplo 97: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo



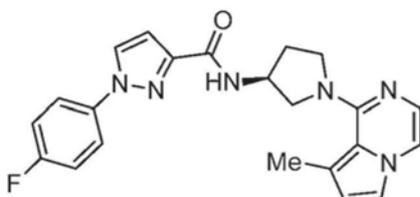
- 5 A una solución de 1-fluoro-4-yodo-benceno (1,47 g, 6,6 mmol, 1,3 equiv.) y 1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,71 g, 5,1 mmol, 1 equiv.) en 15 ml de tolueno se le añadieron CuI (0,19 g, 1,0 mmol, 0,2 equiv.), *trans*-*N,N*-dimetilciclohexano 1,2-diamina (0,4 ml, 2,5 mmol, 0,2 equiv.), y carbonato potásico (1,4 g, 10 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 d, después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hex:EtOAc, 4:1) para proporcionar 1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo (0,92 g, 3,9 mmol, 77 %).

10 **Ejemplo 98: Síntesis de ácido 1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxílico**



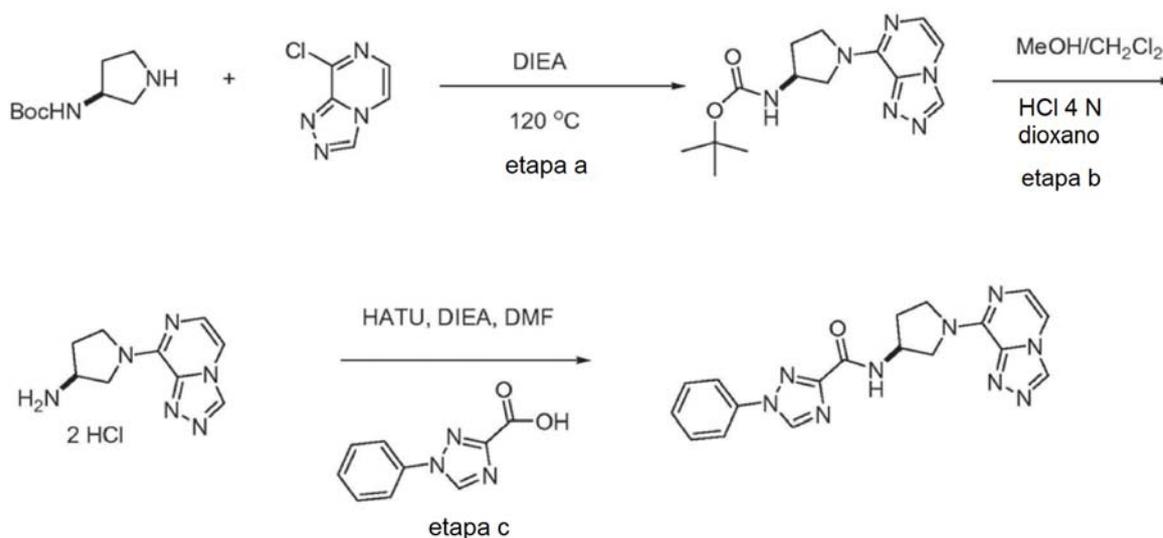
- 15 A una solución de 1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo (0,92 g, 3,9 mmol, 1 equiv.) en 18 ml de EtOH/H₂O (1,5:1) se le añadió NaOH (0,47 g, 11,8 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, después se inactivó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:MeOH, 3:1) para proporcionar ácido 1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxílico (0,42 g, 2,0 mmol, 52 %).

20 **Ejemplo 99: Síntesis de (S)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(1-(8-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida**



- 25 A una solución de ácido 1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (0,04 g, 0,19 mmol, 1,5 equiv.) en 1 ml de DCM se le añadieron (S)-1-(8-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (0,036 g, 0,13 mmol, 1 equiv.), anhídrido propilfosfónico (0,3 ml, 0,47 mmol, 2,5 equiv.), y *N*-metilmorfolina (0,15 ml, 1,36 mmol, 10,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se inactivó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por HPLC para proporcionar (S)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(1-(8-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (0,030 g, 0,074 mmol, 57 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,68 (dd, *J* = 4,4, 8,8 Hz, 2 H), 7,33 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,19 (t, *J* = 8,8 Hz, 3 H), 7,00 (m, 2 H), 6,50 (s, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 3,90-3,56 (m, 4 H), 2,57 (s, 3 H), 2,42-2,38 (m, 1 H), 2,02-1,80 (m, 1 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₁FN₆O[M + H]⁺ 405,2, observado 405.

35 **Ejemplo 100: Síntesis de (S)-*N*-(1-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida**

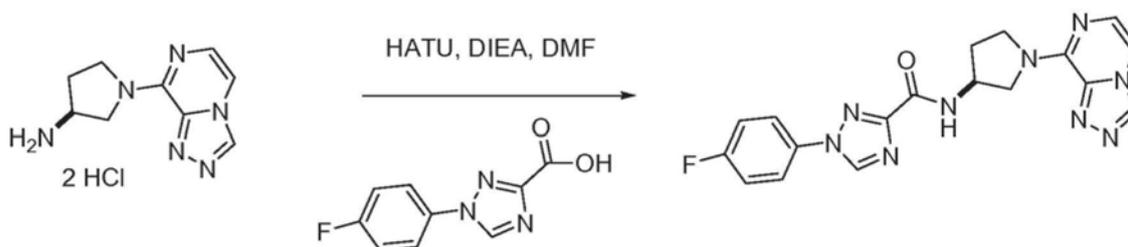


a) Una mezcla de 8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (620 mg, 4,0 mmol) y pirrolidin-3-il carbamato de (S)-terc-butilo (1,2 g, 6,5 mmol) en dietilisopropil amina (3 ml) se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MeOH al 10 % en EtOAc y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , MeOH del 2 al 5 % en CH_2Cl_2 como eluyente) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma (1,15 g, rendimiento del 95 %, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) m/z 305,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

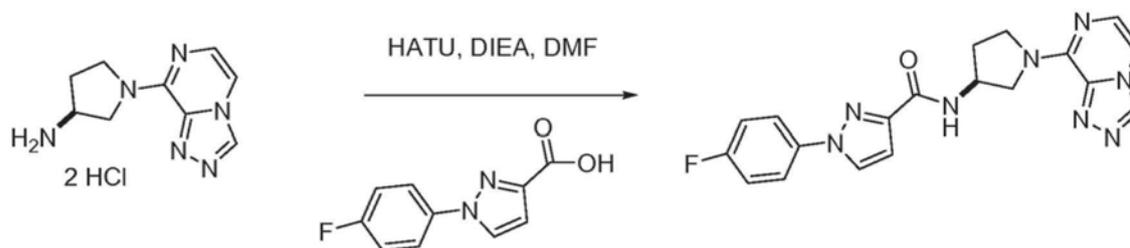
b) La Boc-amina anterior se disolvió en CH_2Cl_2 (4 ml) y MeOH (3 ml) a temperatura ambiente, seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano (9 ml, 36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc. La filtración y el secado al aire dieron el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (1,05 g, cuantitativo, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) m/z 205,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

c) A una suspensión de la sal clorhidrato de (S)-1-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina anterior (90 mg, 0,32 mmol), ácido 1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (58 mg, 0,30 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol), seguido de HATU (120 mg, 0,31 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 23 mg del compuesto del título (rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 2,10-2,38 (dos conjuntos de m, 2 H), 3,50-4,60 (a, 4 H), 4,65 (m, 1 H), 7,29 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,46 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,59 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 7,75 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 9,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_9\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 376,2, observado 376,2.

Ejemplo 101: Síntesis de (S)-N(1-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



A una suspensión de sal clorhidrato de (S)-1-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina (63 mg, 0,23 mmol), ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (42 mg, 0,2 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol), seguido de HATU (76 mg, 0,2 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 32 mg del compuesto del título (rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: (ES) m/z observado 394,2.

Ejemplo 102: Síntesis de (S)-N-(1-([1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

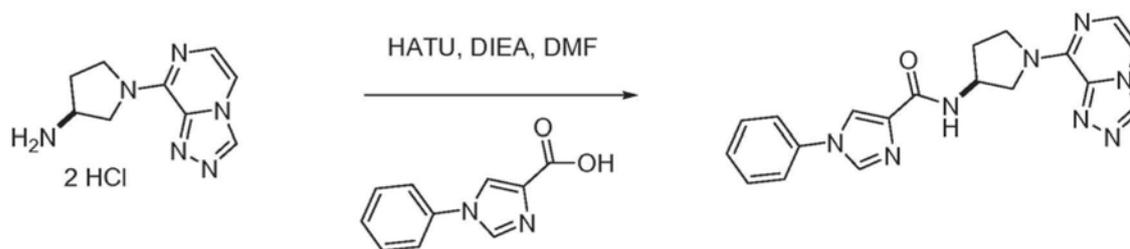
5

A una suspensión de sal clorhidrato de (S)-1-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina (94 mg, 0,34 mmol), ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (63 mg, 0,3 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol), seguido de HATU (120 mg, 0,31 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 50 mg del compuesto del título (rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: (ES) m/z observado 393,2.

10

Ejemplo 103: Síntesis de (S)-N-(1-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-1-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida

15

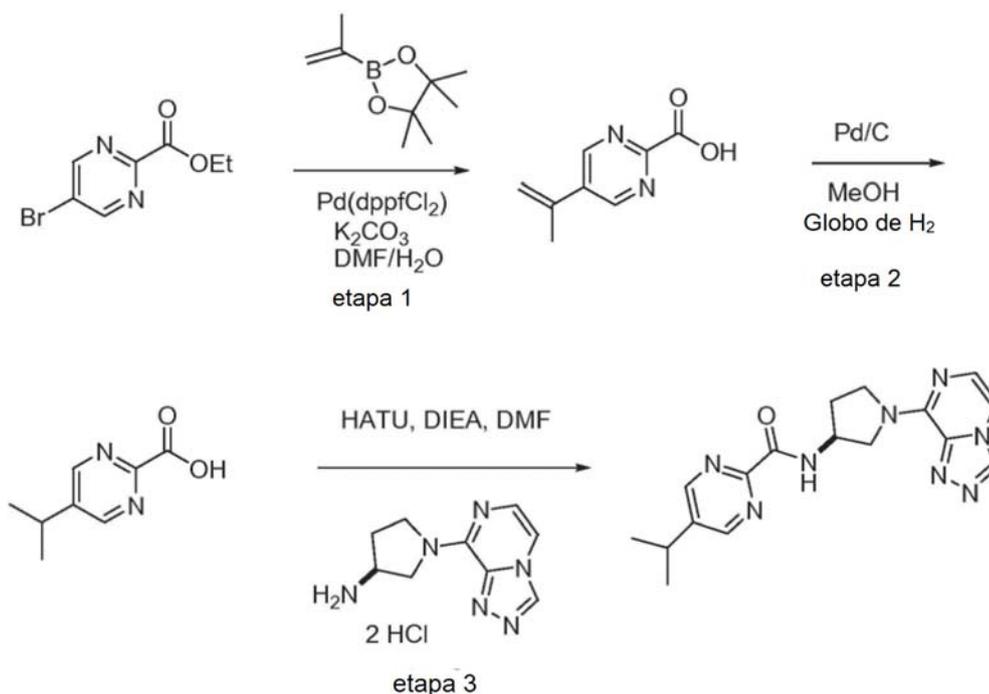


A una suspensión de sal clorhidrato de (S)-1-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina (109 mg, 0,4 mmol) y ácido 1-fenil-1H-imidazol-4-carboxílico (76 mg, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol), seguido de HATU (160 mg, 0,41 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 100 mg del compuesto del título (rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: (ES) m/z observado 375,1.

20

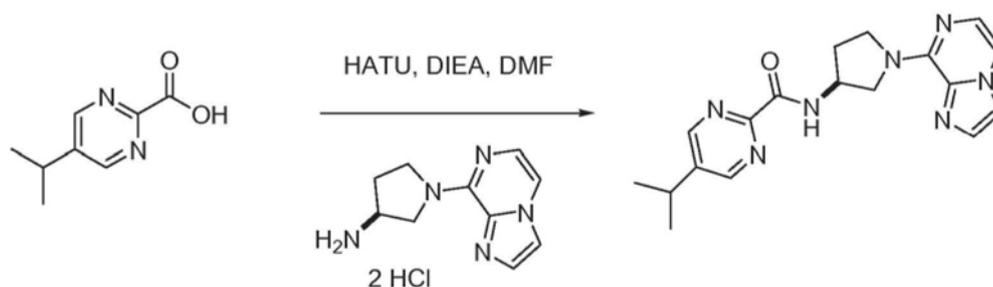
25

Ejemplo 104: Síntesis de (S)-N-(1-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-5-isopropilpirimidin-2-carboxamida



- 5 a) A una suspensión del 5-bromopirimidin-2-carboxilato de etilo (700 mg, 3 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,5 g, 9 mmol) y K_2CO_3 (2,1 g, 15 mmol) en DMF (5 ml) y agua (1 ml), se le añadió Pd(dppfCl₂) (250 mg, 0,3 mmol). La mezcla resultante se desgasificó (N_2) durante 2 min y después se calentó a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró a través de celite. El filtrado se usó directamente en la siguiente etapa. MS: (ES) m/z 165,2 ($M+H^+$).
- 10 b) Al filtrado anterior se le añadió Pd al 10 %/C (húmedo, 300 mg) y la mezcla se agitó en un globo de H_2 durante una noche. El sólido se eliminó por filtración. El filtrado se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con HCl 1 N y salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío para dar 300 mg del compuesto del título (rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color pardo claro. MS: (ES) m/z 167,2 ($M+H^+$).
- 15 c) A una suspensión de sal clorhidrato de (S)-1-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina (84 mg, 0,3 mmol), ácido 5-isopropilpirimidin-2-carboxílico (51 mg, 0,3 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol), seguido de HATU (120 mg, 0,31 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y $NaHCO_3$, seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 6 mg del compuesto del título (rendimiento del 5 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: (ES) m/z observado 353,1.
- 20

Ejemplo 105: Síntesis de (S)-N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-5-isopropilpirimidin-2-carboxamida

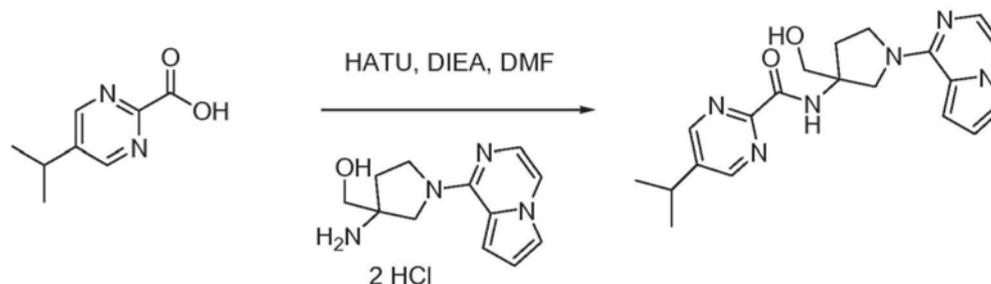


- 30 A una suspensión de sal clorhidrato de (S)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina (84 mg, 0,3 mmol) y ácido 5-isopropilpirimidin-2-carboxílico (85 mg, 0,5 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol), seguido de HATU (190 mg, 0,5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y $NaHCO_3$, seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 35 mg del compuesto del título (rendimiento del

32 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: (ES) m/z observado 352,1.

Ejemplo 106: Síntesis de (\pm)-*N*-(3-(hidroximetil)-1-(pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)-5-isopropilpirimidin-2-carboxamida

5

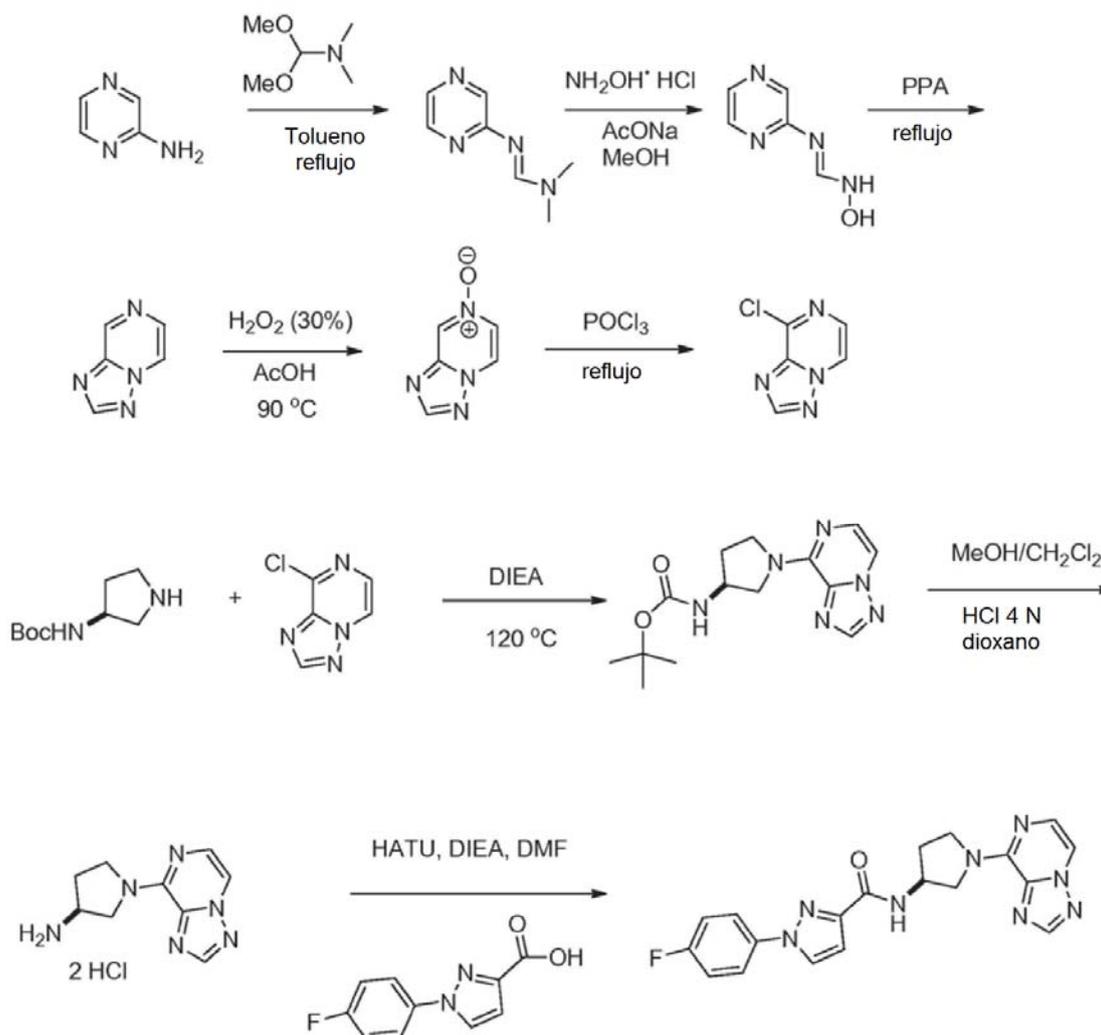


10

A una suspensión de sal clorhidrato de (\pm)-3-amino-1-(pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)metanol (62 mg, 0,2 mmol) y ácido 5-isopropilpirimidin-2-carboxílico (40 mg, 0,22 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol), seguido de HATU (76 mg, 0,2 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 25 mg del compuesto del título (rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: (ES) m/z observado 381,1.

15

Ejemplo 107: Síntesis de (*S*)-*N*-(1-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida



a) Una mezcla de 2-aminopirazina (1,9 g, 20 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (2,62 g, 22 mmol) en tolueno se calentó a reflujo durante 6 h. El disolvente se evaporó y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa.

5 b) A una solución de lo anterior en MeOH (30 ml) enfriado en un baño de hielo, se le añadió NaOAc trihidrato (3,65 g, 25 mmol) seguido de la adición lenta de $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (1,74 g, 25 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante 6 h y después se diluyó con DCM y con una solución 7 N al 20 % de amoníaco en MeOH. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró con EtOH. La filtración y el secado al aire dieron el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (1,9 g, rendimiento del 69 %, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) m/z 139,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 c) Una mezcla del sólido anterior (1,9 g, 13,8 mmol) y PPA (15 ml) se calentó a 90 °C durante 6 h y después se diluyó con hielo-agua y el pH se ajustó a 8 con una solución acuosa de amoníaco y NaHCO_3 . Después, la mezcla se extrajo con MeOH al 10 % en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (1,2 g, rendimiento del 75 %, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) m/z 121,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20 d) A una mezcla del sólido anterior (600 mg, 5 mmol) en AcOH se le añadió lentamente una solución acuosa al 30 % de H_2O_2 (1,8 ml, 19 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 6 h y después se vertió en hielo-agua y el pH se ajustó a 8 con NaOH 1 N. La mezcla se extrajo con MeOH al 10 % en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de una espuma (120 mg, rendimiento del 17 %, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) m/z 137,2,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 e) Una mezcla de la espuma anterior (120 mg, 0,9 mmol) y POCl_3 (5 ml) se calentó a 120 °C durante 6 h y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color castaño (50 mg, rendimiento del 36 %, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) m/z 155,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

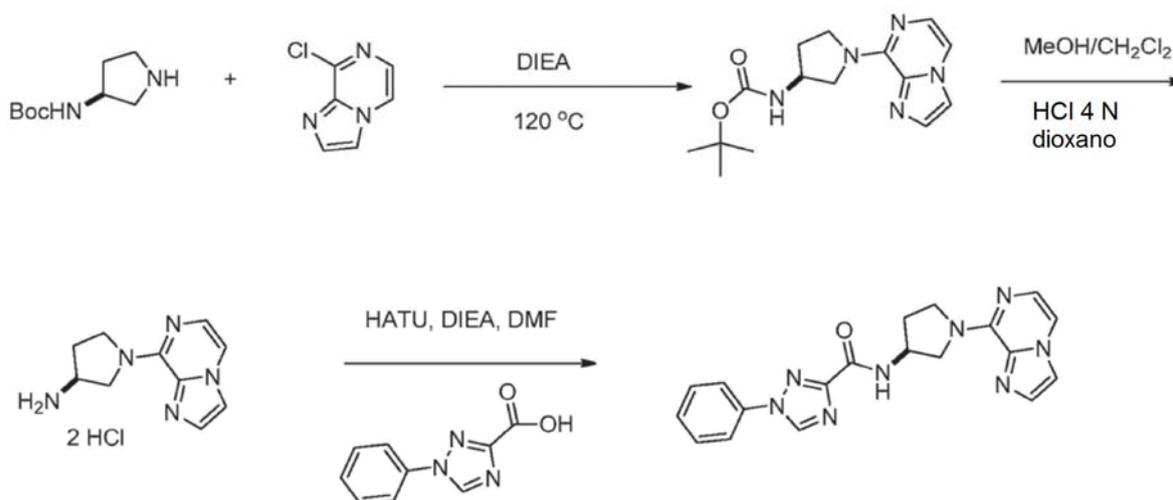
35 f) Una mezcla de la 8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina anterior (50 mg, 0,32 mmol) y pirrolidin-3-il carbamato de (*S*)-terc-butilo (100 mg, 0,53 mmol) en dietilisopropil amina (2 ml) se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MeOH al 10 % en EtOAc y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , MeOH del 2 al 5 % en CH_2Cl_2 como eluyente) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma (80 mg, rendimiento del 82 %, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) m/z 305,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40 g) La Boc-amina anterior se disolvió en CH_2Cl_2 (3 ml) y MeOH (1 ml) a temperatura ambiente, seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano (4 ml, 16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (72 mg, cuantitativo, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) m/z 205,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

45 h) A una suspensión de la sal clorhidrato de amina anterior (60 mg, 0,22 mmol) y ácido 1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (46 mg, 0,22 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol), seguido de HATU (86 mg, 0,22 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH del 2 al 5 % en CH_2Cl_2 como eluyente) seguido de HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 28 mg del compuesto del título (rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 2,05-2,38 (dos conjuntos de m, 2 H), 3,60-4,58 (a, 4 H), 4,63 (m, 1 H), 6,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,36 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 7,29 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,46 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,97-7,92 (m, 2 H) (comprobar acoplamiento en F), 8,13 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,52 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), δ 8,55 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H). MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_8\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 393,2, observado 393.

Ejemplo 108: Síntesis de (*S*)-*N*-(1-(imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

60

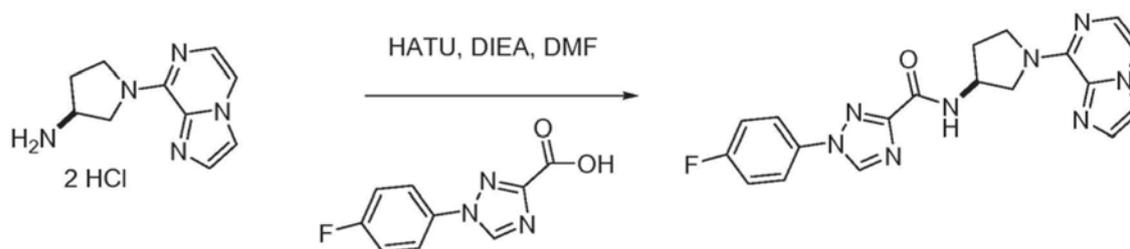


5 a) Una mezcla de 8-cloroimidazo[1,2-a]pirazina (500 mg, 3,25 mmol) y pirrolidin-3-il carbamato de (S)-terc-butilo (1,0 g, 5,38 mmol) en dietilisopropil amina (3 ml) se calentó a 120 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MeOH al 10 % en EtOAc y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , MeOH del 2 al 5 % en CH_2Cl_2 como eluyente) para dar el compuesto deseado en forma de una espuma (985 mg, cuantitativo, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) m/z 304,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 b) La Boc-amina anterior se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) y MeOH (3 ml) a temperatura ambiente, seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano (9 ml, 16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc. La filtración y el secado al aire dieron el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (895 mg, cuantitativo, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) m/z 204,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 c) A una suspensión de la sal clorhidrato (S)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina anterior (84 mg, 0,3 mmol) y ácido 1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (57 mg, 0,3 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol), seguido de HATU (120 mg, 0,31 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH del 2 al 5 % en CH_2Cl_2 como eluyente) seguido de HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 60 mg del compuesto del título (rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 375,2, observado 375,2.

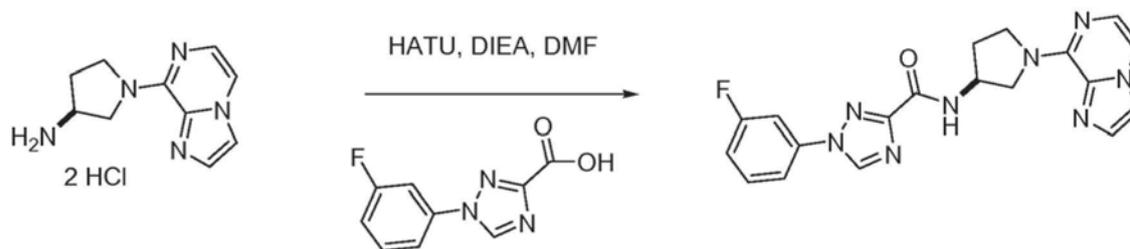
Ejemplo 109: Síntesis de (S)-1-(4-fluorofenil)-N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



30 A una suspensión de sal clorhidrato de (S)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina (55 mg, 0,2 mmol) y ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (42 mg, 0,2 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol), seguido de HATU (76 mg, 0,2 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 45 mg del compuesto del título (rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: (ES) m/z observado 393,1.

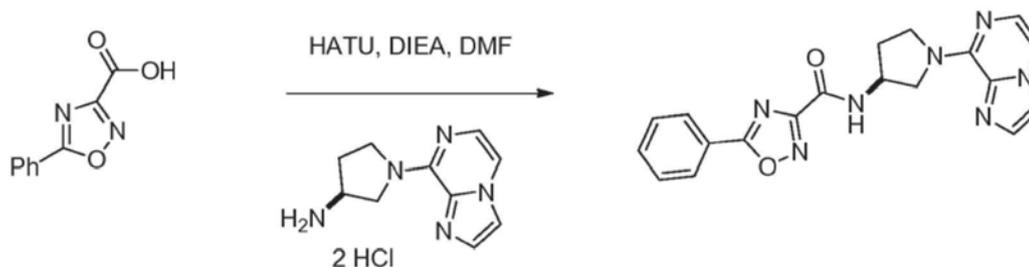
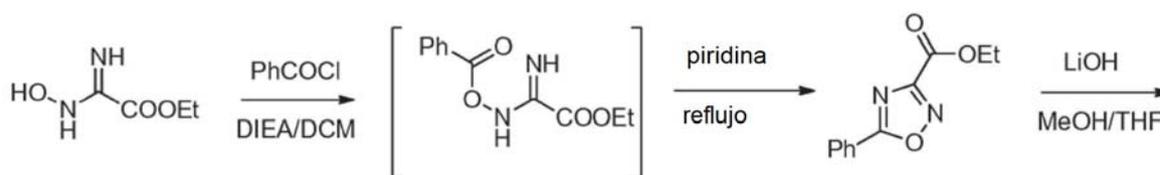
40 Ejemplo 110: Síntesis de (S)-1-(3-fluorofenil)-N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-

carboxamida



- 5 A una suspensión de sal clorhidrato de (S)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-amina (84 mg, 0,3 mmol) y ácido 1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (63 mg, 0,3 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol), seguido de HATU (120 mg, 0,31 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 88 mg del compuesto del título (rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: (ES) m/z observado 393,1.

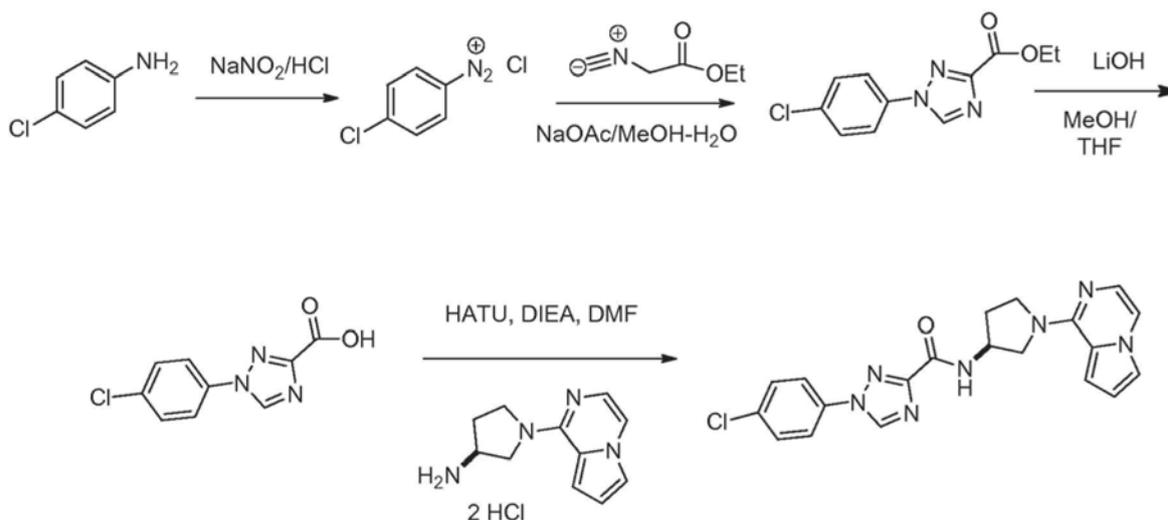
Ejemplo 111: Síntesis de (S)-N-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)pirrolidin-3-il)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



- 20 a) A una mezcla de 2-oximinoxamato de etilo (1,32 g, 10 mmol) y dietilisopropil amina (4 ml, 23 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a -15°C se le añadió lentamente cloruro de benzoilo (1,41 g, 10 mmol) durante 2 h. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante 5 h y después se vertió en hielo-agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,36 g, cuantitativo, que se usó directamente en la siguiente etapa).
- 25 b) Una mezcla del sólido anterior (1,2 g, 5 mmol) y piridina (6 ml) se calentó a 120°C durante 10 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 10 al 25 % en hexano como eluyente) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (900 mg, rendimiento del 83 %, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) m/z 219,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 30 c) A una mezcla del éster anterior (900 mg, 4,1 mmol), MeOH (5 ml), THF (5 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió LiOH monohidrato (420 mg, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla se diluyó con hielo-agua, el pH se ajustó a 3 con HCl 1 N, y la después la mezcla se extrajo con MeOH al 10 % en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (900 mg, rendimiento del 83 %, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) m/z 219,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

d) A una suspensión del ácido 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico anterior (58 mg, 0,3 mmol), sal clorhidrato de (S)-1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il)pirrolidin-3-amina (90 mg, 0,32 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol), seguido de HATU (120 mg, 0,31 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 26 mg del compuesto del título (rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: (ES) m/z observado 376,2.

10 **Ejemplo 112: Síntesis de (S)-1-(4-clorofenil)-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida**



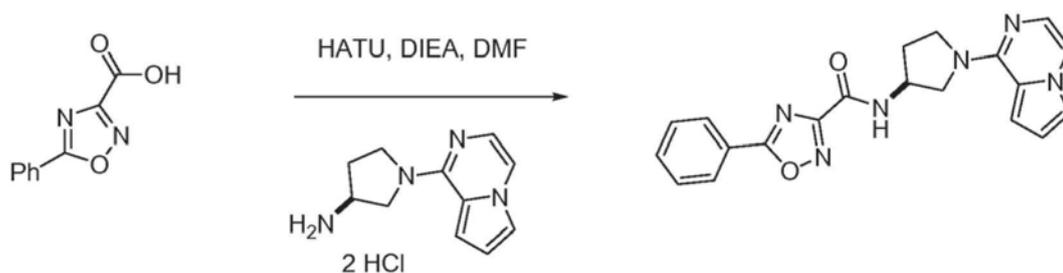
15 a) A una mezcla de 4-cloroanilina (2,56 g, 20 mmol) y HCl conc. (15 ml) en H_2O (30 ml) a -5°C se le añadió gota a gota una solución de NaNO_2 (1,38 g, 20 mmol) en H_2O (5 ml) que después se agitó a 0°C durante 10 min para formar la sal de diazonio.

20 b) La mezcla anterior se añadió lentamente a una solución de isocianoacetato de etilo (2,26 g, 20 mmol) en MeOH (100 ml) y H_2O (10 ml) en un baño de hielo. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante 5 h y el disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con MeOH al 10 % en CH_2Cl_2 y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g, rendimiento del 29 %, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) m/z 252,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 c) A una mezcla del éster anterior (1,5 g, 6 mmol), MeOH (30 ml), THF (50 ml) y $\text{DI H}_2\text{O}$ (15 ml) se le añadió LiOH monohidrato (2,5 g, 60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con hielo-agua, el pH se ajustó a 3 con HCl 1 N, y después la mezcla se extrajo con iPrOH al 15 % en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (900 mg, rendimiento del 83 %, que se usó directamente en la siguiente etapa). MS: (ES) m/z 219,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

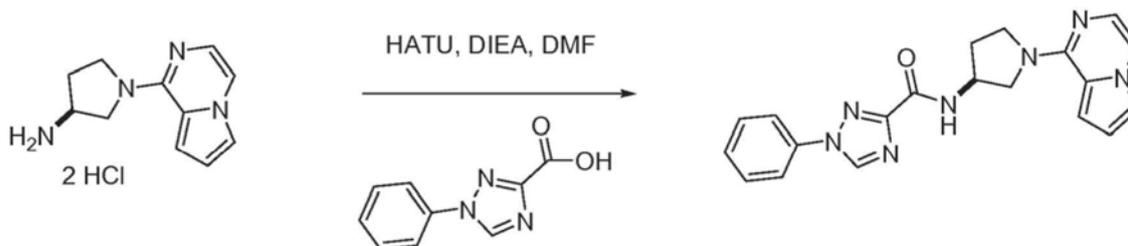
30 d) A una suspensión del ácido 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico anterior (58 mg, 0,3 mmol), sal clorhidrato de (S)-1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-5-il)pirrolidin-3-amina (90 mg, 0,32 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol), seguido de HATU (120 mg, 0,31 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 26 mg del compuesto del título (rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: (ES) m/z observado 376,2.

35 **Ejemplo 113: Síntesis de (S)-5-fenil-N-(1-(pirrolo [1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida**



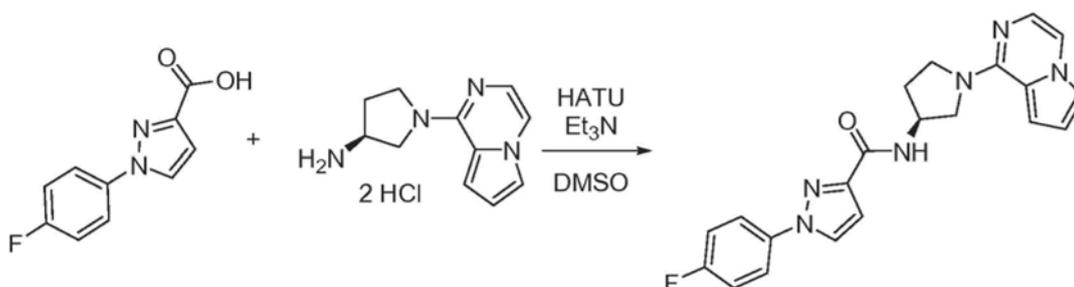
5 A una suspensión de sal clorhidrato de (S)-1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (90 mg, 0,32 mmol) y ácido 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (58 mg, 0,3 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol), seguido de HATU (120 mg, 0,31 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH del 2 al 5 % en CH_2Cl_2 como eluyente) seguido de HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 15 mg del compuesto del título (rendimiento del 18 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: (ES) m/z observado 374,1.

Ejemplo 114: Síntesis de (S)-1-fenil-N-(1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



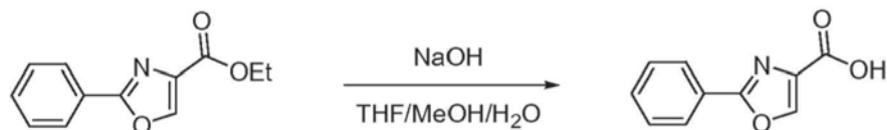
15 A una suspensión de sal clorhidrato de (S)-1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-amina (60 mg, 0,21 mmol) y ácido 1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (40 mg, 0,21 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dietilisopropil amina (650 mg, 5 mmol) seguido de HATU (80 mg, 0,21 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con soluciones acuosas saturadas de KH_2PO_4 y NaHCO_3 , seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo- H_2O con TFA al 0,1 % como eluyente) para dar 15 mg del compuesto del título (rendimiento del 18 %) en forma de un sólido de color blanco. MS: (ES) m/z observado 374,1

25 **Ejemplo 115: Síntesis de (1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-il)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico**



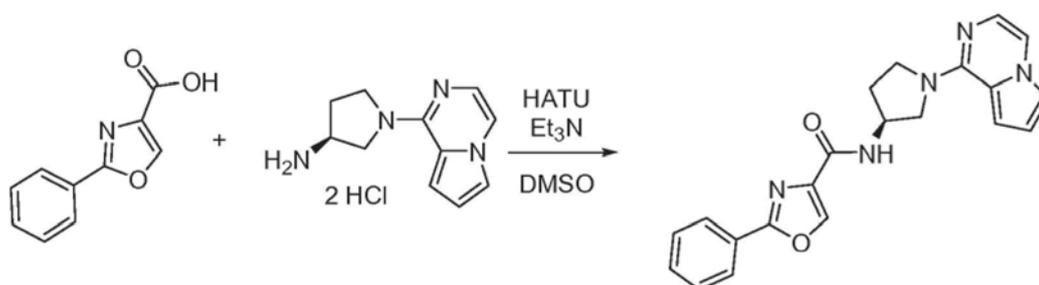
30 Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (41 mg, 0,20 mmol) y sal diclorhidrato de 1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pirrolidin-3-ilamina (55 mg, 0,20 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,112 ml, 0,80 mmol) seguido de HATU (84 mg, 0,22 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, se diluyó con diclorometano (1,0 ml), después se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN: H_2O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color blanco (9,5 mg, 0,02 mmol, rendimiento del 9 %). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1 H), 7,87 (dd, $J = 4,8, 9,2$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,25 (t, $J = 9,2$ Hz, 2 H), 6,95 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,92 (dd, $J = 2,6, 4,4$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,95-3,65 (a, 5 H), 2,58-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,2, observado 391.

40

Ejemplo 116: Síntesis de ácido 2-fenil-oxazol-4-carboxílico

5 Se disolvió éster etílico del ácido 2-fenil-oxazol-4-carboxílico (500 mg, 2,30 mmol) en una mezcla de THF (2,3 ml) y MeOH (2,3 ml). A esto se le añadió NaOH (acuoso al 10 %, 2,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, y después se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (366 mg, 84 %).

10

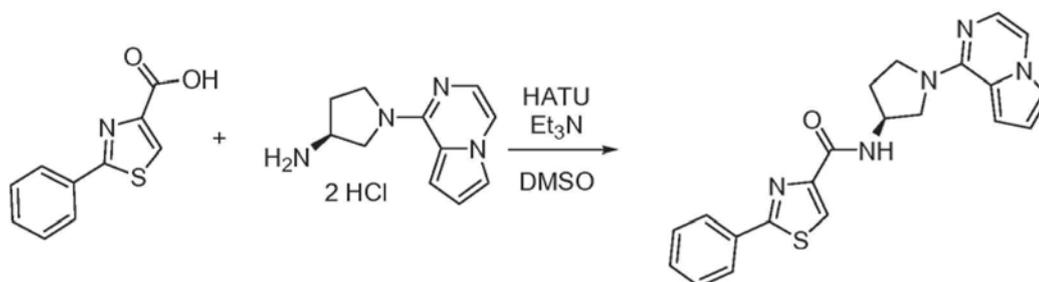
Ejemplo 117: Síntesis de (1-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-oxazol-4-carboxílico

15

Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 2-fenil-oxazol-4-carboxílico (38 mg, 0,20 mmol) y sal diclorhidrato de 1-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-ilamina (55 mg, 0,20 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,112 ml, 0,80 mmol) seguido de HATU (84 mg, 0,22 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, y después se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el material en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color blanco (27 mg, 0,06 mmol, rendimiento del 28 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,76 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,10-8,06 (m, 2 H), 7,79 (dd, *J* = 1,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,59-7,50 (m, 4 H), 6,95 (dd, *J* = 2,7, 4,2 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 4,95-3,65 (a, 5 H), 2,60-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₁₉N₅O₂ [M + H]⁺ 374,2, observado 374.

20

25

Ejemplo 118: Síntesis de (1-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico

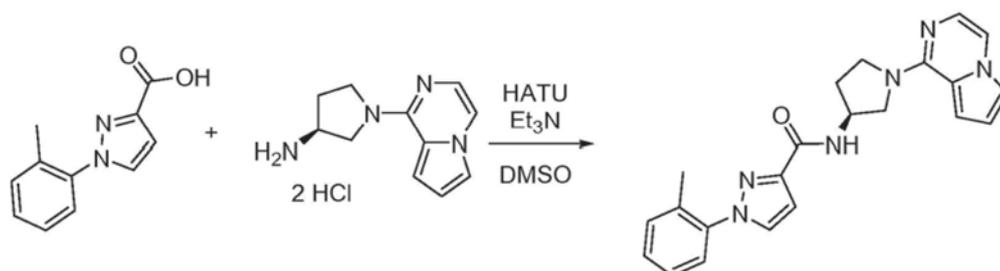
30

Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico (41 mg, 0,20 mmol) y sal diclorhidrato de 1-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-ilamina (55 mg, 0,20 mmol). A esta mezcla se le añadió trietilamina (0,112 ml, 0,80 mmol) seguido de HATU (84 mg, 0,22 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, después se diluyó con diclorometano (1,0 ml) y se lavó con agua (3 x 1,0 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color blanco (34 mg, 0,07 mmol, rendimiento del 34 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,07-8,01 (m, 2 H), 7,79 (dd, *J* = 1,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 7,51-7,46 (m, 3 H), 6,95 (dd, *J* = 2,3, 4,4 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,95-3,65 (a, 5 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₁₉N₅OS [M + H]⁺ 390,2, observado 390.

35

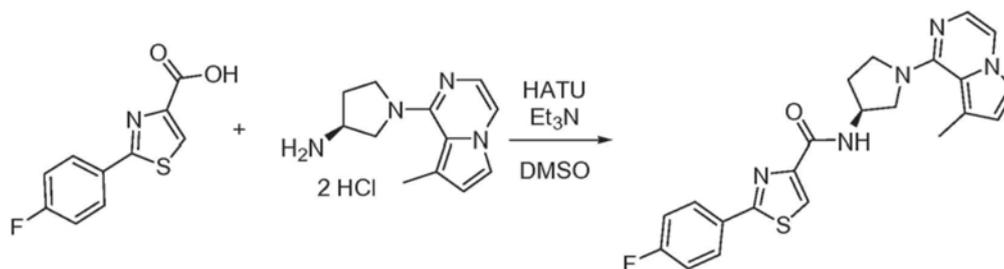
40

Ejemplo 119: Síntesis de (1-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 1-*o*-tolil-1*H*-pirazol-3-carboxílico



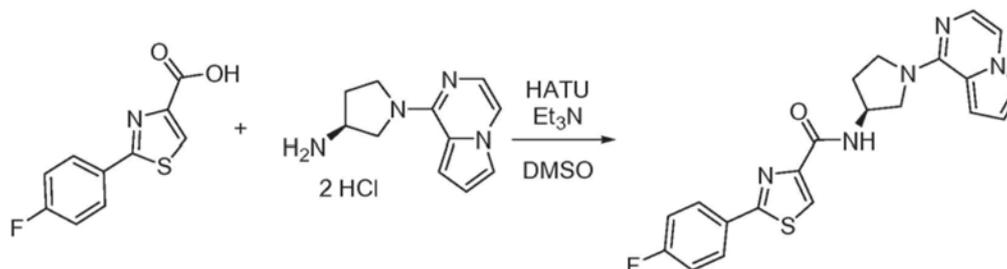
Se añadió DMSO (0,4 ml) a una mezcla de ácido 1-*o*-tolil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (15 mg, 0,07 mmol) y sal diclorhidrato de 1-pirrol[1,2-*a*]pirazin-1-il-pirrolidin-3-ilamina (19 mg, 0,07 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,039 ml, 0,28 mmol) seguido de HATU (30 mg, 0,08 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, después se diluyó con diclorometano (1,0 ml) y se lavó con agua (3 x 1,0 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 0,02 mmol, rendimiento del 34 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,62 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 7,40-7,25 (m, 4 H), 6,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,91 (dd, *J* = 2,6, 4,4 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,95-3,65 (a, 5 H), 2,58-2,30 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₂N₆O[M + H]⁺ 387,2, observado 387.

15 **Ejemplo 120: Síntesis de [1-(8-metil-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico**



20 Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico (31 mg, 0,14 mmol) y sal diclorhidrato de 1-(8-metil-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-ilamina (40 mg, 0,14 mmol). A esta mezcla se le añadió trietilamina (0,078 ml, 0,56 mmol) seguido de HATU (57 mg, 0,15 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, después se diluyó con diclorometano (1,0 ml) y se lavó con agua (3 x 1,0 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones combinadas se concentraron, se recogieron en CH₂Cl₂, se lavaron con NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂: MeOH, gradiente de 99:1 a 90:10). Las fracciones de producto combinadas se concentraron y después se liofilizaron de una mezcla de MeCN y HCl 1 M para dar la sal HCl del producto en forma de un sólido de color blanco (32 mg, 0,06 mmol, rendimiento del 43 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (s, 1 H), 8,09 (dd, *J* = 5,1, 8,8 Hz, 2 H), 7,67 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 7,24 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,75 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 4,85-4,75 (m, 1 H), 4,30-4,22 (m, 1 H), 4,10-3,90 (m, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,55-2,35 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₀FN₅OS[M + H]⁺ 422,2, observado 422.

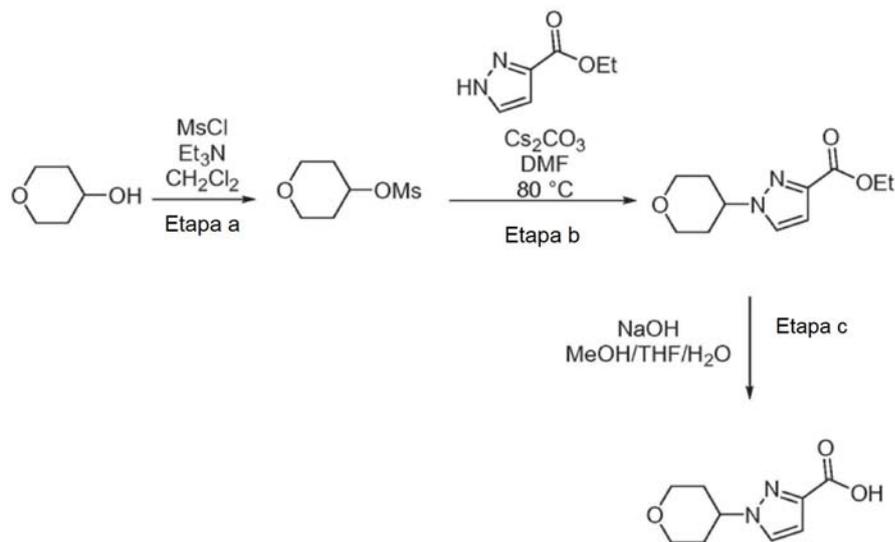
35 **Ejemplo 121: Síntesis de (1-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-(4-fluorofenil)-tiazol-4-carboxílico**



Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico (56 mg, 0,25 mmol) y sal

diclorhidrato de 1-pirrolol[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-ilamina (70 mg, 0,25 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,139 ml, 1,0 mmol) seguido de HATU (106 mg, 0,28 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, se diluyó con diclorometano (1,0 ml), después se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color amarillo (67 mg, 0,13 mmol, rendimiento del 51 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,09-8,05 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,72 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,93 (dd, *J* = 2,5, 4,4 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 5,00-3,60 (m, 5 H), 2,60-2,35 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₁₈FN₅OS[M + H]⁺ 408,2, observado 408.

Ejemplo 122: Síntesis de ácido 1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

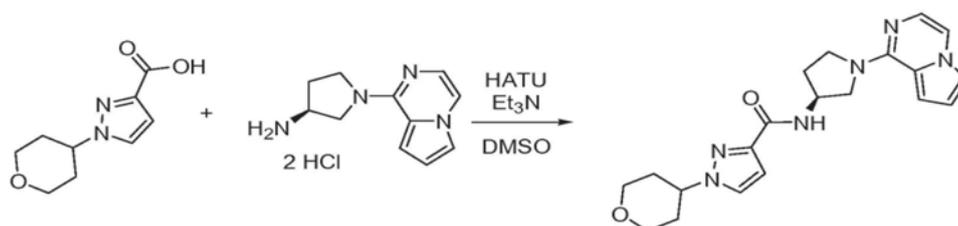


a) Un matraz se cargó con 4-hidroxitetrahidropirano (3,00 g, 29,4 mmol), cloruro de metanosulfonilo (2,39 ml, 30,9 mmol), trietilamina (8,20 ml, 58,8 mmol), y CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido de esta manera se usó sin purificación adicional.

b) Un vial se cargó con 1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (3,74 g, 26,7 mmol), el tetrahidro-piran-4-il éster del ácido metanosulfónico en bruto (29,4 mmol), Cs₂CO₃ (17,4 g, 53,4 mmol) y DMF (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. Después, la reacción se repartió entre CH₂Cl₂ (250 ml) y agua (250 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (5 x 250 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto que contenía 2 regioisómeros se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (95:5 - 50:50 de hexanos:EtOAc) y el isómero de elución posterior se aisló. Se purificó sobre gel de sílice una segunda vez (85:15 - 60:40 de hexanos:EtOAc) para dar el producto puro deseado (1,14 g, 19 %).

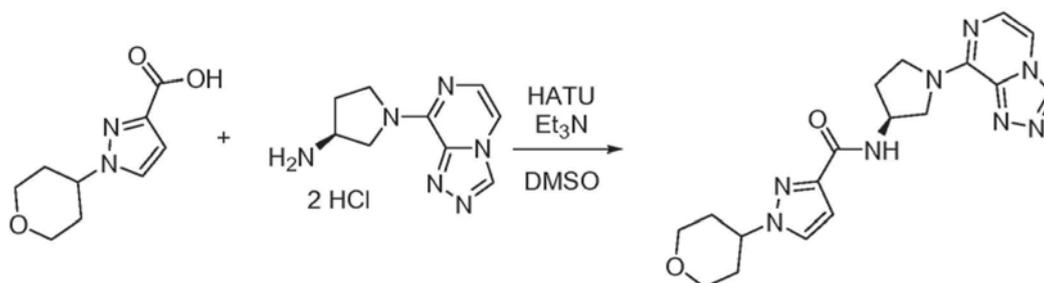
c) Se disolvió éster etílico del ácido 1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,14 g, 5,09 mmol) en una mezcla de THF (5,0 ml) y MeOH (5,0 ml). A esto se le añadió NaOH (acuoso al 20 %, 5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, después se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHSO₄ 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (802 mg, 80 %).

Ejemplo 123: Síntesis de (1-pirrolol[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico



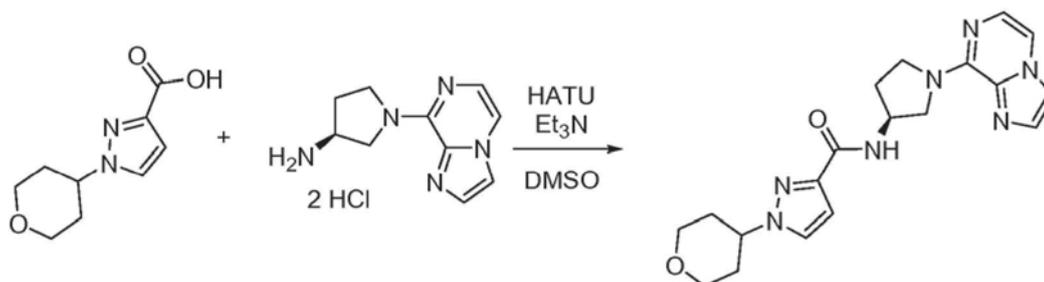
Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 1-(tetrahidropiran-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (31 mg, 0,16 mmol) y sal diclorhidrato de 1-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il-pirrolidin-3-ilamina (45 mg, 0,16 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,089 ml, 0,64 mmol) seguido de HATU (68 mg, 0,18 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, y después se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (29 mg, 0,06 mmol, rendimiento del 37 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,78-7,70 (m, 3 H), 7,55 (s, 1 H), 6,91 (dd, *J* = 2,5, 4,4 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 5,00-3,60 (m, 8 H), 3,55 (dt, *J* = 2,2, 11,7 Hz, 2 H), 2,60-2,39 (m, 2 H), 2,20-1,95 (m, 4 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₀H₂₄N₆O₂ [M + H]⁺ 381,2, observado 381.

Ejemplo 124: Síntesis de (1-[1,2,4] triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 1-(tetrahidro-piran-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxílico



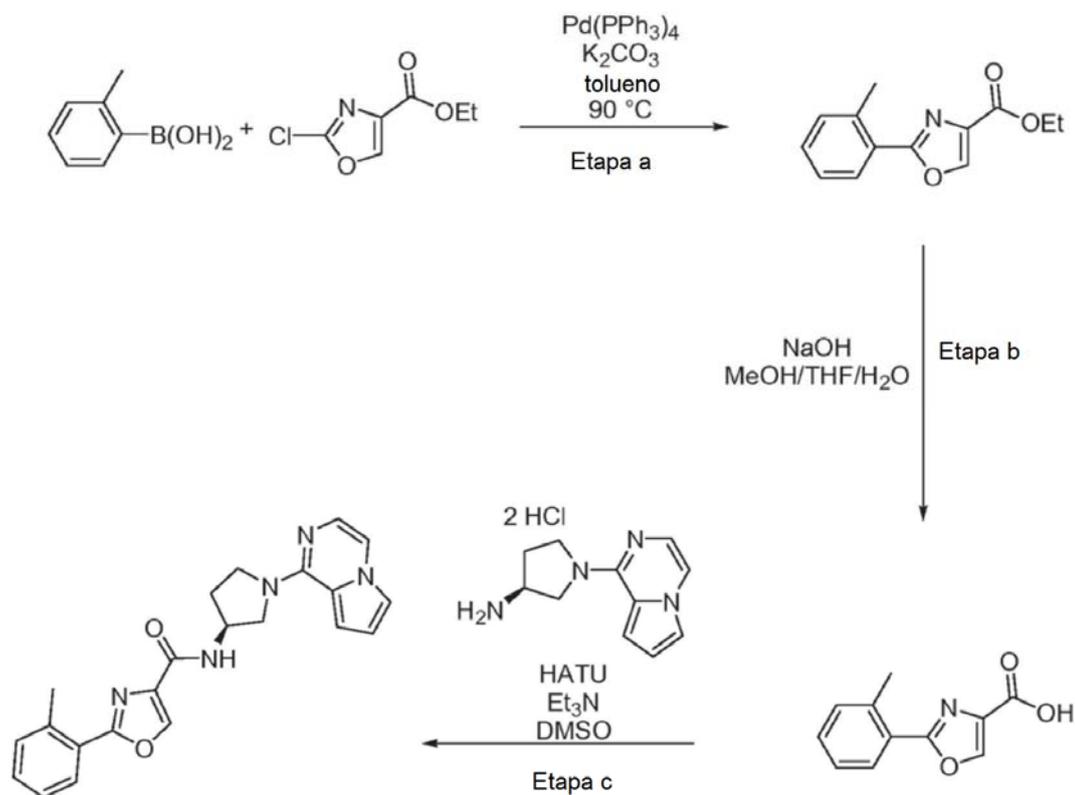
Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 1-(tetrahidropiran-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (35 mg, 0,18 mmol) y 1-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-8-il-pirrolidin-3-ilamina (50 mg, 0,18 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,100 ml, 0,72 mmol) seguido de HATU (76 mg, 0,20 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, después se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 18 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,25 (s, 1 H), 7,85 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 5,00-3,60 (m, 8 H), 3,55 (dt, *J* = 2,2, 11,7 Hz, 2 H), 2,60-2,39 (m, 2 H), 2,20-1,95 (m, 4 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₈H₂₂N₈O₂ [M + H]⁺ 383,2, observado 383.

Ejemplo 125: Síntesis de (1-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 1-(tetrahidro-piran-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxílico



Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 1-(tetrahidro-piran-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (35 mg, 0,18 mmol) y sal diclorhidrato de 1-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il-pirrolidin-3-ilamina (50 mg, 0,18 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,100 ml, 0,72 mmol) seguido de HATU (76 mg, 0,20 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, después se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un aceite de color amarillo pálido (35 mg, 0,07 mmol, rendimiento del 39 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1 H), 7,90 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 5,00-3,70 (m, 8 H), 3,55 (dt, *J* = 2,2, 11,7 Hz, 2 H), 2,60-2,30 (m, 2 H), 2,20-1,95 (m, 4 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₄₉H₂₃N₇O₂ [M + H]⁺ 382,2, observado 382.

Ejemplo 126: Síntesis de (1-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-*o*-toliloxazol-4-carboxílico

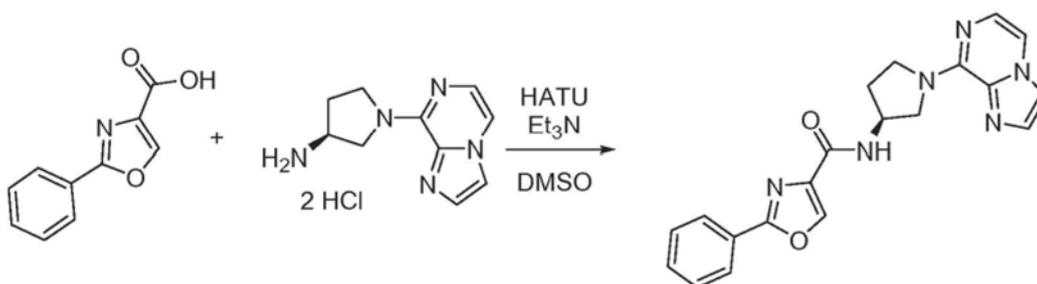


5 a) Un matraz se cargó con 2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 2,85 mmol), ácido 2-metilbencenoborónico (387 mg, 2,85 mmol), Pd(PPh₃)₄ (132 mg, 0,114 mmol), K₂CO₃ (787 mg, 5,7 mmol) y tolueno (29 ml). La mezcla de reacción se desgasificó en una corriente de N₂, y después se calentó a 90 °C durante 1 h. La reacción después se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH acuoso 1 M. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc) para dar una mezcla 2:1 del producto-2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (360 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 b) La 2:1 de éster etílico del ácido 2-o-tolil-oxazol-4-carboxílico:2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (360 mg) se disolvió en una mezcla de THF (1,0 ml) y MeOH (1,0 ml). A esto se le añadió NaOH (acuoso al 20 %, 1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, después se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHSO₄ 1 M (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar una mezcla 2:1 de producto:ácido 2-cloro-oxazol-4-carboxílico (360 mg).

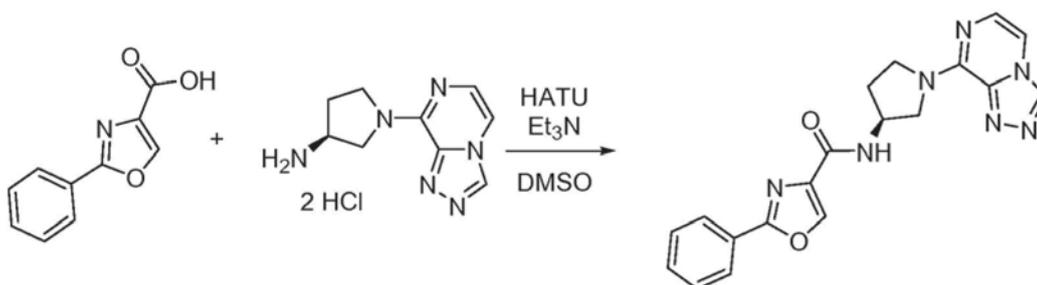
15 c) La mezcla 2:1 de ácidos de la etapa b (37 mg) se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se añadió sal diclorhidrato de 1-pirrol[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-ilamina (50 mg, 0,18 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,100 ml, 0,72 mmol) seguido de HATU (76 mg, 0,20 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, después se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color amarillo (26 mg, 0,05 mmol, rendimiento del 29 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,61 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,40-7,26 (m, 3 H), 6,92 (dt, J = 1,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-3,60 (m, 5 H), 2,66 (s, 3 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para C₂₂H₂₁N₅O₂ [M + H]⁺ 388,2, observado 388.

30 **Ejemplo 127: Síntesis de (1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-feniloxazol-4-carboxílico**



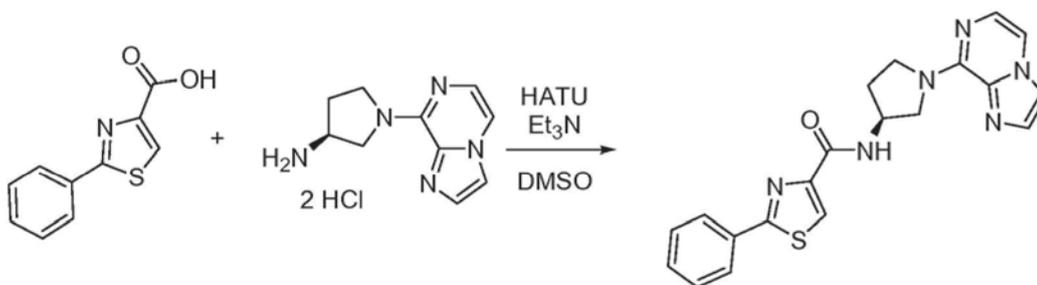
Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 2-feniloxazol-4-carboxílico (42 mg, 0,22 mmol) y sal diclorhidrato de 1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il-pirrolidin-3-ilamina (60 mg, 0,22 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,123 ml, 0,88 mmol) seguido de HATU (91 mg, 0,24 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, después se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 0,13 mmol, rendimiento del 58 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,06-8,02 (m, 3 H), 7,91 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 7,15 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 5,00-3,80 (m, 5 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₀H₁₈N₆O₂ [M + H]⁺ 375,2, observado 375.

Ejemplo 128: Síntesis de (1-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-feniloxazol-4-carboxílico



Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 2-feniloxazol-4-carboxílico (42 mg, 0,22 mmol) y 1-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il-pirrolidin-3-ilamina (60 mg, 0,22 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,123 ml, 0,88 mmol) seguido de HATU (91 mg, 0,24 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, después se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color blanco (58 mg, 0,12 mmol, rendimiento del 54 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1 H), 8,70 (d, *J* = 5,9 Hz, 0,5 H), 8,45 (s, 1 H), 8,04 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 7,86 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 7,21 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-3,80 (m, 5 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₁₉H₁₇N₇O₂ [M + H]⁺ 376,2, observado 376.

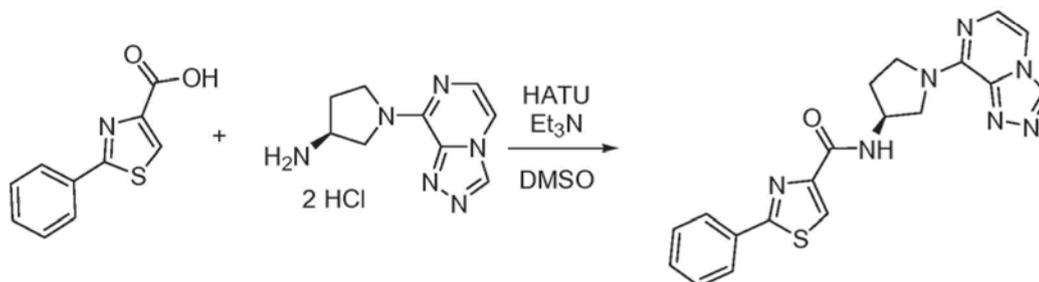
Ejemplo 129: Síntesis de (1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico



Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico (45 mg, 0,22 mmol) y sal diclorhidrato de 1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il-pirrolidin-3-ilamina (60 mg, 0,22 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,123 ml, 0,88 mmol) seguido de HATU (91 mg, 0,24 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, después se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (74 mg, 0,15 mmol, rendimiento del 67 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (d, *J* = 6,3 Hz, 1

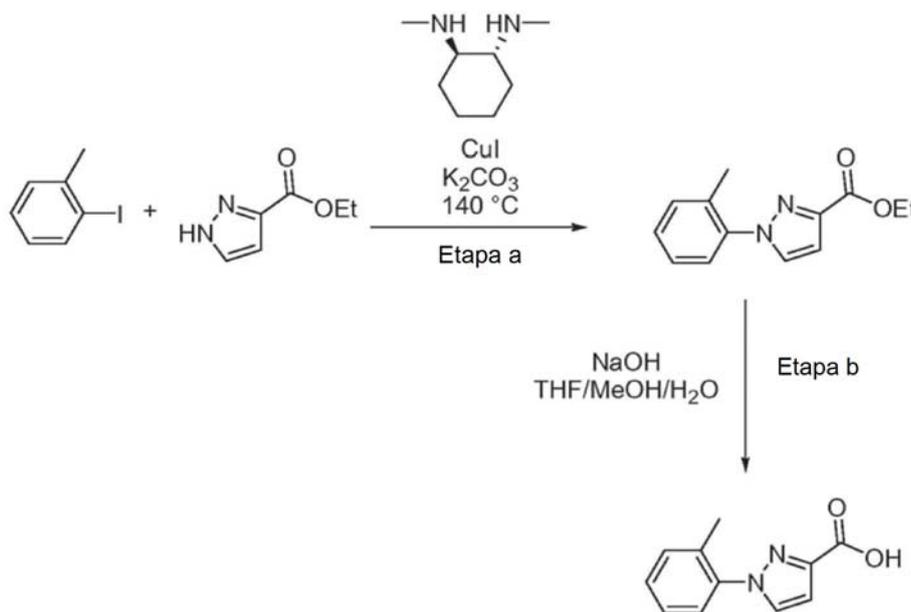
H), 8,23 (s, 1 H), 8,03-8,01 (m, 3 H), 7,92-7,90 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,48-7,45 (m, 3 H), 7,15 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 4,98-3,80 (m, 5 H), 2,60-2,40 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $C_{20}H_{18}N_6OS$ $[M + H]^+$ 391,2, observado 391.

5 **Ejemplo 130: Síntesis de (1-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico**



10 Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico (45 mg, 0,22 mmol) y sal diclorhidrato de 1-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il-pirrolidin-3-ilamina (60 mg, 0,22 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,123 ml, 0,88 mmol) seguido de HATU (91 mg, 0,24 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, después se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (3 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se trituró con MeCN, se filtró, y el sólido se lavó con MeCN. El sólido resultante se recogió en MeCN y HCl 1 M, después se liofilizó para dar la sal HCl del producto en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 0,04 mmol, rendimiento del 18 %). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1 H), 8,85 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 3,6$ Hz, 2 H), 7,92 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 3 H), 7,19 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 5,00-3,80 (m, 5 H), 2,60-2,40 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $C_{19}H_{17}N_7OS$ $[M + H]^+$ 392,2, observado 392.

20 **Ejemplo 131: Síntesis de ácido 1-*o*-tolil-1H-pirazol-3-carboxílico**



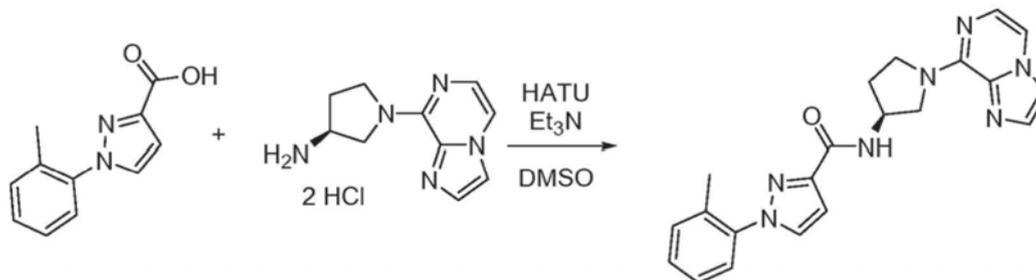
25 a) Un matraz se cargó con 2-yodotolueno (0,964 ml, 7,57 mmol), 1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 7,14 mmol), CuI (272 mg, 1,43 mmol), *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,451 ml, 2,86 mmol) y K_2CO_3 (3,15 g, 22,8 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 3 h. Después, la reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y NH_4Cl acuoso saturado y se separó. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (90:10 - 70:30 de hexanos:metil *terc*-butil éter) para dar el producto (238 mg, 1,03 mmol, 14 %) en forma de un aceite incoloro.

30 b) Se disolvió éster etílico del ácido 1-*o*-tolil-1H-pirazol-3-carboxílico (238 mg, 1,03 mmol) en una mezcla de THF (2,0 ml) y MeOH (2,0 ml). A esto se le añadió NaOH (acuoso al 20 %, 1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, y después se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto en forma

de un sólido de color blanco (164 mg, 0,81 mmol, 79 %).

Ejemplo 132: Síntesis de (1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 1-o-tolil-1H-pirazol-3-carboxílico

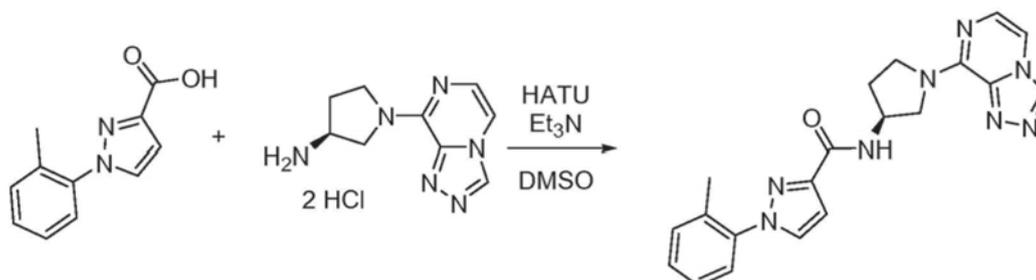
5



Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 1-o-tolil-1H-pirazol-3-carboxílico (44 mg, 0,22 mmol) y sal diclorhidrato de 1-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il-pirrolidin-3-ilamina (60 mg, 0,22 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,123 ml, 0,88 mmol) seguido de HATU (91 mg, 0,24 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, después se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color amarillo (29 mg, 0,06 mmol, rendimiento del 26 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 0,7 Hz, 1 H), 7,92-7,87 (m, 2 H), 7,78 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H), 7,40-7,28 (m, 4 H), 7,12 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 4,94-3,80 (m, 5 H), 2,56-2,32 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₁N₇O [M + H]⁺ 388,2, observado 388.

Ejemplo 133: Síntesis de (1-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-8-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 1-o-tolil-1H-pirazol-3-carboxílico

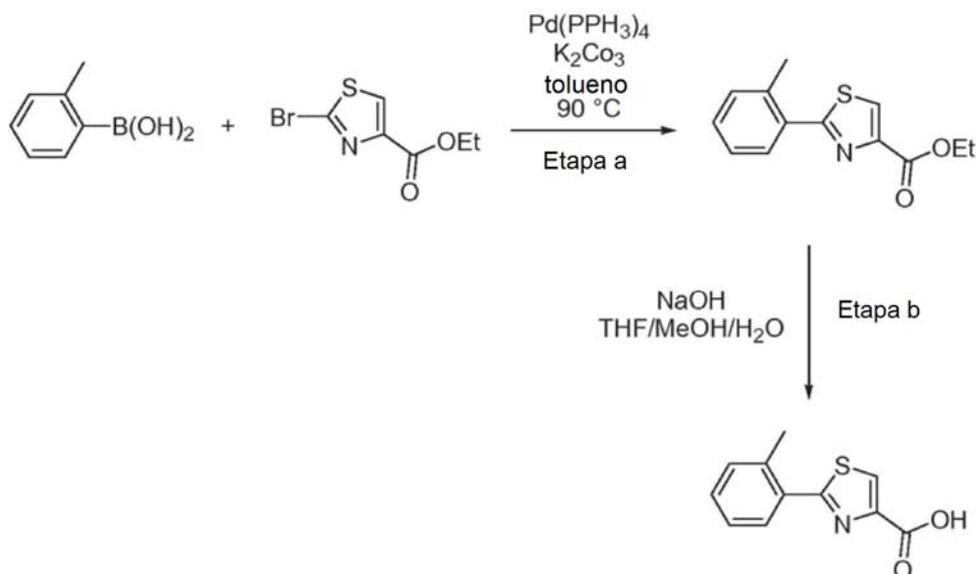
20



Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 1-o-tolil-1H-pirazol-3-carboxílico (44 mg, 0,22 mmol) y sal diclorhidrato de 1-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il-pirrolidin-3-ilamina (60 mg, 0,22 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,123 ml, 0,88 mmol) seguido de HATU (91 mg, 0,24 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, después se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (3 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se trituró con MeCN, se filtró, y el sólido se lavó con MeCN. El sólido resultante se recogió en MeCN y HCl 1 M y se liofilizó para dar la sal HCl del producto en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 12 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,30 (s, 1 H), 7,91 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,40-7,28 (m, 4 H), 7,17 (m, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,94-4,70 (m, 4 H), 4,24-3,84 (m, 3 H), 2,62-2,38 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₀H₂₀N₈O [M + H]⁺ 389,2, observado 389.

Ejemplo 134: Síntesis de ácido 2-o-tolil-tiazol-4-carboxílico

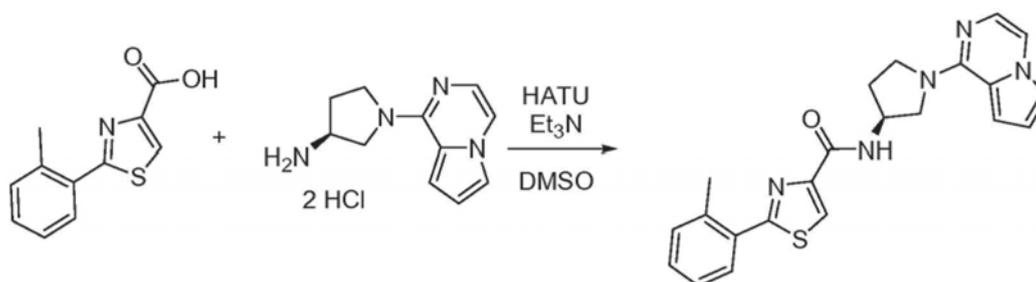
35



a) Un matraz se cargó ácido 2-metilbencenoborónico (500 mg, 3,68 mmol), 2-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (869 mg, 3,68 mmol), Pd(PPh₃)₄ (173 mg, 0,150 mmol), K₂CO₃ (acuoso 2 M, 3,68 ml, 7,36 mmol) y tolueno (37 ml). La mezcla de reacción se desgasificó en una corriente de N₂, entonces se calentó a 90 °C y se agitó durante una noche. La reacción después se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH acuoso 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), y la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (95:5 - 70:30 de hexanos:EtOAc) para dar el producto (550 mg, 2,22 mmol, 60 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

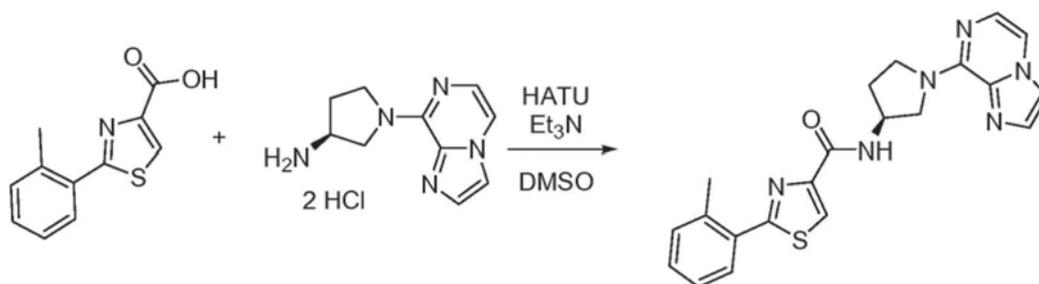
b) Se disolvió éster etílico del ácido 2-*o*-tolil-tiazol-4-carboxílico (550 mg, 2,22 mmol) en una mezcla de THF (1,0 ml) y MeOH (1,0 ml). A esto se le añadió NaOH (acuoso al 20 %, 0,444 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, después se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con NaHSO₄ 1 M (30 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml), después las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto (434 mg, 1,98 mmol, 89 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 135: Síntesis de (1-pirrololo[1,2-*a*]pirazin-1-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-*o*-toliltiazol-4-carboxílico



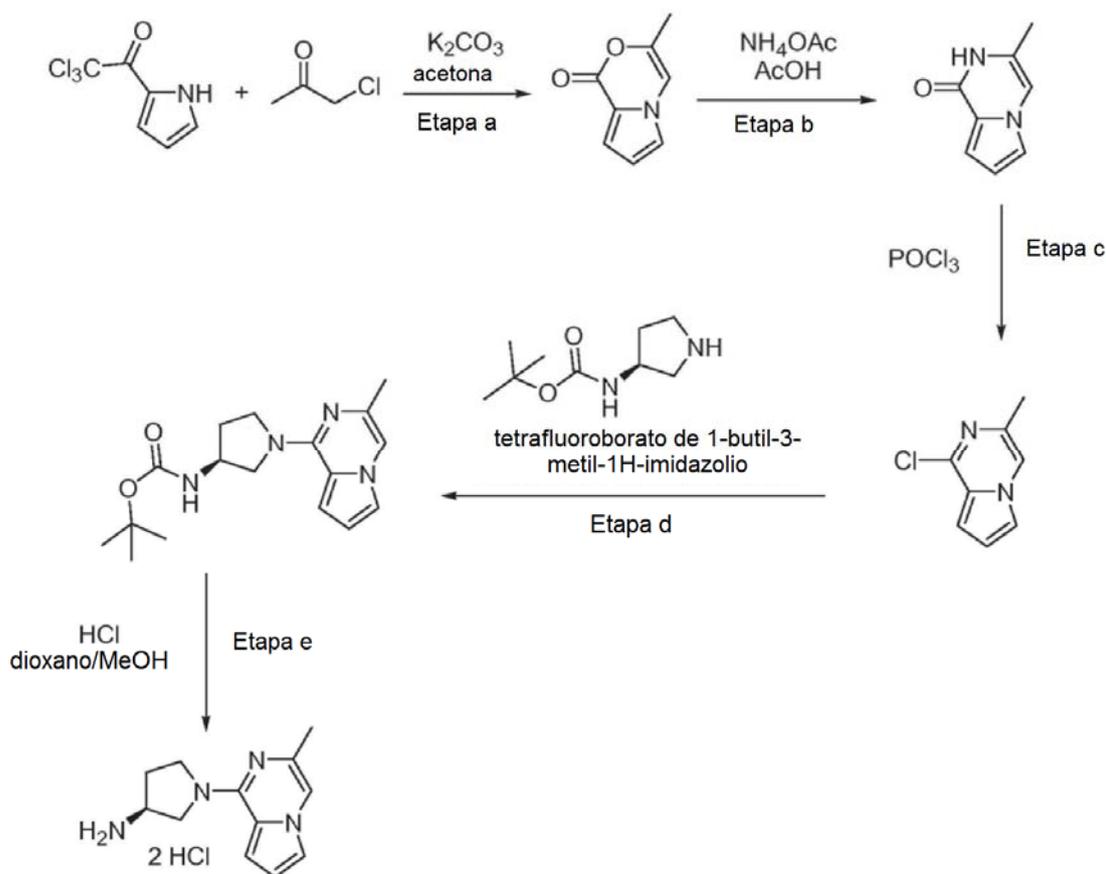
Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 2-*o*-toliltiazol-4-carboxílico (48 mg, 0,22 mmol) y sal diclorhidrato de 1-pirrololo[1,2-*a*]pirazin-1-il-pirrolidin-3-ilamina (60 mg, 0,22 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,123 ml, 0,88 mmol) seguido de HATU (91 mg, 0,24 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, se diluyó con diclorometano (1,0 ml), después se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color amarillo (10 mg, 0,02 mmol, rendimiento del 9 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,74 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,78 (dd, *J* = 1,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,76-7,70 (m, 2 H), 7,57 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 7,42-7,26 (m, 3 H), 6,93 (dd, *J* = 2,8, 4,7 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,60-3,60 (a, 4 H), 2,60-2,36 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₁N₅OS [M + H]⁺ 404,2, observado 404.

Ejemplo 136: Síntesis de (1-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-*o*-toliltiazol-4-carboxílico



Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 2-*o*-toliltiazol-4-carboxílico (48 mg, 0,22 mmol) y sal diclorhidrato de 1-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il-pirrolidin-3-ilamina (60 mg, 0,22 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,123 ml, 0,88 mmol) seguido de HATU (91 mg, 0,24 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, tiempo después del cual se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto que contenía material se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color amarillo (58 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 51 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1 H), 8,04 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,73 (dd, *J* = 1,5, 7,8 Hz, 1 H), 7,42-7,26 (m, 3 H), 7,16 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,60-3,60 (a, 4 H), 2,60-2,38 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₀N₆OS [M + H]⁺ 405,2, observado 405.

Ejemplo 137: Síntesis de sal diclorhidrato de 1-(3-metil-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-ilamina



a) Una solución de cloroacetona (2,81 ml, 35,3 mmol) en acetona (50 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de 2-(trichloroacetyl)pirrol (5,00 g, 23,5 mmol), acetona (70 ml) y K₂CO₃ (9,74 g, 70,5 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con acetona. El filtrado se concentró y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo para dar el producto (2,35 g, 15,8 mmol, 67 %).

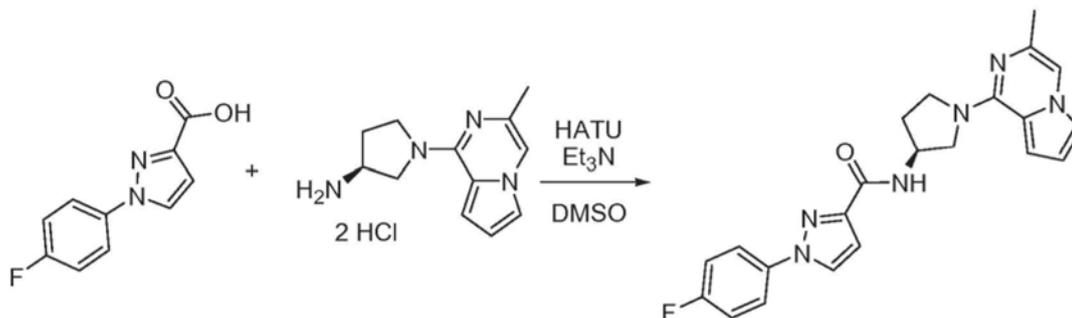
b) Una mezcla de 3-metil-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-ona (2,35 g, 15,8 mmol), NH₄OAc (5,32 g, 69,0 mmol) y AcOH (13,8 ml) se calentó a 160 °C en un vial cerrado herméticamente durante 48 h. El disolvente se eliminó al vacío, y el producto en bruto se recogió en CH₂Cl₂. Se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice usando hexanos:EtOAc) dio el producto (710 mg, 4,79 mmol, 35 %).

c) Se añadió POCl₃ (2 ml) a 3-metil-2H-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona (710 mg, 4,79 mmol) y la solución se calentó a 105 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El aceite resultante se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y después agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (95:5 - 70:30 de hexanos: EtOAc) dio el producto (798 mg, 4,79 mmol, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo.

d) Un vial se cargó con 1-cloro-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazina (798 mg, 4,79 mmol), (S)-3-(Boc-amino)pirrolidina (901 mg, 4,84 mmol), *i*Pr₂NEt (2,52 ml, 14,52 mmol) y tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-1H-imidazolio (catalítico) y se calentó a 110 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (99:1 - 90:10 de CH₂Cl₂:MeOH) para dar el producto (965 mg, 3,05 mmol, 64 %).

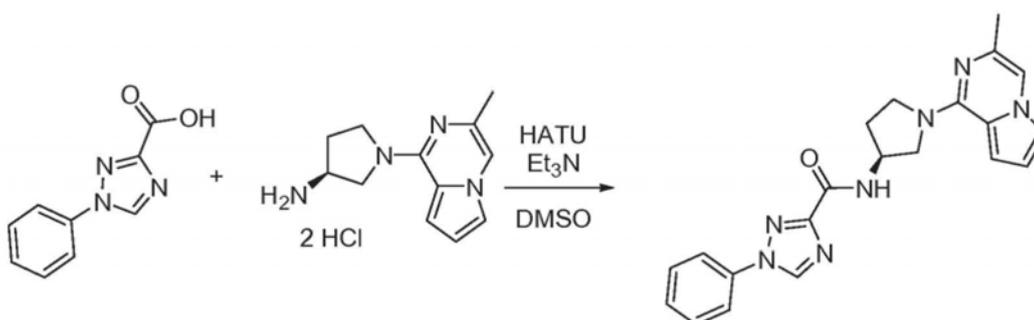
e) Se añadió HCl (4 M en dioxano, 3,80 ml, 15,2 mmol) a éster terc-butílico del ácido [1-(3-metil-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico (965 mg, 3,04 mmol) en MeOH (10 ml). Se agitó durante una noche y después se concentró para dar el producto (860 mg, 2,97 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 138: Síntesis de [1-(3-metil-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico



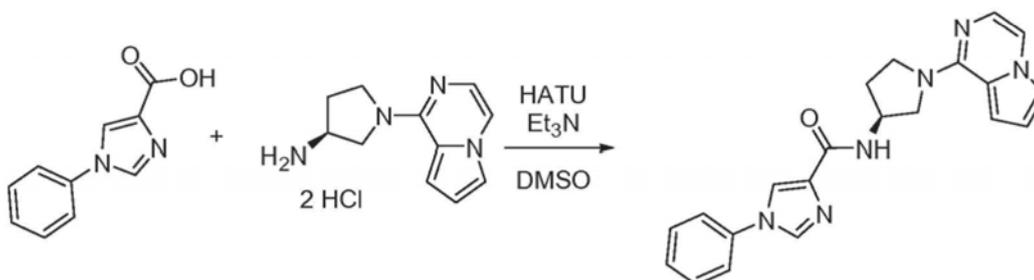
Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (50 mg, 0,24 mmol) y sal diclorhidrato de 1-(3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-ilamina (69 mg, 0,29 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,134 ml, 0,96 mmol) seguido de HATU (99 mg, 0,26 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, después se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color blanco (31 mg, 0,06 mmol, rendimiento del 25 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 8,28 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,88 (m, 2 H), 7,68 (c, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,27-7,22 (m, 2 H), 6,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,87 (dd, *J* = 2,7, 4,3 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,60-3,60 (a, 4 H), 2,60-2,38 (m, 2 H), 2,30 (d, *J* = 1,1 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₁FN₆O [M + H]⁺ 405,2, observado 405.

Ejemplo 139: Síntesis de [1-(3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 1-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico



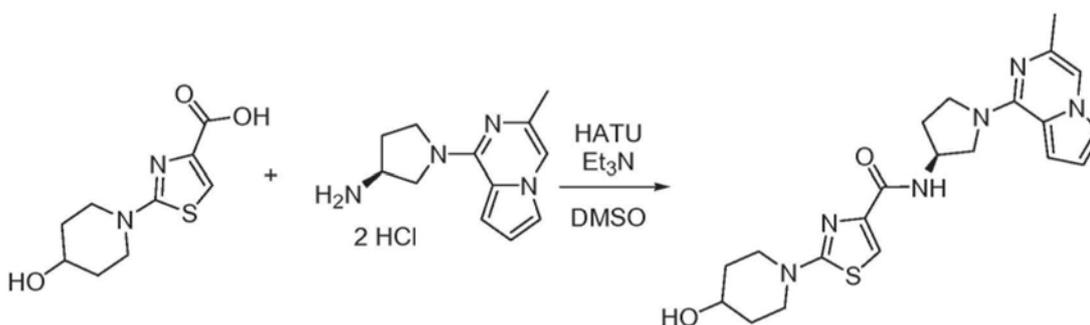
Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxílico (50 mg, 0,26 mmol) y sal diclorhidrato de 1-(3-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-ilamina (74 mg, 0,26 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,145 ml, 1,04 mmol) seguido de HATU (110 mg, 0,29 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, tiempo después del cual se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color pardo (66 mg, 0,13 mmol, rendimiento del 51 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,14 (s, 1 H), 7,88 (td, *J* = 1,2, 6,2 Hz, 2 H), 7,68 (c, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,62-7,44 (m, 6 H), 6,88 (dd, *J* = 2,3, 4,3 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,60-3,60 (a, 4 H), 2,60-2,38 (m, 2 H), 2,30 (d, *J* = 1,1 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₁N₇O [M + H]⁺ 388,2, observado 388.

Ejemplo 140: Síntesis de (1-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 1-fenil-1*H*-imidazol-4-carboxílico

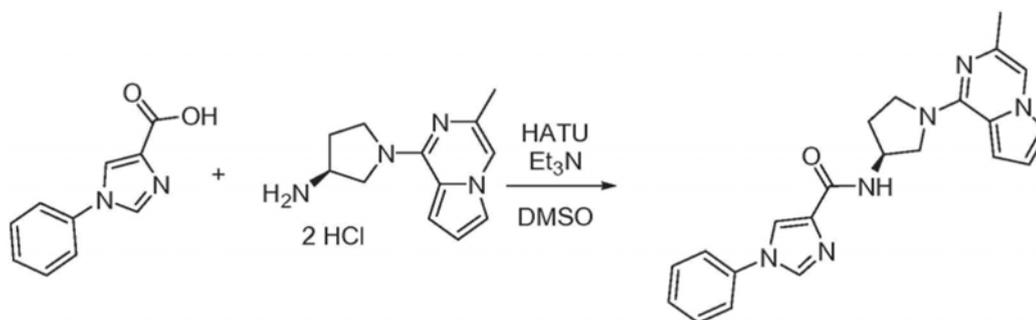


Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 1-fenil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (34 mg, 0,18 mmol) y sal diclorhidrato de 1-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-ilamina (50 mg, 0,18 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,100 ml, 0,72 mmol) seguido de HATU (76 mg, 0,20 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, tiempo después del cual se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (49 mg, 0,10 mmol, rendimiento del 56 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,79 (dd, *J* = 1,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,64-7,52 (m, 5 H), 7,50-7,42 (m, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 2,3, 4,3 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-3,50 (a, 4 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,48-2,35 (a, 1 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₀N₆O [M + H]⁺ 373,2, observado 373.

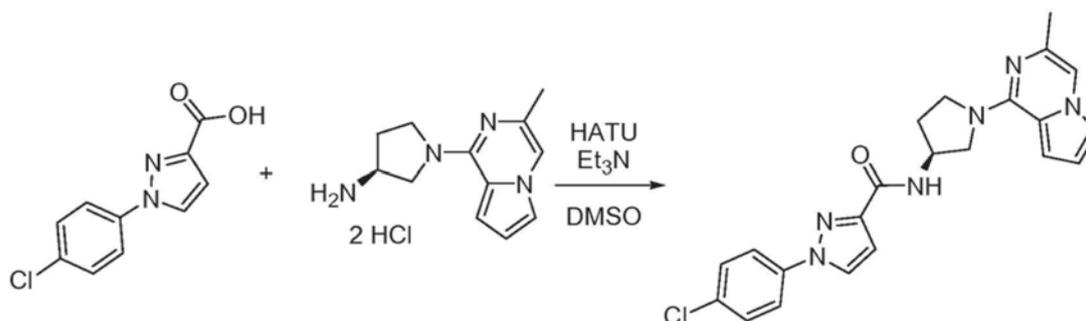
Ejemplo 141: Síntesis de [1-(3-metil-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-tiazol-4-carboxílico



Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-tiazol-4-carboxílico (48 mg, 0,21 mmol) y sal diclorhidrato de 1-(3-metilpirrolo[1,2-*a*]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-ilamina (60 mg, 0,21 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,117 ml, 0,84 mmol) seguido de HATU (87 mg, 0,23 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, tiempo después del cual se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones combinadas se concentraron, se recogieron en CH₂Cl₂, se lavaron con NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de CH₂Cl₂:MeOH, 99:1 a 90:10). Las fracciones de producto combinadas se concentraron y después se liofilizaron de una mezcla de MeCN y HCl 1 M para dar la sal HCl del producto en forma de un sólido de color amarillo (22 mg, 0,04 mmol, rendimiento del 19 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (s, 1 H), 7,28 (c, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,86 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 6,57 (dd, *J* = 2,7, 4,3 Hz, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 4,70-4,60 (m, 1 H), 4,22-3,78 (m, 8 H), 3,28-3,10 (m, 1 H), 2,40-2,28 (m, 1 H), 2,22-2,12 (m, 4 H), 1,96-1,88 (m, 2 H); 1,62-1,52 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₆N₆O₂S [M + H]⁺ 427,2, observado 427.

Ejemplo 142: Síntesis de [1-(3-metil-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 1-fenil-1H-imidazol-4-carboxílico

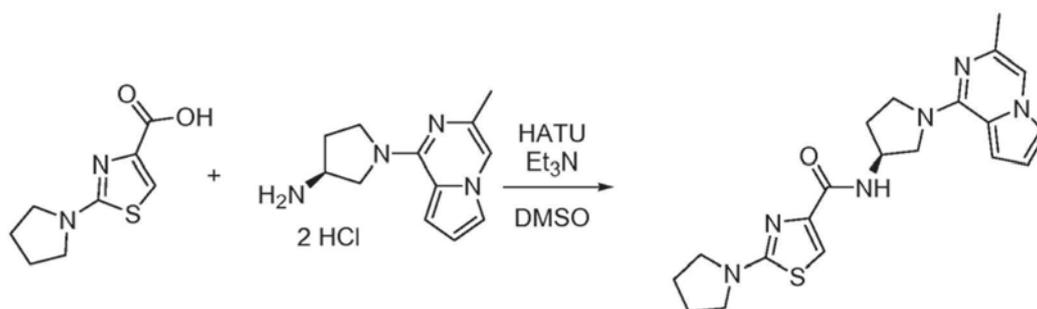
5 Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 1-fenil-1H-imidazol-4-carboxílico (32 mg, 0,17 mmol) y sal diclorhidrato de 1-(3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-ilamina (50 mg, 0,17 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,095 ml, 0,68 mmol) seguido de HATU (72 mg, 0,19 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, tiempo después del cual se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color pardo claro (33 mg, 0,07 mmol, rendimiento del 39 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,67 (c, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,62-7,45 (m, 6 H), 6,88 (c, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,60-3,60 (a, 4 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,48-2,38 (a, 1 H), 2,30 (d, *J* = 1,1 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₂N₆O [M + H]⁺ 387,2, observado 387.

Ejemplo 143: Síntesis de [1-(3-metil-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

20 Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (38 mg, 0,17 mmol) y sal diclorhidrato de 1-(3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-ilamina (50 mg, 0,17 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,095 ml, 0,68 mmol) seguido de HATU (72 mg, 0,19 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, tiempo después del cual se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 0,09 mmol, rendimiento del 55 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 0,5 H), 8,33 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,87 (td, *J* = 2,4, 9,0 Hz, 2 H), 7,67 (c, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,51 (td, *J* = 3,1, 9,0 Hz, 4 H), 6,98 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 6,87 (c, *J* = 2,8, 1,9 Hz, 1 H), 4,50-3,50 (a, 5 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,48-2,38 (a, 1 H), 2,30 (d, *J* = 0,7 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₁ClN₆O [M + H]⁺ 421,2, observado 421.

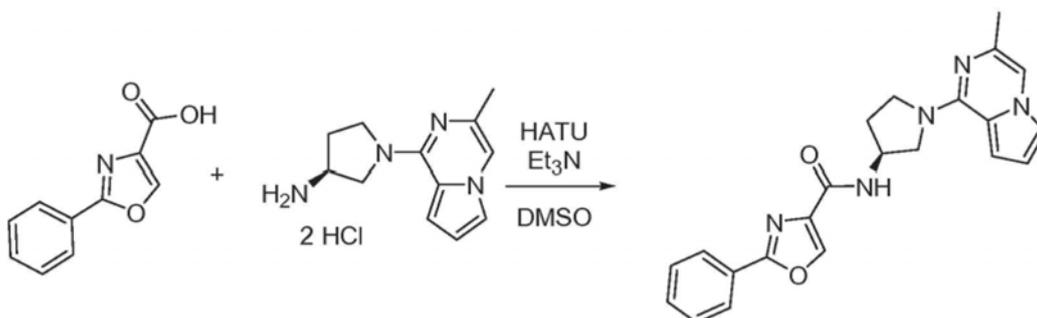
Ejemplo 144: Síntesis de [1-(3-metil-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-tiazol-4-carboxílico

35



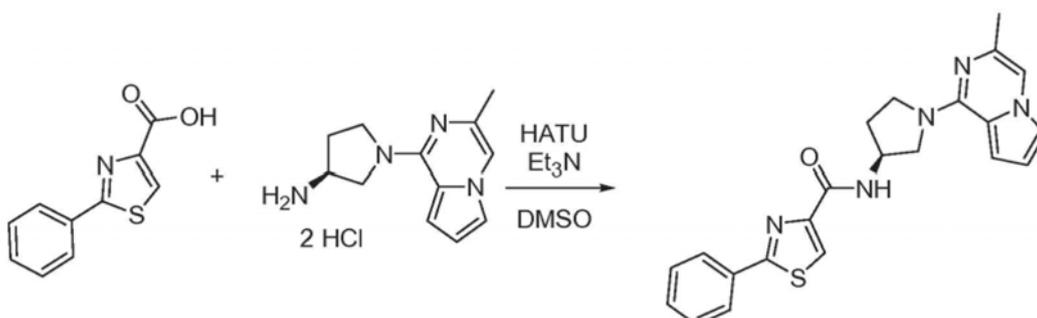
Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 2-pirrolidin-1-il-tiazol-4-carboxílico (34 mg, 0,17 mmol) y sal diclorhidrato de 1-(3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-ilamina (50 mg, 0,17 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,095 ml, 0,68 mmol) seguido de HATU (72 mg, 0,19 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, tiempo después del cual se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color rojizo (20 mg, 0,04 mmol, rendimiento del 23 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,67 (dd, *J* = 1,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 6,87 (dd, *J* = 2,7, 4,7 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-3,50 (a, 4 H), 3,50-3,40 (m, 3H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,48-2,38 (a, 1 H), 2,30 (d, *J* = 0,7 Hz, 3 H), 2,10-2,00 (m, 4H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₀H₂₄N₆OS [M + H]⁺ 397,2, observado 397.

15 **Ejemplo 145: Síntesis de [1-(3-metil-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-feniloxazol-4-carboxílico**



20 Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 2-feniloxazol-4-carboxílico (32 mg, 0,17 mmol) y sal diclorhidrato de 1-(3-metil-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-ilamina (50 mg, 0,17 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,095 ml, 0,68 mmol) seguido de HATU (72 mg, 0,19 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, tiempo después del cual se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color pardo claro (42 mg, 0,08 mmol, rendimiento del 49 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,74 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,10-8,06 (m, 2 H), 7,68 (dd, *J* = 1,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,57-7,50 (m, 4 H), 6,88 (dd, *J* = 2,7, 4,7 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-3,50 (a, 4 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,48-2,38 (a, 1 H), 2,31 (d, *J* = 1,1 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₁N₅O₂ [M + H]⁺ 388,2, observado 388.

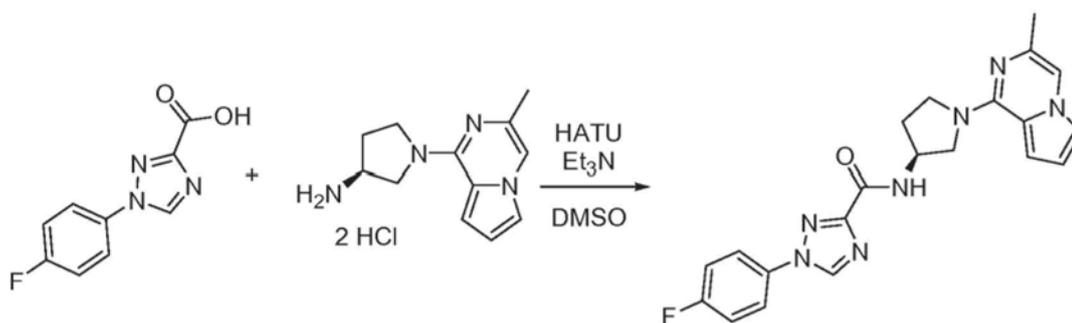
30 **Ejemplo 146: Síntesis de [1-(3-metil-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico**



35

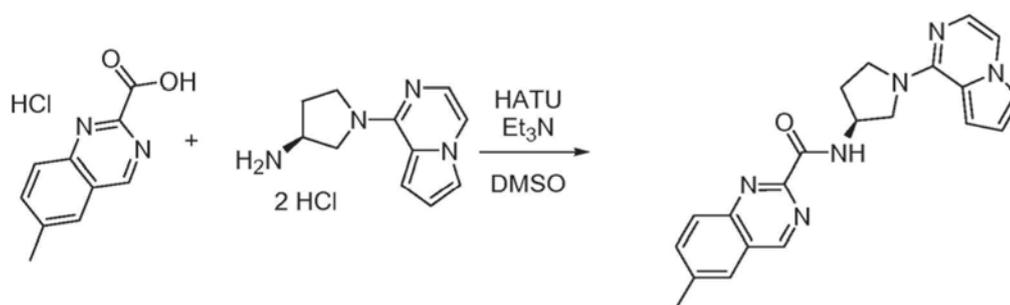
Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico (43 mg, 0,21 mmol) y sal diclorhidrato de 1-(3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-ilamina (60 mg, 0,21 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,117 ml, 0,84 mmol) seguido de HATU (87 mg, 0,23 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, tiempo después del cual se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color gris (30 mg, 0,06 mmol, rendimiento del 28 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,06-8,03 (m, 2 H), 7,68 (dd, *J* = 1,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,54-7,45 (m, 5 H), 6,88 (dd, *J* = 2,4, 6,7 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-3,50 (a, 4 H), 2,60-2,40 (m, 2 H), 2,31 (d, *J* = 1,1 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₁N₅OS [M + H]⁺ 404,2, observado 404.

Ejemplo 147: Síntesis de [1-(3-metil-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluorofenil)-1*H*-[1,2,4]triazol-3-carboxílico



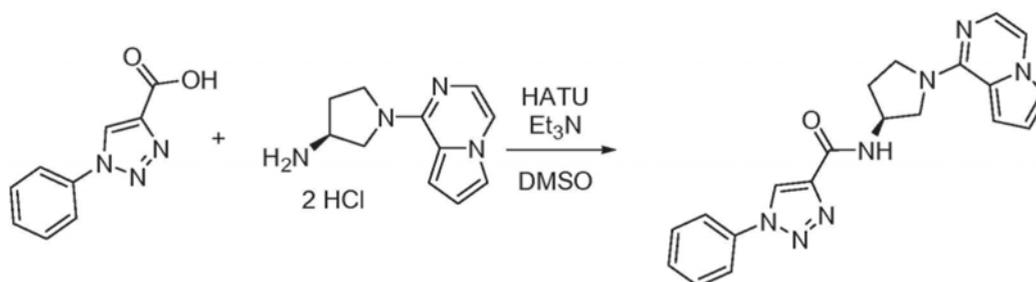
Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 1-(4-fluorofenil)-1*H*-[1,2,4] triazol-3-carboxílico y sal diclorhidrato de 1-(3-metil-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-ilamina (60 mg, 0,21 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,150 ml, 1,05 mmol) seguido de HATU (87 mg, 0,23 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, tiempo después del cual se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color amarillo (11 mg, 0,02 mmol, rendimiento del 10 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (s, 1 H), 9,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,92-7,88 (m, 2 H), 7,68 (dd, *J* = 1,2, 2,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,34 (t, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,89 (dd, *J* = 2,4, 4,4 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-3,50 (a, 4 H), 2,60-2,40 (m, 2 H), 2,31 (d, *J* = 1,1 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₁H₂₀FN₇O [M + H]⁺ 406,2, observado 406.

Ejemplo 148: Síntesis de (1-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il)-amida ácido 6-metilquinazolin-2-carboxílico



Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 6-metilquinazolin-2-carboxílico-HCl (27 mg, 0,12 mmol) y sal diclorhidrato de 1-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-ilamina (33 mg, 0,12 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,084 ml, 0,60 mmol) seguido de HATU (49 mg, 0,13 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, tiempo después del cual se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color rojizo (13 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 22 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,55 (s, 1 H), 8,11 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 9,4 Hz, 2 H), 7,53 (dd, *J* = 1,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 6,89 (dd, *J* = 2,3, 4,8 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-3,50 (a, 4 H), 2,63 (s, 3 H), 2,60-2,40 (m, 2 H), 2,31 (d, *J* = 1,1 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₂N₆O [M + H]⁺ 387,2, observado 387.

Ejemplo 149: Síntesis de (1-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 1-fenil-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



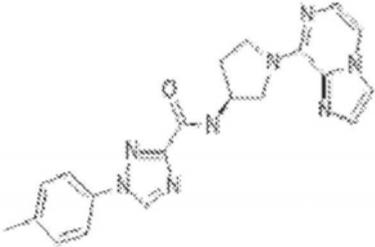
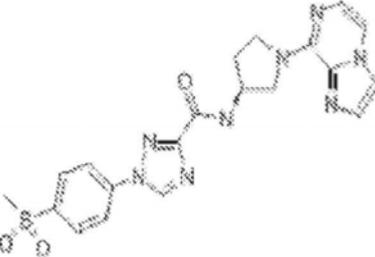
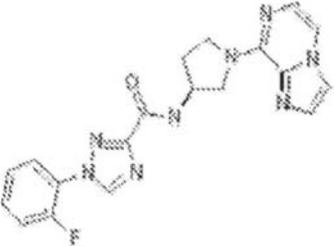
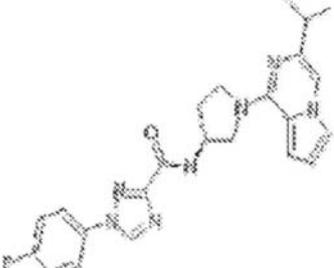
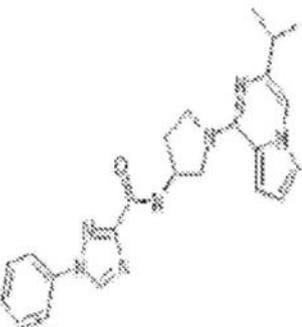
Se añadió DMSO (0,5 ml) a una mezcla de ácido 1-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (42 mg, 0,22 mmol) y sal diclorhidrato de 1-pirrolidino[1,2-a]pirazin-1-il-pirrolidin-3-ilamina (60 mg, 0,22 mmol). A esto se le añadió trietilamina (0,123 ml, 0,88 mmol) seguido de HATU (91 mg, 0,24 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min, tiempo después del cual se diluyó con diclorometano (1,0 ml), se lavó con agua (3 x 1,0 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10:90 - 95:5 de MeCN:H₂O + TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron para dar la sal TFA del producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (68 mg, 0,14 mmol, rendimiento del 63 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,79 (dd, *J* = 1,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,65-7,50 (m, 4 H), 6,95 (dd, *J* = 2,8, 4,7 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,70-3,70 (a, 4 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) *m/z* calculado para C₂₀H₁₉N₇O [M + H]⁺ 374,2, observado 374.

Ejemplo 150

Los compuestos en la Tabla a continuación se prepararon como se ha descrito anteriormente. Se proporcionan los datos de caracterización (RMN) para cada uno.

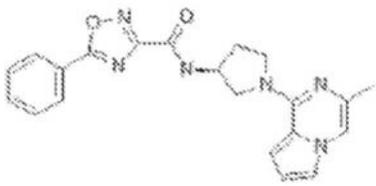
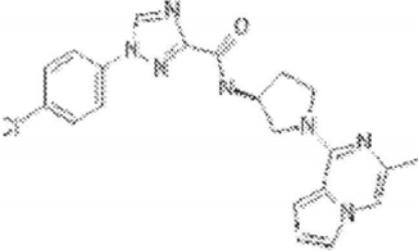
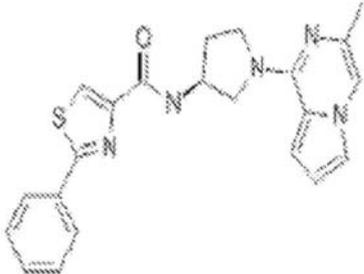
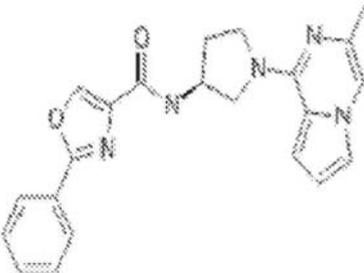
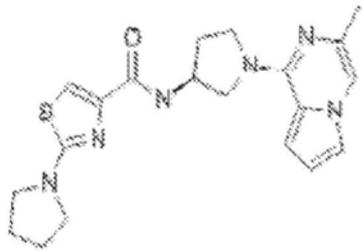
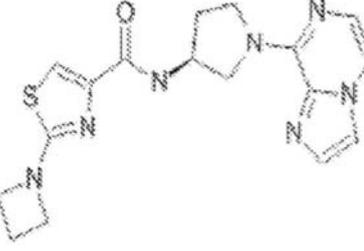
Ejemplos específicos (Tabla 1)

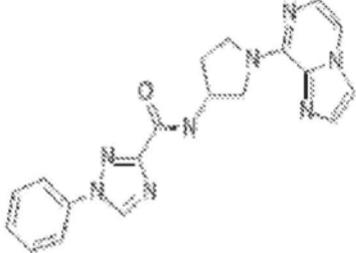
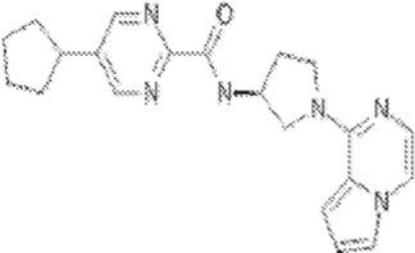
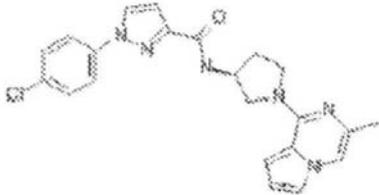
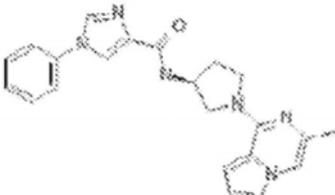
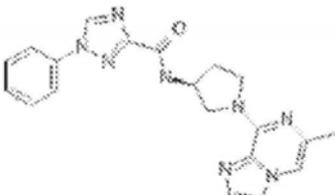
Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
			Compuesto 1.001: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,95 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 0,2 H), 8,05 (s, 1 H), 7,94 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,64-7,59 (m, 2 H), 7,36-7,30 (m, 2 H), 7,17 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 H), 5,00-4,85 (m, 1H), 4,80-3,65 (a, 4 H), 2,51 (s, 3 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₀ H ₁₉ FN ₈ O [M + H] ⁺ 407,2, observado 407.
			Compuesto 1.002: ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,64 (s, 1 H), 7,94 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2 H), 7,85 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,44 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1 H), 7,40-7,30 (m, 2 H), 5,00-4,85 (m, 1H), 4,50-4,35 (a, 1 H), 4,30-4,15 (a, 3 H), 2,50-2,38 (m, 1 H), 2,25-2,15 (m, 1 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₀ H ₁₇ N ₉ O [M + H] ⁺ 400,2, observado 400.
			Compuesto 1.003: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,10 (s, 1 H), 7,91-7,88 (m, 2 H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1 H), 7,34 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2 H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 2,8, 4,7 Hz, 1 H), 6,86 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-4,85 (m, 1H), 4,80-3,65 (a, 4 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₀ H ₁₈ FN ₇ O [M + H] ⁺ 392,2, observado 392.

Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	++		<p>Compuesto 1.004: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,94 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,17 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 5,00-3,65 (a, 5 H), 2,60-2,38 (m, 2 H), 2,41 (s, 1 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 389,2, observado 389.</p>
	+		<p>Compuesto 1.005: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1 H), 9,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 0,5 H), 8,20-8,10 (m, 4 H), 8,05 (s, 1 H), 7,95 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,18 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 5,00-3,65 (a, 5 H), 3,18 (s, 3 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 453,2, observado 453.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.006: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,95-7,82 (m, 3 H), 7,56-7,38 (m, 3 H), 7,17 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 5,00-3,65 (a, 5 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_8\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 393,2, observado 393.</p>
	++		<p>Compuesto 1.007: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1 H), 7,92 (dd, $J = 4,7, 7,0$ Hz, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,54 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 7,35 (t, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,91 (dd, $J = 2,7, 4,3$ Hz, 1 H), 5,00-4,85 (m, 1H), 4,60-3,65 (a, 4 H), 3,05-2,95 (m, 1 H), 2,60-2,38 (m, 2 H), 1,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 434,2, observado 434.</p>
	++		<p>Compuesto 1.008: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (s, 1 H), 7,89 (d, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,60-7,46 (m, 5 H), 6,90 (dd, $J = 2,7, 4,3$ Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,60-3,85 (a, 4 H), 3,05-2,95 (m, 1 H), 2,60-2,38 (m, 2 H), 1,35 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 416,2, observado 416.</p>

Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+++		<p>Compuesto 1.009: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,52 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 6,90-6,87 (m, 1 H), 4,95-4,70 (m, 2 H), 4,60-3,80 (a, 4 H), 3,95-3,80 (m, 2 H), 3,36-3,20 (m, 2 H), 3,05-2,95 (m, 1 H), 2,60-2,30 (m, 2 H), 1,98-1,90 (m, 2 H), 1,62-1,55 (m, 2 H), 1,35 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 455,2, observado 455.</p>
	++		<p>Compuesto 1.010: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1 H), 8,92 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 7,92-7,85 (m, 3 H), 7,76 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,41 (t, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,21 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 4,65-4,50 (m, 1 H), 4,48-3,65 (a, 4 H), 2,30-2,05 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_8\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 393,2, observado 393.</p>
	+		<p>Compuesto 1.011: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,5 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 7,18 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 4,98-4,80 (m, 1 H), 4,80-3,80 (a, 4 H), 4,20-4,10 (m, 2 H), 4,00-3,90 (m, 1 H), 3,55-3,45 (m, 2 H), 2,60-2,35 (m, 2 H), 2,05-1,95 (m, 2 H), 1,68-1,55 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 409,2, observado 409.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.012: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,52-7,50 (m, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 6,89 (dd, $J = 2,4, 4,3$ Hz, 1 H), 4,95-4,78 (m, 2 H), 4,60-3,70 (a, 4 H), 3,95-3,80 (m, 2 H), 3,36-3,20 (m, 2 H), 2,68 (c, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,60-2,30 (m, 2 H), 1,98-1,90 (m, 2 H), 1,62-1,55 (m, 2 H), 1,33 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 441,2, observado 441.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.013: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1 H), 7,92-7,88 (m, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,53 (s, 2 H), 7,35 (t, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,89 (dd, $J = 2,4, 4,7$ Hz, 1 H), 4,95-4,80 (m, 1 H), 4,78-3,80 (a, 4 H), 2,68 (c, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,60-2,35 (m, 2 H), 1,33 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 420,2, observado 420.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.014: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,96-7,88 (m, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,75-7,71 (m, 1 H), 7,52 (c, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,98-4,80 (m, 1 H), 4,80-3,80 (a, 4 H), 2,62-2,40 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 411,2, observado 411.</p>

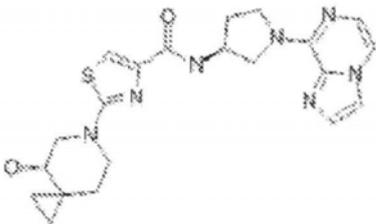
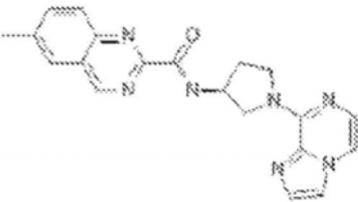
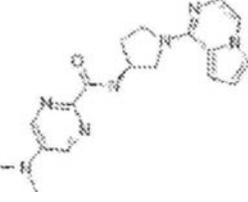
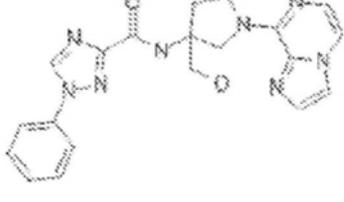
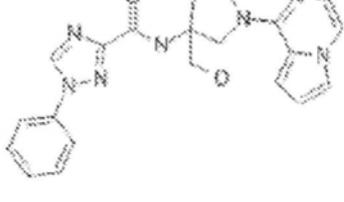
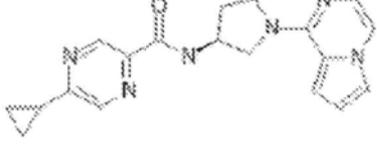
Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
			Compuesto 1.015: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,14 (s, 1 H), 9,05 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1 H), 7,88 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,60-7,46 (m, 5 H), 6,89 (dd, <i>J</i> = 2,8, 4,7 Hz, 1 H), 4,95-4,80 (m, 1 H), 4,78-3,80 (a, 4 H), 2,68 (c, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2 H), 2,60-2,40 (m, 2 H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₂ H ₂₃ N ₇ O [M + H] ⁺ 402,2, observado 402.
			Compuesto 1.016: ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,45 (s, 1 H), 8,95 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1 H), 7,87-7,75 (m, 4 H), 7,65 (c, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,31 (t, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1 H), 7,26 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1 H), 4,65-4,55 (m, 1 H), 4,40-3,75 (a, 4 H), 2,30-2,04 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₁₉ H ₁₇ FN ₈ O [M + H] ⁺ 393,2, observado 393
			Compuesto 1.017: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,03 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2 H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,2, 2,7 Hz, 1 H), 7,74 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1 H), 7,65-7,50 (m, 4 H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 2,8, 4,7 Hz, 1 H), 6,87 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,70-3,70 (a, 4 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₀ H ₁₉ N ₇ O [M + H] ⁺ 374,2, observado 374.
			Compuesto 1.018: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,13 (s, 1 H), 8,16 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1 H), 8,09 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1 H), 7,86 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2 H), 7,60-7,46 (m, 4 H), 7,19 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 4,95-4,80 (m, 1 H), 4,78-3,80 (a, 4 H), 2,62-2,40 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₁₉ H ₁₈ N ₈ O [M + H] ⁺ 375,2, observado 375
			Compuesto 1.019: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,55 (s, 1 H), 8,11 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1 H), 7,98 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 2 H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 1,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 6,89 (dd, <i>J</i> = 2,3, 4,8 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-3,50 (a, 4 H), 2,63 (s, 3 H), 2,60-2,40 (m, 2 H), 2,31 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 3 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O [M + H] ⁺ 387,2, observado 387.
			Compuesto 1.020: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,10 (s, 1 H), 9,07 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1 H), 7,92-7,88 (m, 2 H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 1,2, 2,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,34 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2 H), 6,89 (dd, <i>J</i> = 2,4, 4,4 Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-3,50 (a, 4 H), 2,60-2,40 (m, 2 H), 2,31 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 3 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₁ H ₂₀ FN ₇ O [M + H] ⁺ 406,2, observado 406.

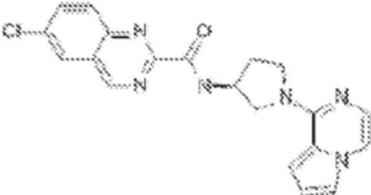
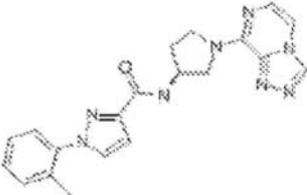
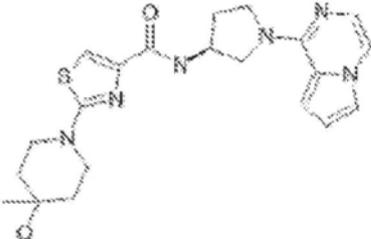
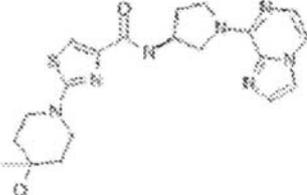
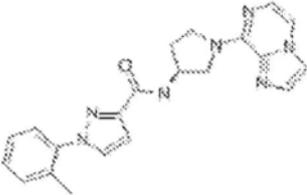
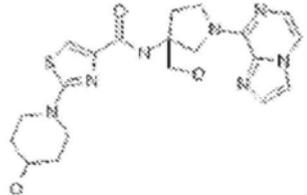
Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+++		<p>Compuesto 1.021: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,39 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,73 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,66 (t, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 6,77 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 6,56 (dd, $J = 2,8, 4,3$ Hz, 1 H), 4,63-4,50 (m, 1 H), 4,10-3,75 (a, 4 H), 2,30-2,04 (m, 2 H), 2,07 (s, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 389,2, observado 389</p>
	+++		<p>Compuesto 1.022: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,42 (s, 1 H), 8,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,40 (m, 2 H), 6,76 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J = 2,2, 4,3$ Hz, 1 H), 4,63-4,50 (m, 1 H), 4,10-3,75 (m, 4 H), 2,30-2,04 (m, 2 H), 2,07 (s, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 422,2, observado 422.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.023: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,06-8,03 (m, 2 H), 7,68 (dd, $J = 1,2, 2,7$ Hz, 1 H), 7,54-7,45 (m, 5 H), 6,88 (dd, $J = 2,4, 6,7$ Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-3,50 (a, 4 H), 2,60-2,40 (m, 2 H), 2,31 (d, $J = 1,1$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 404,2, observado 404.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.024: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,10-8,06 (m, 2 H), 7,68 (dd, $J = 1,2, 2,7$ Hz, 1 H), 7,57-7,50 (m, 4 H), 6,88 (dd, $J = 2,7, 4,7$ Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-3,50 (a, 4 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,48-2,38 (a, 1 H), 2,31 (d, $J = 1,1$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 388,2, observado 388.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.025: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67 (dd, $J = 1,2, 2,3$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 4,6$ Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 6,87 (dd, $J = 2,7, 4,7$ Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-3,50 (a, 4 H), 3,50-3,40 (m, 3H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,48-2,38 (a, 1 H), 2,30 (d, $J = 0,7$ Hz, 3 H), 2,10-2,00 (m, 4H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 397,2, observado 397.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.026: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,03 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,23 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 4,53-4,40 (m, 2 H), 4,40-3,80 (a, 7 H), 2,40-2,30 (m, 2 H), 2,25-2,10 (m, 1 H), 2,10-2,00 (m, 1 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 370,2, observado 370.</p>

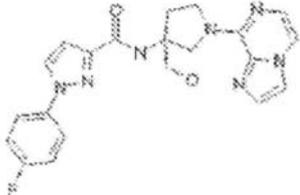
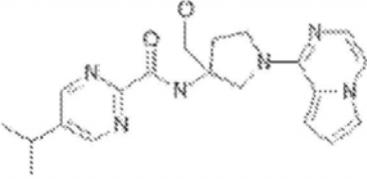
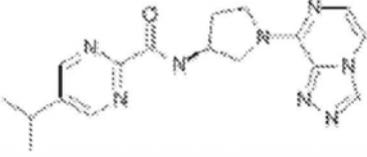
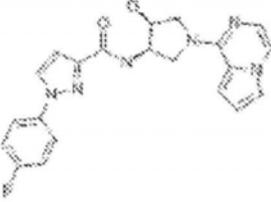
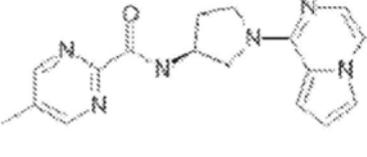
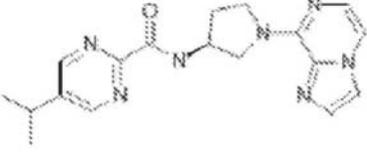
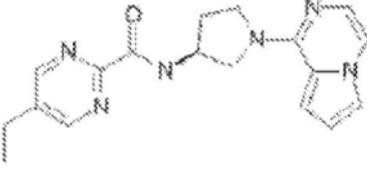
Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	++		<p>Compuesto 1.027: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1 H), 7,74 (td, $J = 1,1, 7,5$ Hz, 2 H), 7,56-7,48 (m, 4 H), 7,47-7,40 (m, 2 H), 7,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-4,35 (a, 1 H), 4,30-4,15 (a, 3 H), 3,45-3,30 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1 H), 2,50-2,38 (m, 1 H), 2,25-2,15 (m, 1 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 375,2, observado 375.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.028: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 2 H), 7,78 (c, $J = 1,1$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 6,94 (dd, $J = 2,7, 4,7$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,50-3,50 (a, 4 H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 1 H), 2,48-2,38 (a, 1 H), 2,22-2,12 (m, 2 H), 1,95-1,60 (m, 6 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 377,2, observado 377.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.029: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (d, $J = 7,0$ Hz, 0,5 H), 8,33 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,87 (td, $J = 2,4, 9,0$ Hz, 2 H), 7,67 (c, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,51 (td, $J = 3,1, 9,0$ Hz, 4 H), 6,98 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,87 (c, $J = 2,8, 1,9$ Hz, 1 H), 4,50-3,50 (a, 5 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,48-2,38 (a, 1 H), 2,30 (d, $J = 0,7$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 421,2, observado 421.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.030: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,67 (c, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,62-7,45 (m, 6 H), 6,88 (c, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,60-3,60 (a, 4 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,48-2,38 (a, 1 H), 2,30 (d, $J = 1,1$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 387,2, observado 387.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.031: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 8,24 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,73 (t, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,52 (t, $J = 12,8$ Hz, 2 H), 7,44 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,38 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 4,60-4,50 (m, 1 H), 4,40-3,80 (a, 4 H), 2,22-2,00 (m, 5 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 388,2, observado 388.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.032: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,58 (t, $J = 5,8$ Hz, 3 H), 7,44 (t, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 4,63-4,50 (m, 1 H), 4,40-3,80 (a, 4 H), 2,30-2,05 (m, 5 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 389,2, observado 389.</p>

Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	++		Compuesto 1.033: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (s, 2 H), 7,79 (dd, $J = 1,2, 2,7$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,94 (dd, $J = 2,7, 5,7$ Hz, 1 H), 6,87 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 5,02-4,95 (c, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 4,80-3,60 (a, 5 H), 2,62-2,38 (m, 2 H), 1,53 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 353,2, observado 353.
	+++		Compuesto 1.034: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,23 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,00 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,27 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,70-4,58 (m, 1 H), 4,57-3,60 (a, 8 H), 2,40-2,05 (m, 2 H), 2,00-1,80 (m, 4 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 384,2, observado 384.
	+++		Compuesto 1.035: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 1 H), 8,38 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 8,35 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,74 (m, 3 H), 7,52 (t, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,38 (t, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 4,70-4,50 (m, 1 H), 4,40-3,80 (a, 4 H), 2,30-2,05 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 375,2, observado 375.
	+++		Compuesto 1.036: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,76-7,70 (m, 3 H), 7,56-7,48 (m, 3 H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 4,70-4,50 (m, 1 H), 4,40-3,80 (a, 4 H), 2,30-2,05 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 374,2, observado 374.
	+++		Compuesto 1.037: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37 (s, 1 H), 7,28 (c, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,86 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 6,57 (dd, $J = 2,7, 4,3$ Hz, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 4,70-4,60 (m, 1 H), 4,22-3,78 (m, 8 H), 3,28-3,10 (m, 1 H), 2,40-2,28 (m, 1 H), 2,22-2,12 (m, 4 H), 1,96-1,88 (m, 2 H); 1,62-1,52 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 427,2, observado 427.
	+++		Compuesto 1.038: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,96 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 7,50 (c, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 6,94 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 6,61 (c, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 4,60-4,46 (m, 1 H), 4,10-4,00 (m, 1 H), 3,98-3,84 (m, 1 H), 3,84-3,70 (m, 2 H), 3,38 (t, $J = 6,6$ Hz, 4 H), 2,30-2,00 (m, 2 H), 2,00-1,92 (m, 4 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 383,2, observado 383.
	+++		Compuesto 1.039: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,79 (dd, $J = 1,2, 2,8$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,64-7,52 (m, 5 H), 7,50-7,42 (m, 1 H), 6,94 (dd, $J = 2,3, 4,3$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1 H), 4,50-3,50 (a, 4 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,48-2,35 (a, 1 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 373,2, observado 373.

Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+++		Compuesto 1.040: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (s, 1 H), 7,88 (td, $J = 1,2, 6,2$ Hz, 2 H), 7,68 (c, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,62-7,44 (m, 6 H), 6,88 (dd, $J = 2,3, 4,3$ Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,60-3,60 (a, 4 H), 2,60-2,38 (m, 2 H), 2,30 (d, $J = 1,1$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 388,2, observado 388.
	+++		Compuesto 1.041: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,88 (m, 2 H), 7,68 (c, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,27-7,22 (m, 2 H), 6,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,87 (dd, $J = 2,7, 4,3$ Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,60-3,60 (a, 4 H), 2,60-2,38 (m, 2 H), 2,30 (d, $J = 1,1$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 405,2, observado 405.
	+++		Compuesto 1.042: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,88 (m, 2 H), 7,78 (c, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 7,30-7,22 (m, 2 H), 6,99 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,93 (dd, $J = 2,7, 4,3$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,60-3,80 (a, 4 H), 2,90-2,80 (m, 1 H), 2,78-2,68 (m, 1 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_7\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 434,2, observado 434.
	+		Compuesto 1.043: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,89 (m, 2 H), 7,78 (dd, $J = 1,2, 2,7$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 7,30-7,22 (m, 2 H), 6,97 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,94 (dd, $J = 2,8, 4,3$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,60-3,80 (a, 4 H), 2,90-2,82 (m, 1 H), 2,80-2,70 (m, 1 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 435,2, observado 435.
	+++		Compuesto 1.044: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,62 (s, 1 H), 9,31 (t, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 8,08-8,00 (m, 2 H), 8,00-7,92 (m, 1 H), 7,85 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,70-3,60 (a, 4 H), 2,56 (s, 3H), 2,40-2,20 (a, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 375,2, observado 375
	+++		Compuesto 1.045: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1 H), 8,04 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,73 (dd, $J = 1,5, 7,8$ Hz, 1 H), 7,42-7,26 (m, 3 H), 7,16 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,60-3,60 (a, 4 H), 2,60-2,38 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 405,2, observado 405.
	+++		Compuesto 1.046: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,78 (dd, $J = 1,2, 2,7$ Hz, 1 H), 7,76-7,70 (m, 2 H), 7,57 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 7,42-7,26 (m, 3 H), 6,93 (dd, $J = 2,8, 4,7$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,60-3,60 (a, 4 H), 2,60-2,36 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 404,2, observado 404.

Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
			<p>Compuesto 1.047: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,88 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,54 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,04 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,32-4,26 (m, 1 H), 4,20-3,56 (a, 4 H), 3,40-3,18 (m, 3 H), 3,08-3,00 (m, 2 H), 2,04-1,94 (m, 1 H), 1,90-1,80 (m, 1 H), 1,52-1,42 (m, 1 H), 1,16-0,98 (m, 1 H), 0,31 (d, $J = 4,3$ Hz, 2 H), 0,02(d, $J = 5,1$ Hz, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 440,2, observado 440.</p>
		+++	<p>Compuesto 1.048: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,48 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 2 H), 7,98-7,88 (m, 3 H), 7,78 (s, 1 H), 7,17 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 5,00-3,80 (a, 4 H), 2,60 (s, 3H), 2,65-2,40 (a, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 374,2, observado 374.</p>
		+++	<p>Compuesto 1.049: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 2 H), 7,75 (t, $J = 1,1$, 1 H), 7,70 ((d, $J = 5,5$, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 6,91 (dt, $J = 1,8$, 2,6 Hz, 1 H), 6,83 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,65-3,70 (a, 4 H), 3,10 (s, 6 H), 2,60-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 352,2, observado 352</p>
		+++	<p>Compuesto 1.050: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H), 7,90 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J = 1,5$, 8,8 Hz, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,55 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 7,46 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 4,60-3,80 (a, 4 H), 2,80-2,70 (m, 1 H), 2,58-2,48 (m, 1 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 405,2, observado 405</p>
		+++	<p>Compuesto 1.051: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (s, 1 H), 7,85 (td, $J = 1,5$, 7,4 Hz, 2 H), 7,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,55 (m, 2 H), 7,46 (m, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,83 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,60-3,80 (a, 4 H), 4,02 (s, 2 H), 2,82-2,70 (m, 1 H), 2,58-2,48 (m, 1 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 404,2, observado 404.</p>
		+++	<p>Compuesto 1.052: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,96 (d, $J = 7,3$ Hz, 1,5 H), 8,64 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 6,93 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 6,81 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 6,60 (dd, $J = 2,6$, 4,1 Hz, 1 H), 4,65-4,55 (m, 1 H), 4,10-4,01 (m, 1 H), 3,95-3,88 (m, 1 H), 3,85-3,78 (m, 1 H), 2,48-2,08 (m, 3 H), 1,14-1,10 (m, 2 H), 1,05-1,01 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 349,2, observado 349.</p>

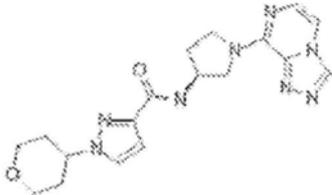
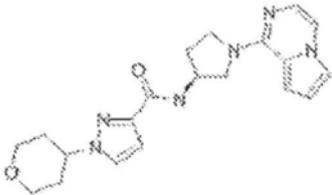
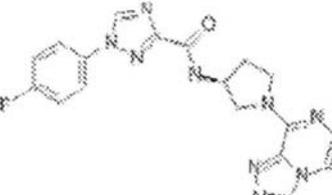
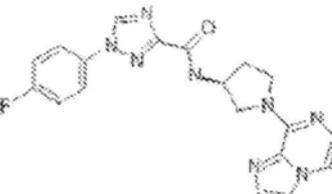
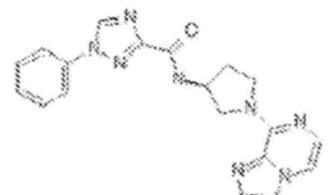
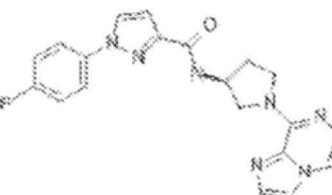
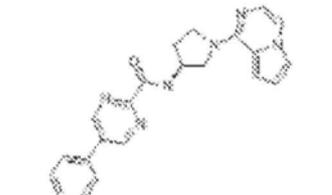
Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+++		<p>Compuesto 1.053: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,60 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,17 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 8,07 (dd, $J = 1,8,9,1$ Hz, 1 H), 7,76 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 6,85 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 5,06-4,84 (m, 1 H), 4,82-3,60 (a, 4 H), 2,65-2,40 (a, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 393,2, observado 393.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.054: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (s, 1 H), 7,91 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,40-7,28 (m, 4 H), 7,17 (m, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,94-4,70 (m, 4 H), 4,24-3,84 (m, 3 H), 2,62-2,38 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 389,2, observado 389.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.055: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,07 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,48 (dd, $J = 1,4,2,5$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H), 6,60 (dd, $J = 2,6,4,4$ Hz, 1 H), 5,73 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H), 4,58-4,45 (m, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 4,08-4,00 (m, 1 H), 3,95-3,85 (m, 1 H), 3,82-3,72 (m, 2 H), 3,68-3,58 (m, 2 H), 3,40-3,28 (m, 2 H), 2,25-2,05 (m, 2 H), 1,60-1,50 (m, 4 H), 1,24 (s, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 427,2, observado 427.</p>
	++		<p>Compuesto 1.056: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,08 (d, $J = 7,3$ Hz, 1,4 H), 7,86 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,24 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 5,74 (s, 1 H), 4,58-4,48 (m, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 4,38-3,80 (a, 4 H), 3,64-3,54 (m, 2 H), 3,40-3,30 (m, 2 H), 2,25-2,05 (m, 2 H), 1,55-1,51 (m, 4 H), 1,15 (s, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 427,2, observado 427.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.057: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 0,7$ Hz, 1 H), 7,92-7,87 (m, 2 H), 7,78 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H), 7,40-7,28 (m, 4 H), 7,12 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 4,94-3,80 (m, 5 H), 2,56-2,32 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 388,2, observado 388.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.058: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1 H), 7,90 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,35 (s, 2 H), 7,14 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 4,60-3,80 (a, 4 H), 3,94 (s, 2 H), 3,90-3,80 (m, 3 H), 3,32-3,20 (m, 2 H), 2,75-2,65 (m, 1 H), 2,52-2,45 (m, 1 H), 1,97-1,87 (m, 2 H), 1,64-1,50 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 444,2, observado 444.</p>

Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+++		<p>Compuesto 1.059: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,86-7,82 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,22 (t, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,12 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 4,60-3,80 (a, 4 H), 4,00 (s, 2 H), 2,80-2,70 (m, 1 H), 2,56-2,46 (m, 1 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_7\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 422,2, observado 422.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.060: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,56 (s, 2 H), 6,92 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,17 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 4,26 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 4,00-3,80 (m, 2 H), 3,75 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 3,31 (s, 2 H), 3,10-2,98 (m, 1 H), 2,60-2,48 (m, 1 H), 2,28-2,18 (m, 1 H), 1,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 381,2, observado 381.</p>
	++		<p>Compuesto 1.061: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (s, 1 H), 8,80 (s, 2 H), 7,66 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 5,00-3,80 (a, 5 H), 3,18-3,00 (m, 1 H), 2,50-2,20 (m, 2 H), 1,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 353,2, observado 353.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.062: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,89-7,84 (m, 2 H), 7,77 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,26 (t, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 6,92 (t, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 4,70-3,60 (a, 4 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 407,2, observado 407.</p>
	++		<p>Compuesto 1.063: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (s, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,71 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,85 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 5,00-3,60 (a, 5 H), 2,65-2,30 (a, 2 H), 2,40 (s, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 323,2, observado 323.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.064: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,97 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 8,82 (s, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,24 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 4,58 (m, 1 H), 4,40-3,80 (a, 4 H), 3,03 (m, 1 H), 2,30-2,05 (m, 2 H), 1,26 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 352,2, observado 352.</p>
	+++		<p>Compuesto 1.065: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 2 H), 7,76 (m, 1 H), 7,71 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 6,92 (dd, $J = 2,6, 4,4$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 5,00-3,60 (a, 5 H), 2,81 (c, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,65-2,30 (a, 2 H), 1,33 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 337,2, observado 337.</p>

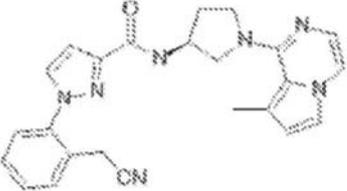
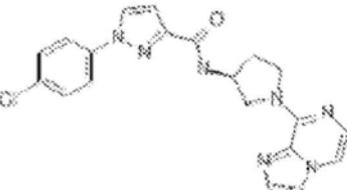
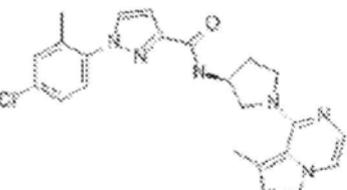
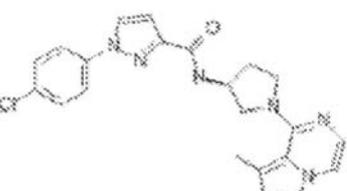
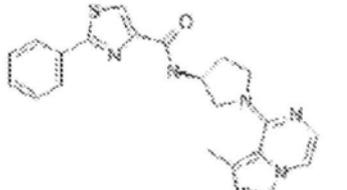
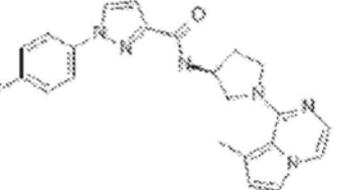
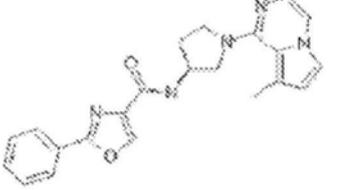
Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+++		Compuesto 1.066: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,31 (s, 1 H), 8,85 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,02 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2 H), 7,92 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 H), 7,47 (s, 3 H), 7,19 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 H), 5,00-3,80 (m, 5 H), 2,60-2,40 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₁₉ H ₁₇ N ₇ O ₅ [M + H] ⁺ 392,2, observado 392.
	+++		Compuesto 1.067: ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,13 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H), 7,97-7,92 (m, 2 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H), 7,36 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2 H), 6,89 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1 H), 4,66-4,58 (m, 1 H), 4,58-3,60 (a, 4 H), 2,38-2,05 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₁₉ H ₁₇ FN ₈ O [M + H] ⁺ 393,2, observado 393.
	+++		Compuesto 1.068: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,82 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,03-8,01 (m, 3 H), 7,92-7,90 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,48-7,45 (m, 3 H), 7,15 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1 H), 4,98-3,80 (m, 5 H), 2,60-2,40 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₅ [M + H] ⁺ 391,2, observado 391.
	+++		Compuesto 1.069: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,26 (s, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 0,5 H), 8,45 (s, 1 H), 8,04 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2 H), 7,86 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 7,21 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-3,80 (m, 5 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₁₉ H ₁₇ N ₇ O ₂ [M + H] ⁺ 376,2, observado 376.
	+++		Compuesto 1.070: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,71 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,06-8,02 (m, 3 H), 7,91 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 7,15 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1 H), 5,00-3,80 (m, 5 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₂ [M + H] ⁺ 375,2, observado 375.
	+++		Compuesto 1.071: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,64 (s, 2 H), 7,76 (m, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 6,92 (dd, <i>J</i> = 2,6, 4,4 Hz, 1 H), 6,84 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-3,60 (a, 5 H), 2,65-2,30 (a, 2 H), 2,07-2,02 (m, 1 H), 1,23-1,18 (m, 2 H), 0,96-0,91 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O [M + H] ⁺ 349,2, observado 349.
	+++		Compuesto 1.072: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,07 (s, 1 H), 7,80-7,76 (m, 1 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1 H), 7,56 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 2,4, 4,4 Hz, 1 H), 6,85 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1 H), 4,80-4,60 (a, 1 H), 4,50-4,20 (a, 2 H), 4,02-3,80 (m, 4 H), 3,35-3,25 (m, 4 H), 2,78-2,66 (m, 1 H), 2,56-2,45 (m, 1 H), 1,98-1,88 (m, 2 H), 1,64-1,52 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₁ H ₂₆ N ₆ O ₃ S [M + H] ⁺ 443,2, observado 443.

Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+++		Compuesto 1.073: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,86-7,82 (m, 2 H), 7,42 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 7,38 (t, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,21 (dt, $J = 2,2, 8,4$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 6,64 (dd, $J = 2,5, 4,0$ Hz, 1 H), 4,34 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H), 4,15 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H), 4,02-3,88 (m, 4 H), 2,65-2,55 (m, 1 H), 2,45-2,36 (m, 1 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 421,2, observado 421.
	+++		Compuesto 1.074: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J = 2,2, 6,9$ Hz, 2 H), 7,48 (dd, $J = 2,2, 6,9$ Hz, 2 H), 7,42 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,39 (dd, $J = 1,1, 2,6$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 6,65 (dd, $J = 2,5, 4,1$ Hz, 1 H), 4,34 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H), 4,15 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H), 4,02-3,88 (m, 4 H), 2,65-2,55 (m, 1 H), 2,45-2,36 (m, 1 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 437,2, observado 437.
	++	+	Compuesto 1.075: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,66 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,22 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 4,75-4,68 (m, 1 H), 4,40-4,32 (m, 1 H), 4,30-3,80 (m, 4 H), 3,40-3,20 (m, 4 H), 2,42-2,32 (m, 1 H), 2,26-2,16 (m, 1 H), 1,98-1,90 (m, 2 H), 1,58-1,50 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 409,2, observado 409.
	+++	+++	Compuesto 1.076: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 2 H), 7,83 (m, 3 H), 7,71 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,31 (t, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 6,85 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 5,00-3,60 (a, 5 H), 2,65-2,30 (a, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 403,2, observado 403.
	+++	+++	Compuesto 1.077: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,81 (s, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,71 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,84 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 5,00-3,60 (a, 5 H), 3,18-3,00 (m, 1 H), 2,65-2,30 (a, 2 H), 1,36 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 351,2, observado 351.
	+++	+++	Compuesto 1.078: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,26 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 4,73-4,68 (m, 1 H), 4,60-3,60 (a, 4 H), 3,96-3,80 (m, 3 H), 3,35-3,20 (m, 2 H), 2,45-2,35 (m, 1 H), 2,30-2,18 (m, 1 H), 1,95-1,88 (m, 2 H), 1,62-1,50 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 415,2, observado 415.
	+++	+++	Compuesto 1.079: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (s, 1 H), 7,66 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,22 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 4,76-4,65 (m, 1 H), 4,40-4,30 (m, 1 H), 4,20-3,75 (m, 4 H), 3,40-3,20 (m, 4 H), 2,42-2,10 (m, 2 H), 1,95-1,85 (m, 2 H), 1,65-1,50 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 414,2, observado 414.

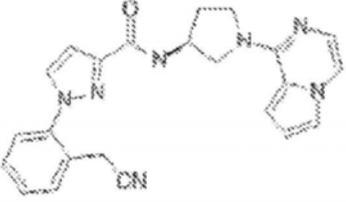
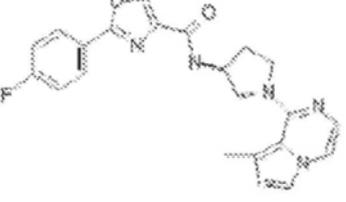
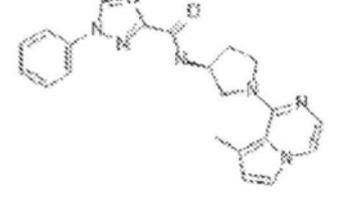
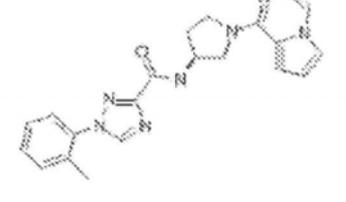
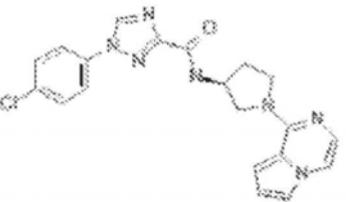
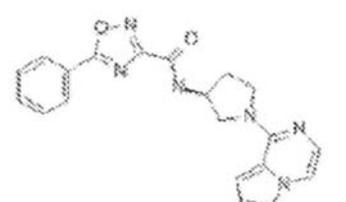
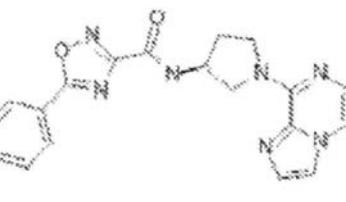
Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+++	++	Compuesto 1.080: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,61 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,94 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1 H), 7,56 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1 H), 7,40-7,26 (m, 3 H), 6,92 (dt, <i>J</i> = 1,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,83 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-3,60 (m, 5 H), 2,66 (s, 3 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₂ [M + H] ⁺ 388,2, observado 388.
	+++	++	Compuesto 1.081: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,61 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,94-6,91 (m, 1 H), 6,85 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1 H), 5,00-3,65 (a, 5 H), 2,60-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₀ H ₁₈ ClN ₇ O [M + H] ⁺ 408,2, observado 408.
	+++	++	Compuesto 1.082: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,28 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,85 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 4,80-3,65 (m, 5 H), 3,99 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 3,59 (t, <i>J</i> = 11,0 Hz, 2 H), 3,41-3,29 (m, 1 H), 2,60-2,30 (m, 2 H), 2,10-1,85 (m, 4 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₁₉ H ₂₂ N ₆ O ₃ [M + H] ⁺ 383,2, observado 383.
	+++	++	Compuesto 1.083: ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,40 (s, 1 H), 8,05 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 7,84 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H), 7,60-7,40 (m, 4 H), 7,00-6,90 (m, 2 H), 4,85-3,50 (a, 5 H), 2,45-2,20 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₀ H ₁₉ N ₇ O [M + H] ⁺ 374,2, observado 374.
	+++	+++	Compuesto 1.084: ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 1 H), 8,57 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1 H), 7,97-7,93 (m, 2 H), 7,74 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H), 7,38 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,28 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H), 6,90 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1 H), 4,70-3,50 (m, 5 H), 2,40-2,10 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₁₉ H ₁₇ FN ₈ O [M + H] ⁺ 393,2, observado 393.
	+++	+++	Compuesto 1.085: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,49 (s, 1 H), 8,04 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1 H), 7,93 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1 H), 7,70 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,85 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 5,00-3,70 (m, 5 H), 3,30 (s, 3 H), 2,60-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₁ H ₂₀ N ₆ O [M + H] ⁺ 373,2, observado 373.
	++	++	Compuesto 1.086: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,02 (s, 1 H), 7,90 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,73 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 6,72 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1 H), 5,00-3,70 (m, 8 H), 3,55 (dt, <i>J</i> = 2,2, 11,7 Hz, 2 H), 2,60-2,30 (m, 2 H), 2,20-1,95 (m, 4 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₁₉ H ₂₃ N ₇ O ₂ [M + H] ⁺ 382,2, observado 382.

Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+	++	<p>Compuesto 1.087: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (s, 1 H), 7,85 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 6,73 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 5,00-3,60 (m, 8 H), 3,55 (dt, $J = 2,2, 11,7$ Hz, 2 H), 2,60-2,39 (m, 2 H), 2,20-1,95 (m, 4 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 383,2, observado 383.</p>
	+++	+++	<p>Compuesto 1.088: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (d, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 7,78-7,70 (m, 3 H), 7,55 (s, 1 H), 6,91 (dd, $J = 2,5, 4,4$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 6,73 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 5,00-3,60 (m, 8 H), 3,55 (dt, $J = 2,2, 11,7$ Hz, 2 H), 2,60-2,39 (m, 2 H), 2,20-1,95 (m, 4 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 381,2, observado 381.</p>
	+++	+++	<p>Compuesto 1.089: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,35 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,5 H), 7,95-7,91 (m, 2 H), 7,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,45 (t, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,28 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 4,80-3,50 (m, 5 H), 2,40-2,10 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 394,2, observado 394.</p>
	+++	+++	<p>Compuesto 1.090: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1 H), 8,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,95-7,91 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,75 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 4,65-4,56 (m, 1 H), 4,50-3,70 (m, 4 H), 2,30-2,10 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 393,2, observado 393.</p>
	+++	+++	<p>Compuesto 1.091: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, 1 H), 8,92 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,90-7,86 (m, 2 H), 7,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,58 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,46 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 4,62-4,50 (m, 1 H), 4,50-3,70 (m, 4 H), 2,30-2,00 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 375,2, observado 375.</p>
	+++	+++	<p>Compuesto 1.092: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 7,97 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,75 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 4,62-4,50 (m, 1 H), 4,50-3,70 (m, 4 H), 2,30-2,00 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 392,2, observado 392.</p>
	+++	+++	<p>Compuesto 1.093: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 0,8 H), 9,18 (s, 2 H), 7,77-7,70 (m, 4 H), 7,58-7,48 (m, 4 H), 6,93 (dd, $J = 2,6, 4,4$ Hz, 1 H), 6,85 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 5,00-3,65 (a, 5 H), 2,65-2,40 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 385,2, observado 385.</p>

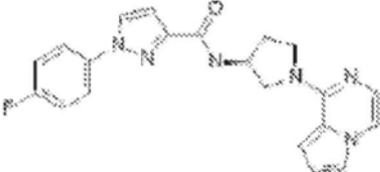
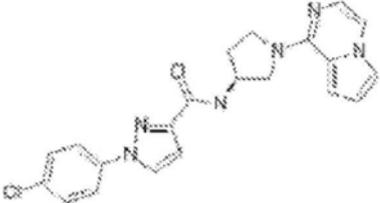
Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+++	+++	Compuesto 1.094: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,52-7,40 (m, 4 H), 6,93 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 6,87 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 6,60 (dd, $J = 2,9, 4,0$ Hz, 1 H), 4,62-4,50 (m, 1 H), 4,10-3,70 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H), 2,30-2,00 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 421,2, observado 421.
	+++	+++	Compuesto 1.095: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1 H), 8,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 8,10 (dd, $J = 5,5, 8,8$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,41 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 2,6, 4,1$ Hz, 1 H), 4,62-4,50 (m, 1 H), 4,10-3,70 (m, 4 H), 2,30-2,00 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 392,2, observado 392.
	+++	+++	Compuesto 1.096: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,09-8,05 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,23 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,93 (dd, $J = 2,5, 4,4$ Hz, 1 H), 6,85 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 5,00-3,60 (m, 5 H), 2,60-2,35 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 408,2, observado 408.
	+++	+++	Compuesto 1.097: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68-7,65 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 6,76-6,74 (m, 2 H), 4,75-4,65 (m, 1 H), 4,25-4,15 (m, 1 H), 4,06-3,80 (m, 5 H), 3,35-3,20 (m, 3 H), 2,62 (s, 1 H), 2,50-2,30 (m, 2 H), 1,98-1,90 (m, 2 H), 1,65-1,52 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 427,2, observado 427.
	+++	+++	Compuesto 1.098: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,53 (dd, $J = 2,5, 4,0$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,82-4,75 (m, 1 H), 4,70-3,60 (a, 4 H), 3,90-3,80 (m, 2 H), 3,40-3,20 (m, 3 H), 2,52-2,30 (m, 2 H), 1,96-1,90 (m, 2 H), 1,65-1,52 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 413,2, observado 413.
	+++	+++	Compuesto 1.099: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,76-7,64 (m, 3 H), 7,53 (dt, $J = 6,2, 8,4$ Hz, 2 H), 7,13 (dt, $J = 2,5, 8,4$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,77-6,73 (m, 2 H), 4,82-4,75 (m, 1 H), 4,30-4,24 (m, 1 H), 4,08-3,92 (m, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,52-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 405,2, observado 405.
	+++	+	Compuesto 1.100: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,90 (dd, $J = 2,6, 10,3$ Hz, 1 H), 7,72-7,64 (m, 3 H), 7,61 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,77-6,73 (m, 2 H), 4,82-4,75 (m, 1 H), 4,30-4,24 (m, 1 H), 4,08-3,92 (m, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,52-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClFN}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 439,2, observado 439.

Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+++	++	Compuesto 1.101: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,65-7,57 (m, 3 H), 7,54-7,46 (m, 3 H), 6,97 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 6,75-6,72 (m, 2 H), 4,82-4,75 (m, 1 H), 4,28-4,24 (m, 1 H), 4,08-4,00 (m, 1 H), 3,98-3,90 (m, 4 H), 2,61 (s, 3 H), 2,52-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 426,2, observado 426.
	+++	+++	Compuesto 1.102: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 8,55 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 7,97 (dd, $J = 2,2, 7,0$ Hz, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,58 (dd, $J = 2,2, 6,9$ Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,25 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 4,62-4,50 (m, 1 H), 4,50-3,70 (m, 4 H), 2,30-2,00 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 408,2, observado 408.
	+++	++	Compuesto 1.103: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,44 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 4,8, 2$ Hz), 7,53 (s, 1 H), 7,46-7,40 (m, 2 H), 6,87 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 6,85 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 4,48-4,40 (m, 1 H), 3,70-3,50 (m, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,20-1,90 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 435,2, observado 435.
	+++	+	Compuesto 1.104: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,38 (s, 1 H), 8,78 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 8,59 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J = 7,0, 2$ Hz), 7,81 (m, 2 H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 6,85 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 4,70-4,65 (m, 1 H), 4,18-3,80 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H), 2,38-2,18 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 421,2, observado 421.
	+++	++	Compuesto 1.105: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,28 (s, 1 H), 8,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,04-8,01 (m, 2 H), 7,82 (m, 2 H), 7,54-7,50 (m, 3 H), 6,86 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 4,75-4,65 (m, 1 H), 4,20-3,60 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H), 2,40-2,20 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 404,2, observado 404.
	+++	++	Compuesto 1.106: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,68 (dd, $J = 4,4, 8,8$ Hz, 2 H), 7,33 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,19 (t, $J = 8,8$ Hz, 3 H), 7,00 (m, 2 H), 6,50 (s, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 3,90-3,56 (m, 4 H), 2,57 (s, 3 H), 2,42-2,38 (m, 1 H), 2,02-1,80 (m, 1 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 405,2, observado 405.
	+++	++	Compuesto 1.107: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,52 (m, 3 H), 6,76-6,73 (m, 2 H), 4,85-4,75 (m, 1 H), 4,30-4,22 (m, 1 H), 4,10-3,90 (m, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,55-2,35 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 388,2, observado 388.

Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+++	++	Compuesto 1.108: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1 H), 8,09 (dd, $J = 5,1, 8,8$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,24 (t, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,75 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 4,85-4,75 (m, 1 H), 4,30-4,22 (m, 1 H), 4,10-3,90 (m, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,55-2,35 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{OS}[\text{M} + \text{H}]^+$ 422,2, observado 422.
	+++	++	Compuesto 1.109: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (s, 1 H), 7,64 (m, 2 H), 7,40-7,28 (m, 4 H), 6,93 (s, 1 H), 6,74-6,70 (m, 2 H), 4,80-4,70 (m, 1 H), 4,30-4,20 (m, 1 H), 4,10-3,85 (m, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,50-2,35 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}[\text{M} + \text{H}]^+$ 401,2, observado 401
	+++	++	Compuesto 1.110: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 2 H), 7,77 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 7,57-7,48 (m, 3 H), 6,76-6,72 (m, 2 H), 4,95-4,80 (m, 1 H), 4,32-4,24 (m, 1 H), 4,10-3,90 (m, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,50-2,35 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}[\text{M} + \text{H}]^+$ 399,2, observado 399
	+++	++	Compuesto 1.111: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,75-7,62 (m, 4 H), 7,47 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 6,51 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 4,53-4,48 (m, 1 H), 3,80-3,55 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H), 2,28-1,90 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2[\text{M} + \text{H}]^+$ 389,2, observado 389.
	+++	++	Compuesto 1.112: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 1 H), 8,61 (m, 2 H), 7,98-7,94 (m, 2 H), 7,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,59-7,55 (m, 2 H), 7,28 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 4,70-3,55 (m, 5 H), 2,40-2,12 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_8\text{O}[\text{M} + \text{H}]^+$ 409,2, observado 409.
	+++	+++	Compuesto 1.113: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 8,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,79-7,68 (m, 4 H), 7,59-7,48 (m, 2 H), 7,14 (dt, $J = 2,8, 8,6$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,95 (dd, $J = 2,6, 4,4$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,95-3,70 (a, 5 H), 2,60-2,36 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}[\text{M} + \text{H}]^+$ 391,2, observado 391.
	+++	+++	Compuesto 1.114: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 7,91 (dd, $J = 2,6, 10,3$ Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,71-7,68 (m, 2 H), 7,61-7,55 (m, 2 H), 6,97 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,92 (dd, $J = 2,6, 4,4$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 4,95-3,70 (a, 5 H), 2,60-2,36 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClFN}_6\text{O}[\text{M} + \text{H}]^+$ 425,2, observado 425.

Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+++	+++	Compuesto 1.115: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,60-7,48 (m, 5 H), 6,98 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,91 (dd, $J = 2,6, 4,4$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 4,95-3,65 (a, 5 H), 3,93 (s, 2 H), 2,55-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 412,2, observado 412.
	+++	++	Compuesto 1.116: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1 H), 8,54 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 8,08-8,04 (m, 2 H), 7,66 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,47-7,38 (m, 3 H), 6,94 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 6,51 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 4,52-4,46 (m, 1 H), 3,70-3,55 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H), 2,26-1,90 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 406,2, observado 406.
	+++	+++	Compuesto 1.117: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1 H), 8,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 7,59 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 7,47-7,43 (m, 2 H), 6,92 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 6,51 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 4,52-4,48 (m, 1 H), 3,75-3,55 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H), 2,26-1,90 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 388,2, observado 388
	+++	+++	Compuesto 1.118: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,50-7,32 (m, 4 H), 6,92 (dd, $J = 2,5, 4,4$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 4,95-4,80 (m, 1 H), 4,70-3,70 (a, 5 H), 2,60-2,30 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 388,2, observado 388.
	+++	++	Compuesto 1.119: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, 1 H), 8,92 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,50-7,48 (m, 2 H), 6,94 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 2,6, 4,4$ Hz, 1 H), 4,60-4,58 (m, 1 H), 4,10-3,70 (m, 4 H), 2,26-2,10 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 408,2, observado 408.
	+++	+++	Compuesto 1.120: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1 H), 8,15 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,74 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 7,65 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 7,54-7,48 (m, 2 H), 6,95 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 2,6, 4,0$ Hz, 1 H), 4,62-4,58 (m, 1 H), 4,10-3,80 (m, 4 H), 2,28-2,10 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 375,2, observado 375.
	+++	+++	Compuesto 1.121: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,40 (s, 1 H), 8,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,76-7,68 (m, 2 H), 7,65 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,26 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 4,62-4,58 (m, 1 H), 4,50-3,80 (a, 4 H), 2,38-2,10 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 376,2, observado 376

Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+++	+++	<p>Compuesto 1.122: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,63 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 8,07-8,03 (m, 2 H), 7,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,38 (t, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 7,29 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 4,70-3,50 (a, 5 H), 2,38-2,10 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_7\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 394,2, observado 394.</p>
	+++	+++	<p>Compuesto 1.123: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 7,40-7,25 (m, 4 H), 6,94 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 6,91 (dd, $J = 2,6, 4,4$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,95-3,65 (a, 5 H), 2,58-2,30 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 387,2, observado 387.</p>
	+++	+++	<p>Compuesto 1.124: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,07-8,01 (m, 2 H), 7,79 (dd, $J = 1,2, 2,7$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 7,51-7,46 (m, 3 H), 6,95 (dd, $J = 2,3, 4,4$ Hz, 1 H), 6,87 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,95-3,65 (a, 5 H), 2,60-2,38 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 390,2, observado 390.</p>
	+++	+++	<p>Compuesto 1.125: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,10-8,06 (m, 2 H), 7,79 (dd, $J = 1,2, 2,4$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,59-7,50 (m, 4 H), 6,95 (dd, $J = 2,7, 4,2$ Hz, 1 H), 6,87 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 4,95-3,65 (a, 5 H), 2,60-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 374,2, observado 374.</p>
	+++	+++	<p>Compuesto 1.126: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 9,11 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,85-7,75 (m, 4 H), 7,55-7,35 (m, 4 H), 6,90-6,80 (m, 2 H), 4,80-3,60 (a, 5 H), 2,38-2,10 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 374,2, observado 374.</p>
	+++	+++	<p>Compuesto 1.127: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,40 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 9,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,75 (d, $J = 3,4, 7$ Hz, 1 H), 7,59 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 7,46 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 4,70-3,50 (a, 5 H), 2,38-2,10 (m, 2 H); MS: (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_9\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 376,2, observado 376.</p>

Estructura	CI50 de unión prom. (nM)	CI50 ser. prom. (nM)	Datos de RMN y MS
	+++	+++	Compuesto 1.128: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1 H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 4,8, 9,2 Hz, 2 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 7,56 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H), 7,25 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2 H), 6,95 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1 H), 6,92 (dd, <i>J</i> = 2,6, 4,4 Hz, 1 H), 6,84 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 4,95-3,65 (a, 5 H), 2,58-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O[M + H] ⁺ 391,2, observado 391.
	+++	+++	Compuesto 1.129: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,76 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1 H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 6,96 (d, <i>J</i> = 2,5, 1 H), 6,93 (dd, <i>J</i> = 2,6, 7,0 Hz, 1 H), 6,84 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1 H), 4,95-4,80 (m, 1 H), 4,70-3,70 (a, 4 H), 2,60-2,30 (m, 2 H); MS: (ES) <i>m/z</i> calculado para C ₂₁ H ₁₉ ClN ₆ O[M + H] ⁺ 407,2, observado 407.

Ejemplo biológico 1

5 Para demostrar que los compuestos descritos anteriormente son moduladores útiles para la unión de quimiocinas a CXCR7, los compuestos se seleccionaron *in vitro* para determinar su capacidad para desplazar SDF-1 del receptor CXCR7 en múltiples concentraciones. Los compuestos se combinaron con células que expresan el receptor CXCR7 (por ejemplo, células MCF o células transfectadas para expresar CXCR7) en presencia de la quimiocina SDF-1 marcada con ¹²⁵I como se detalla en *Determinación de valores de CI₅₀, Reactivos y células* (véase a continuación). La capacidad de los compuestos para desplazar la quimiocina marcada de los sitios de receptor CXCR7 a múltiples

10 concentraciones entonces se determinó con el proceso de cribado.

Los compuestos que se consideraron moduladores eficaces fueron capaces de desplazar al menos el 50 % de la SDF-1 del receptor CXCR7 a concentraciones en o por debajo de 15 micromolar (μM) pero >2500 nM (+); y más preferiblemente a concentraciones de >500 nM a ≤2500 nM (++) . Actualmente, los compuestos especialmente

15 preferidos pueden desplazar al menos el 50 % de la SDF-1 del receptor CXCR7 a concentraciones en o por debajo de 500 nM (+++). Los compuestos ejemplares que cumplen estos criterios se reproducen en la Tabla 1 y los Ejemplos anteriores. En la tabla 1, CI₅₀ de unión prom. se refiere al *Análisis de unión en tampón* descrito a continuación, mientras que CI₅₀ ser. prom. se refiere *Análisis de unión en suero* descrito a continuación. Todos los compuestos se prepararon como se describe en los Ejemplos anteriores, o por métodos relacionados sustituyendo

20 materiales de partida fácilmente disponibles.

1. Determinación de valores de CI₅₀.

25 *Reactivos y células.* Se adquirió SDF-1 marcada con ¹²⁵I en Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. (Boston, MA). La línea celular MCF-7 (adenocarcinoma; glándula mamaria) se obtuvo en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC, Manassas, VA) o se cultivó en DMEM (Mediatech, Herndon, VA) complementado con suero fetal bovino al 10 % (FBS) (HyClone Logan, UT) e insulina bovina (0,01 mg/ml) (Sigma, St. Louis, MO) a 37 °C en una incubadora humidificada en una mezcla de CO₂ al 5 %/aire. Se produjeron MDA-MB-435S transfectadas con CXCR7 como se

30 describe más adelante. La línea de cáncer de mama humano MDA-MB-435S, se adquirió en la ATCC, y se cultivó en medio DMEM/FBS al 10 %. La secuencia de codificación completa del gen que codifica CXCR7 (también conocido como CCXCR2, hRDC1), se aisló de células MCF-7 usando el kit de aislamiento de ARNm de μMAC (Miltenyi Biotec, Auburn, CA). La contaminación del ADN se eliminó por digestión de DNasa a través de columnas RNeasy (Qiagen, Inc., Valencia, CA) y el ADNc se generó usando el kit GeneAmp RNA PCR Core (Applied Biosystems, Foster City, CA). El análisis por PCR de muestras de ADNc se realizó usando el kit Taq PCR Master Mix (Qiagen, Inc.) y cebadores hRDC1 que tenían los sitios 5' y 3' Not I (hRDC1F 5'

35 GAATGCGGCCGCTATGGATCTGCATCTCTTCGACT-3', hRDC1R 5'-GAATGCGGCCGCTCATTTGGTCTCTGCTCCAAG-3'). El producto de PCR digerido con Not I se ligó en pcDNA3.1(+) digerido con Not I (Invitrogen, Carlsbad, CA), se cribó para determina la orientación y se confirmó la secuencia. Después, el ADN plasmídico se aisló de cultivos bacterianos durante una noche por Maxiprep (Qiagen, Inc.). Se añadió ADN plasmídico (10 μg) a células MDA-MB-435 y las células se electroporaron (0,22 kV, 960 uF) a

40 través de Gene Pulser (Biorad laboratories, Hercules, CA). 48 h después de la electroporación, las células se

transfirieron al medio de selección (600 ug/ml de G418).

Análisis de unión en tampón. Los compuestos diana se pueden probar para determinar su capacidad para unirse con los sitios CXCR7 en células transfectadas con CXCR7 MCF-7 y/o MDA-MB-435S. Se usó la unión a radioligando aumentada al máximo por eficiencia usando protocolos de filtración como se describe en Dairaghi DJ, et al., HHV8-encoded vMIP-I selectively engages chemokine receptor CCR5. Agonist and antagonist profiles of viral chemokines., J. Biol. Chem. 1999 Jul 30; 274(31): 21569-74 y Gosling J, et al., Cutting edge: identification of a novel chemokine receptor that binds dendritic cell- and T cell-active chemokines including ELC, SLC, and TECK., J. Immunol. 2000 Mar 15; 164(6):2851-6.

En estos ensayos, Las células MCF-7 y/o MDA-MB-435S se interrogan con los compuestos diana y la capacidad de estos compuestos para desplazar SDF-1 radiomarcado con ¹²⁵I se valora usando el protocolo descrito en *Dairaghi y Gosling*. Los compuestos diana se añadieron a la placa a la concentración indicada y después se incubaron con células seguido de la adición de quimiocina radiomarcada (¹²⁵I SDF-1) durante 3 h a 4 °C en el siguiente medio de unión (HEPES 25 mM, NaCl 140 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM y albúmina sérica bovina al 0,2 %, ajustado a pH 7,1). Después, todos los ensayos se incubaron durante 3 h a 4 °C con agitación suave. Tras la incubación en todos los ensayos de unión, las reacciones se aspiraron sobre filtros de vidrio GF/B tratados con PEI (Packard) usando un cosechador de células (Packard) y se lavaron dos veces (HEPES 25 mM, NaCl 500 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, ajustado a pH 7,1). Se añadió escintilador (MicroScint 10, Packard) a los pocillos, y los filtros se contaron en un contador de centelleo Packard Topcount. Los datos se analizaron y se representaron en gráficas usando GraphPad Prism (software Graph-Pad).

Análisis de unión en suero. A fin de valorar más apropiadamente la eficacia de unión de los compuestos, se realizaron ensayos de unión de radioligando en presencia de suero humano al 100 % para reflejar de manera exacta el entorno *in vivo*. Aunque los valores de CI50 observados son típicamente menores que los indicados para los ensayos de unión en tampón, se mejora la relevancia del ensayo para la clasificación de la eficiencia de los compuestos. Los compuestos diana se probaron para determinar su capacidad para unirse con los sitios CXCR7 en células transfectadas con CXCR7 MCF-7 y/o MDA-MB-435S. Se usó la unión a radioligando aumentada al máximo por eficiencia usando protocolos de filtración como se describe en Dairaghi DJ, et al., HHV8-encoded vMIP-I selectively engages chemokine receptor CCR5. Agonist and antagonist profiles of viral chemokines., J. Biol. Chem. 1999 Jul 30; 274(31): 21569-74 y Gosling J, et al., Cutting edge: identification of a novel chemokine receptor that binds dendritic cell- and T cell-active chemokines including ELC, SLC, and TECK., J. Immunol. 2000 Mar 15; 164(6):2851-6.

En estos ensayos, Las células MCF-7 y/o MDA-MB-435S se interrogaron con los compuestos diana y la capacidad de estos compuestos para desplazar SDF-1 radiomarcado con ¹²⁵I se valoró usando el protocolo descrito en Dairaghi y Gosling. Los compuestos diana se añadieron a la placa a la concentración indicada seguido de la adición de células y la quimiocina radiomarcada (¹²⁵I SDF-1), ambos en el siguiente medio (suero AB humano con HEPES 10 mM añadido para estabilizar el pH a 7,4). Después, todos los ensayos se incubaron durante 3 h a 4 °C con agitación suave. Tras la incubación en todos los ensayos de unión, las reacciones se aspiraron sobre filtros de vidrio GF/B tratados con PEI (Packard) usando un cosechador de células (Packard) y se lavaron dos veces (HEPES 25 mM, NaCl 500 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, ajustado a pH 7,1). Se añadió escintilador (MicroScint 10, Packard) a los pocillos, y los filtros se contaron en un contador de centelleo Packard Topcount. Los datos se analizaron y se representaron en gráficas usando GraphPad Prism (software GraphPad).

Ensayo de migración transendotelial: Los compuestos de la invención pueden valorarse adicionalmente por su capacidad para inhibir la migración de células en un ensayo de migración transendotelial. En este ensayo, se analiza la capacidad de una célula para migrar a través de una capa de células endoteliales hacia una fuente de quimiocina. En un ejemplo de este ensayo, 100.000 células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC, disponibles en Lonza) se ponen en placas en la cámara superior de una placa de cultivo transpocillo con un tamaño de poro de filtro de 5 uM (Corning Costar). Se añade el medio y las placas se colocan en una incubadora durante una noche con CO₂ al 5 % a 37 °C. Después de que las HUVEC se han adherido al filtro durante una noche para formar una monocapa, se añade medio que contiene quimiocina (por ejemplo, SDF-1, concentración final 10 nM) a la cámara inferior. Después, se añaden 500.000 células NC-37 (disponibles en la ATCC) a la cámara superior en presencia o ausencia del compuesto de ensayo, y las placas se devuelven a la incubadora durante 3 horas a durante una noche. Se pueden añadir diversas concentraciones del compuesto a diferentes pocillos para crear una respuesta de dosis. Al final de esta incubación, la cámara superior se retira y se cuantifican las células en la cámara inferior. Las células se pueden cuantificar, por ejemplo, por marcación con un tinte fluorescente tal como CyQuant® (Invitrogen, CA) y después cuantificando la fluorescencia en un lector de placas apropiado. Los datos se pueden analizar y representar en gráficas usando GraphPad Prism (software GraphPad). La eficacia del compuesto se mide como su capacidad para inhibir la migración de estas células a la cámara inferior.

Eficacia in vivo

a) Modelo de conejo de inflamación articular destructiva

Se puede realizar un estudio con LPS en conejos esencialmente como se describe en Podolin, et al. *ibid.*, Se tratan

conejos New Zealand hembra (de aproximadamente 2 kilogramos) por vía intraarticular en ambas rodillas con LPS (10 ng). El compuesto de interés (por ejemplo, formulado en metocel al 1 %) o vehículo (metocel al 1 %) se dosifican por vía oral en un volumen de dosis de 5 ml/kg en dos instantes (2 horas antes de la inyección intraarticular de LPS y 4 horas después de la inyección intraarticular de LPS). Dieciséis horas después de la inyección de LPS, se realiza un lavado de las rodillas y se realizan recuentos de las células. Se determinan los efectos beneficiosos del tratamiento mediante la reducción en el número de células inflamatorias reclutadas en el fluido sinovial inflamado de las articulaciones de la rodilla. El tratamiento con el compuesto de interés da como resultado una reducción significativa en las células inflamatorias reclutadas.

10 *b) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de rata de artritis inducida por colágeno*

Se puede realizar un estudio de 17 días de desarrollo de artritis por colágeno de tipo II para evaluar los efectos de un compuesto de interés en la inflamación clínica del tobillo inducida por artritis. La artritis por colágeno en ratas es un modelo experimental de poliartritis que se ha usado ampliamente para las pruebas preclínicas de numerosos agentes contra la artritis (véase Trentham, et al., J. Exp. Med. 146(3):857-868 (1977), Bendele, et al., Toxicologic Pathol. 27:134-142 (1999), Bendele, et al., Arthritis Rheum. 42:498-506 (1999)). Los rasgos distintivos de este modelo son una aparición fiable y una progresión de una inflamación poliarticular robusta, fácilmente medible, una destrucción del cartilago marcada asociada con formación de pannus y una formación de leve a moderada de resorción ósea y proliferación de hueso perióstico.

Se anestesió a ratas Lewis hembra (de aproximadamente 0,2 kilogramos) con isoflurano y se les inyectó adyuvante incompleto de Freund que contenía 2 mg/ml de colágeno de tipo II bovino en la base de la cola y en dos sitios en la espalda en los días 0 y 6 de este estudio de 17 días. Se dosifica a diario un compuesto de interés por vía subcutánea desde el día 0 hasta el día 17 en una dosis eficaz. Se toman mediciones del diámetro de la articulación del tobillo con un calibre y como medida de eficacia se toma una inflamación reducida de la articulación.

20 *(c) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de ratón de cicatrización de heridas*

En los estudios de cicatrización de heridas, se usan ratones macho derivados de ICR (24 ± 2 g). Durante el periodo de ensayo, los animales se alojan individualmente en jaulas individuales. Bajo anestesia con hexobarbital (90 mg/kg, IP), la región del hombro y espalda de cada animal se rasuran. Se aplica una punción aguda (ID 12 mm) para retirar la piel incluyendo el *panniculus carnosus* y tejidos adherentes. Un compuesto de ensayo o vehículo se administran cada uno por vía tópica inmediatamente después de la lesión cutánea una vez a diario durante 10 días consecutivos. Un control positivo, por ejemplo, un agonista del receptor de adenosina A2 (CGS-21680; 10 µg/ratón), también puede administrarse diariamente de forma tópica durante el transcurso del experimento. El área de la herida, trazada sobre láminas de plástico transparentes, se mide mediante el uso de un Image Analyzer (Life Science Resources Vista, Versión 3.0) los días 1, 3, 5, 7, 9 y 11. El porcentaje de cierre de la herida (%) se calcula, y se determina el tiempo de cierre medio de la herida (CT50) y se analiza por regresión lineal usando Graph-Pad Prism (Software Graph Pad). Se puede aplicar una prueba t de Student no apareada para la comparación entre los grupos tratados y con vehículo en cada punto de tiempo de medición. Las diferencias se consideran de significación estadística a un nivel de $p < 0,05$.

30 *(d) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de ratón de carcinoma pulmonar*

En la técnica se conocen muchos modelos tumorales en animales, y se pueden emplear para evaluar un compuesto de ejemplo. Por ejemplo, en un estudio de xenoinjerto de carcinoma de pulmón, se implantan fragmentos tumorales A549 (30-40 mg) en el espacio subcutáneo en ratones desnudos. Se permite que los tumores crezcan hasta aproximadamente un tamaño de 150 mg (entre 100 y 200 mg), punto en el cual los ratones se incluyen en el estudio y empieza el tratamiento. Los ratones se tratan con un compuesto de interés o el control con vehículo. Se puede incluir melfalán como un control positivo (9 mpk/dosis, administración ip, Q4Dx3). Se miden los tumores dos veces por semana con un calibrador en dos dimensiones y se convierten en masa tumoral usando la fórmula para un elipsoide prolado ($a \times b^2/2$), donde a es la dimensión más larga y b es la dimensión más corta, y asumiendo una densidad unitaria ($1 \text{ mm}^3 = 1 \text{ mg}$). También se pueden medir los pesos corporales dos veces por semana para valorar cualquier efecto adverso en la dosificación del compuesto. Se valora la actividad antitumoral por el retraso en el crecimiento del tumor del grupo tratado en comparación con el grupo de control tratado con vehículo.

45 *(e) Modelo de transferencia adoptiva en roedor de encefalomiелitis autoinmune experimental*

La EAE de roedor es un modelo experimental de esclerosis múltiple (EM) que se ha usado ampliamente para ensayar clínicamente numerosos agentes para el tratamiento de la recaída de EM progresiva y remitente. Los rasgos distintivos de este modelo son una aparición fiable y progreso de una fuerte parálisis fácilmente medible de la cola y las extremidades, inflamación neuronal, desmielinización marcada en respuesta a antígenos neurales.

Se inyectan ratones con el antígeno neuronal apropiado (por ejemplo, proteína básica de mielina, glucoproteína de oligodendrocito de mielina, proteína proteolípídica) en el adyuvante completo de Freund el día 0. Las células inmunitarias se recolectan después de las inyecciones de CFA/antígeno y se estimulan ex vivo con citocinas y

antígeno neuronal, para generar una línea de linfocitos T con especificidad para el antígeno neuronal. Estas células se transfieren entonces a ratones receptores. Un compuesto de interés se dosifica diariamente de una manera subcutánea, intraperitoneal, u oral, desde el día 0 hasta el final del estudio a una dosis eficaz. Se toman observaciones diarias del grado de parálisis como medidas de eficiencia.

5

(f) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de ratón de glioblastoma

En la técnica se conocen muchos modelos tumorales en animales, y se pueden emplear para evaluar un compuesto de ejemplo. Por ejemplo, en un modelo de glioblastoma murino, se implantan 1×10^6 células U251MG por inyección estereotáctica en los cerebros de ratones desnudos. Después de 20 días, los tumores se irradian con entre 1-15 Gy de radiación. Después de la irradiación los ratones se tratan (por ejemplo, mediante ruta subcutánea, intraperitoneal, oral, parenteral u otra) con el compuesto o vehículo de control y los tumores se dejan avanzar. El crecimiento tumoral y/o la mortalidad se controlan durante el resto del estudio. Se miden los tumores dos veces por semana con un calibrador en dos dimensiones y se convierten en masa tumoral usando la fórmula para un elipsoide prolado ($a \times b^2/2$), donde a es la dimensión más larga y b es la dimensión más corta, y asumiendo una densidad unitaria ($1 \text{ mm}^3 = 1 \text{ mg}$). También se pueden medir los pesos corporales dos veces por semana para valorar cualquier efecto adverso en la dosificación del compuesto. Se valora la actividad antitumoral por el retraso en el crecimiento del tumor del grupo tratado en comparación con el grupo de control tratado con vehículo.

10

15

20

(g) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de rata de glioblastoma

En la técnica se conocen muchos modelos tumorales en animales, y se pueden emplear para evaluar un compuesto de ejemplo. Por ejemplo, en un modelo C6 de rata de glioblastoma, se implantaron 1×10^6 células C6 por inyección estereotáctica en los cerebros de ratas Sprague-Dawley. Después de 7 días, los tumores se irradian con entre 5-20 Gy de radiación. Después de la irradiación las ratas se trataron (por ejemplo, mediante ruta subcutánea, intraperitoneal, oral, parenteral u otra) con el compuesto o vehículo de control y los tumores se dejan avanzar. Se hizo un seguimiento de los animales hasta la muerte o pérdida de >20 % de peso, o se retiraron para determinar los neurodéficits inducidos por tumor, por ejemplo, ataques e inmovilidad de acuerdo con las normas y regulaciones apropiadas. Se determinó la actividad del compuesto por análisis Kaplan Meier de supervivencia y el compuesto 1.090 en la tabla 1 tenía una profundidad actividad antitumoral según se valoró por el retraso en el crecimiento tumoral del grupo tratado en comparación con el grupo de control tratado con vehículo.

25

30

(h) Evaluación de un compuesto de interés en un modelo de ratón de hipertensión

En la técnica se conocen muchos modelos de disfunción pulmonar e hipertensión en animales, y se pueden emplear para evaluar un compuesto de ejemplo. Por ejemplo, en un modelo de hipertensión pulmonar inducida por hipoxia crónica, ratones recién nacidos (FVB/NJ) se expusieron al azar a normoxia normobárica (aire ambiente (RA)) o hipoxia (HA) ($\text{FiO}_2 = 0,12$) durante 2 semanas. Después de 1 semana de RA o HA, los ratones se tratan con el compuesto de interés por ejemplo, inyecciones subcutáneas a diario de un vehículo o compuesto desde el día 7 al día 14 postnatal. El grado de hipertensión pulmonar se puede determinar al medir la presión sistólica ventricular derecha (RVSP). Brevemente, se realiza una toracotomía y se inserta una aguja calibre 25 conectada a un transductor de presión (Gould Instruments, OH) en el ventrículo derecho y se registra la RVSP. Inmediatamente después de las mediciones de RVSP, los ratones se sacrifican, se extrae el corazón y se disecciona. Se valora la hipertrofia ventricular derecha (RVH) por la relación del peso del ventrículo derecho con respecto al ventrículo izquierdo + septum ($\text{RV/LV} + \text{S}$). Las mejoras en las mediciones de RSVP y RVH indican que el compuesto candidato tiene capacidad terapéutica.

35

40

45

Validación

Los compuestos que se identifican inicialmente como que son de interés por cualquiera de los métodos anteriores de cribado se pueden ensayar adicionalmente para validar la aparente actividad *in vivo*. Preferiblemente, se realizan dichos estudios con modelos animales adecuados. El formato básico de dichos métodos implica administrar un compuesto líder identificado durante un cribado inicial a un animal que sirve como un modelo de enfermedad para seres humanos y luego determinar si la enfermedad (por ejemplo, cáncer, infarto de miocardio, cicatrización de heridas, enfermedades inflamatorias u otras enfermedades asociadas con CXCR7) se modula en realidad y/o se mejora la enfermedad o afección. Los modelos animales utilizados en los estudios de validación en general son mamíferos de cualquier clase. Los ejemplos específicos de animales adecuados incluyen, pero sin limitación, primates, ratones, ratas y pez cebra.

50

55

60

LISTA DE SECUENCIAS

SEQ ID NO:1 Secuencia codificante de CXCR7

ATGGATCTGCATCTCTTCGACTACTCAGAGCCAGGGAACCTTCTCGGACATCAGCT
 GGCCATGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGTGATGTGTCCCAACA
 TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTCATTTACATTTTCATCTTC
 GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGAATATCCAGGCCAAGA
 CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGGCCATTGCCGACCTGTG
 GGTTGTCCTCACCATCCCAGTCTGGGTGGTCAGTCTCGTGCAGCACAACCAGTGG
 CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCTTCTCCATCAACCTCT
 TCGGCAGCATTTTCTTCCTCACGTGCATGAGCGTGGACCGCTACCTCTCCATCAC
 CTACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTACGCCGTGTCGTCTG
 CATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTGACACCTACTACCTGA
 AGACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGGTCTTCTACCCCGA
 GCACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCTCCGTTGTCTTGGGC
 TTTGCCGTTCCCTTCTCCATTATCGCTGTCTTCTACTTCTCCTGCTGGCCAGAGCCAT
 CTCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGATCATCTTCTCCTA
 CGTGGTGGTCTTCTTGTCTGCTGGCTGCCCTACCACGTGGCGGTGCTGCTGGAC
 ATCTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTCACCTGCCGGCTGGAGCACGCCCTCTT
 CACGGCCCTGCATGTACACAGTGCCTGTGCTGGTGCCTGCTGCGTCAACCCT
 GTCCTCTACAGCTTTCATCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGATGAAGGCCTTCA
 TCTTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTCACCAAGCTCATCGATGCCTCCAGAGT
 CTCAGAGACGGAGTACTCTGCCTTGGAGCAGAGCACCAAATGA

SEQ ID NO:2 Secuencia codificante de aminoácidos de CXCR7

MDLHLFDYSEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDTVMCPNMPNKSULLYTLFSFIYIFIVIGM
 IANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLAIDLWVVLTPVWVWVSLVQHNQWPMGEL
 TCKVTHLIFSINLFGSIFFLTCMSVDRLSITYFTNTPSSRKKMVRVVCILVWLLAFC
 VSLPDTYYLKTVTSASNNETYCRSFYPEHSIKEWLIGMELVSVVLGFAVPFSIIAVFYF
 LLARAISSDQEKHSSRKIIFSYYVWVFLVCWLPYHVAVLLDIFSILHYIPFTCRLEHAL
 FTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFINRNYRYELMKAFIFKYSAKTGLTKLIDASRVSE
 TEYSALEQSTK

5

SEQ ID NO:3 Secuencia codificante de CXCR7.2

ATGGATCTGCACCTCTTCGACTACGCCGAGCCAGGCAACTTCTCGGACATCAGCT
 GGCCATGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGTGATGTGTCCCAACA
 TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTCATTTACATTTTCATCTTC
 GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGAATATCCAGGCCAAGA
 CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGGCCATTGCCGACCTGTG
 GGTTGTCCTCACCATCCCAGTCTGGGTGGTCAGTCTCGTGCAGCACAACCAGTGG
 CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCTTCTCCATCAACCTCT
 TCAGCGGCATTTTCTTCCTCACGTGCATGAGCGTGGACCGCTACCTCTCCATCAC
 CTACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTACGCCGTGTCGTCTG
 CATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTGACACCTACTACCTGA
 AGACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGGTCTTCTACCCCGA
 GCACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCTCCGTTGTCTTGGGC

TTTGCCGTTCCCTTCTCCATTATCGCTGTCTTCTACTTCTCCTGCTGGCCAGAGCCAT
 CTCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGATCATCTTCTCCTA
 CGTGGTGGTCTTCTTGTCTGCTGGCTGCCCTACCACGTGGCGGTGCTGCTGGAC
 ATCTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTCACCTGCCGGCTGGAGCACGCCCTCTT
 CACGGCCCTGCATGTACACAGTGCCTGTGCTGGTGCCTGCTGCGTCAACCCT
 GTCCTCTACAGCTTTCATCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGATGAAGGCCTTCA
 TCTTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTCACCAAGCTCATCGATGCCTCCAGAGT
 GTCGGAGACGGAGTACTCCGCTTGGAGCAAAACGCCAAGTGA

ES 2 681 593 T3

SEQ ID NO:4 Secuencia codificante de aminoácidos de CXCR7.2

MDLHLFDYAEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDTVMCPNMPNKSVELLYTSLFIYIFIFVIG
MIANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLAIDLWVVLTIPTVWVSLVQHNQWPMG
ELTCKVTHLIFSINLFGIFFLTCMSVDRYLSITYFTNTPSSRKKMVRVVCILVWLLA
FCVSLPDTYYLKTVTSASNNETYCRSFYPEHSIKEWLIGMELVSVVLGFAVPFSIIAVF
YFLLARAISSDQEKHSSRKIIFSYYVVFLVCWLPYHVAVLLDIFSILHYIPFTCRLEH
ALFTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFINRNYRYELMKAFIFKYSAKTGLTKLIDASR
VSETEYSALEQNAK

5 SEQ ID NO:5 Secuencia codificante de CXCR7.3

ATGGATCTGCATCTCTTCGACTACTCAGAGCCAGGGAACCTTCTCGGACATCAGCT
GGCCATGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGTGTGTGTCCCAACA
TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTCATTTACATTTTCATCTTC
GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGAATATCCAGGCCAAGA
CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGGCCATTGCCGACCTGTG
GGTTGTCCTCACCATCCCAGTCTGGGTGGTCAGTCTCGTGCAGCACAACCAGTGG
CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCTTCTCCATCAACCTCT
TCGGCAGCATTTTCTCCTCACGTGCATGAGCGTGGACCGCTACCTCTCCATCAC
CTACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTACGCCGTGTCGTCTG
CATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTGACACCTACTACCTGA
AGACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGGTCTTCTACCCCGA
GCACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCTCCGTTGTCTTGGGC
TTTGCCGTTCCCTTCTCCATTGTGCTGCTTCTACTTCTGCTGGCCAGAGCCAT
CTCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGATCATCTTCTCCTA
CGTGGTGGTCTTCTTGTCTGCTGGTTGCCCTACCACGTGGCGGTGCTGCTGGAC
ATCTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTCACCTGCCGGCTGGAGCACGCCCTCTT
CACGGCCCTGCATGTACACAGTGCCTGTGCTGGTGCCTGCTGCGTCAACCCT
GTCCTCTACAGCTTCATCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGATGAAGGCCTTCA
TCTTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTCACCAAGCTCATCGATGCCTCCAGAGT
CTCAGAGACGGAGTACTCTGCCTTGGAGCAGAGCACCAAATGA

10 SEQ ID NO:6 Secuencia codificante de aminoácidos de CXCR7.3

MDLHLFDYSEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDTVMCPNMPNKSVELLYTSLFIYIFIFVIGM
IANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLAIDLWVVLTIPTVWVSLVQHNQWPMGEL
TCKVTHLIFSINLFGSIFFLTCMSVDRYLSITYFTNTPSSRKKMVRVVCILVWLLAFC
VSLPDTYYLKTVTSASNNETYCRSFYPEHSIKEWLIGMELVSVVLGFAVPFSIVAVFY
FLLARAISSDQEKHSSRKIIFSYYVVFLVCWLPYHVAVLLDIFSILHYIPFTCRLEHA
LFTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFINRNYRYELMKAFIFKYSAKTGLTKLIDASRVS
ETEYSALEQSTK

SEQ ID NO:7 Secuencia codificante de CXCR7.4

ATGGATCTGCATCTCTTCGACTACTCAGAGCCAGGGAAGTTCTCGGACATCAGCT
 GGCCATGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGTGATGTGTCCCAACA
 TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTCATTTACATTTTCATCTTC
 GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGAATATCCAGGCCAAGA
 CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGGCCATTGCCGACCTGTG
 GGTTGTCCTCACCATCCCAGTCTGGGTGGTCAGTCTCGTGCAGCACAACCAGTGG
 CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCTTCTCCATCAACCTCT
 TCGGCAGCATTTTCTTCCTCACGTGCATGAGCGTGGACCGCTACCTCTCCATCAC
 CTACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTACGCCGTGTCGTCTG
 CATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTGACACCTACTACCTGA
 AGACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGGTCTTCTACCCCGA
 GCACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCTCCGTTGTCTTGGGC
 TTTGCCGTTCCCTTCTCCATTATCGCTGTCTTCTACTTCTGCTGGCCAGAGCCAT
 CTCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGATCATCTTCTCCTA
 CGTGGTGGTCTTCCTTGTCTGCTGGCTGCCCTACCACGTGGCAGGTGCTGCTGGAC
 ATCTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTCACCTGCCGGCTGGAGCACGCCCTCTT
 CACGGCCCTGCATGTACACAGTGCCTGTGCTGGTGCCTGCTGCGTCAACCCT
 GTCCTCTACAGCTTCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGATGAAGGCCTTCA
 TCTTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTCACCAAGCTCATCGATGCCTCCAGAGT
 CTCAGAGACGGAGTACTCTGCCTTGGAGCAGAGCACCAAATGA

SEQ ID NO:8 Secuencia codificante de aminoácidos de CXCR7.4

MDLHLFDYSEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDTVMCPNMPNKSULLYTLFSFIYIFIVIGM
 IANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLAIDLWVVLTPVWVWVSLVQHNQWPMGEL
 TCKVTHLIFSINLFGSIFLTCMSVDRLSITYFTNTPSSRKKMVRVVCILVWLLAFC
 VSLPDTYYLKTVTSASNNETYCRSFYPEHSIKEWLIGMELVSVVLGFAVPFSIIAVFYF
 LLARAISSDQEKHSSRKIIFSYYVWVFLVCWLPYHVAVLLDIFSILHYIPFTCRLEHAL
 FTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFINRNYRYELMKAFIFKYSAKTGLTKLIDASRVSE
 TEYSALEQSTK

5

SEQ ID NO:9 Secuencia codificante de CXCR7.5

ATGGATCTGCATCTCTTCGACTACTCAGAGCCAGGGAAGTTCTCGGACATCAGCT
 GGCCGTGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGTGATGTGTCCCAACA
 TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTCATTTACATTTTCATCTTC
 GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGAATATCCAGGCCAAGA
 CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGGCCATTGCCGACCTGTG
 GGTTGTCCTCACCATCCCAGTCTGGGTGGTCAGTCTCGTGCAGCACAACCAGTGG
 CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCTTCTCCATCAACCTCT
 TCAGCAGCATTTTCTTCCTCACGTGCATGAGCGTGGACCGCTACCTCTCCATCAC
 CTACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTACGCCGTGTCGTCTG
 CATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTGACACCTACTACCTGA
 AGACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGGTCTTCTACCCCGA
 GCACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCTCCGTTGTCTTGGGC
 TTTGCCGTTCCCTTCTCCATTATCGCTGTCTTCTACTTCTGCTGGCCAGAGCCAT
 CTCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGATCATCTTCTCCTA
 CGTGGTGGTCTTCCTTGTCTGCTGGTTGCCCTACCACGTGGCAGGTGCTGCTGGAC
 ATCTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTCACCTGCCGGCTGGAGCACGCCCTCTT
 CACGGCCCTGCATGTACACAGTGCCTGTGCTGGTGCCTGCTGCGTCAACCCT
 GTCCTCTACAGCTTCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGATGAAGGCCTTCA
 TCTTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTCACCAAGCTCATCGATGCCTCCAGAGT
 CTCAGAGACGGAGTACTCCGCCTTGGAGCAGAGCACCAAATGA

10

SEQ ID NO:10 Secuencia codificante de aminoácidos de CXCR7.5

MDLHLFDYSEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDTVMCPNMPNKSULLYTLFSFIYIFIFVIGM
 IANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLAIDLWVVLTIPTVWVSLVQHNQWPMGEL
 TCKVTHLIFSINLFSSIFFLTCMSVDRYLSITYFTNTPSSRKKMVRVVCILVWLLAFC
 VSLPDTYYLKTVTSASNNETYCRSFYPEHSIKEWLIGMELVSVVLGFAVPFSIIAVFYF
 LLARASASSDQEKHSSRKIIFSYYVVFLVCWLPYHVAVLLDIFSILHYIPFTCRLEHAL
 FTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFINRNYRYELMKAFIFKYSAKTGLTKLIDASRVSE
 TEYSALEQSTK

5 Un experto en la técnica reconocerá a partir de la descripción, figuras y ejemplos proporcionados, que se pueden hacer modificaciones y cambios a las diversas realizaciones de la invención sin apartarse del alcance de la invención definida por las siguientes reivindicaciones. Cualquier conflicto entre cualquier referencia mencionada en el presente documento y las enseñanzas de la presente memoria descriptiva se han de resolver a favor de esta última. De forma similar, cualquier conflicto entre una definición reconocida en la técnica de una palabra o frase y una definición de la palabra o frase según se proporciona en la presente memoria descriptiva se ha de resolver a favor de esta última.

10 LISTA DE SECUENCIAS

<110> CHEMOCENTRYX, INC.

15 <120> ANTAGONISTAS DE CXCR7

<130> N405610EP

<140> 13859147.4

20 <141> 26-11-2013

<150> US 61/731.463

<151> 29-11-2012

25 <160> 12

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 1089

30 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

ES 2 681 593 T3

atggatctgc atctcttoga ctactcagag ccagggaact tctcggacat cagctggcca 60
 tgcaacagca gcgactgcat cgtggtggac acggtgatgt gtcccaacat gcccaacaaa 120
 agcgtcctgc tctacacgct ctcttcatt tacatthtca tcttcgcat cggcatgatt 180
 gccaaactccg tgggtggtctg ggtgaatata caggccaaga ccacaggcta tgacacgcac 240
 tgctacatct tgaacctggc cattgccgac ctgtgggttg tcctcacat cccagtctgg 300
 gtggtcagtc tcgtgcagca caaccagtgg cccatgggag agctcacgtg caaagtcaca 360
 cacctcatct tctccatcaa cctcttcggc agcattttct tcctcacgtg catgagcgtg 420
 gaccgctacc tctccatcac ctacttcacc aacacccccca gcagcaggaa gaagatggta 480
 cgccgtgtcg tctgcatcct ggtgtggctg ctggccttct gcgtgtctct gcctgacacc 540
 tactacctga agaccgtcac gtctgcgtcc aacaatgaga cctactgccg gtccttctac 600
 cccgagcaca gcatcaagga gtggctgatc ggcattggagc tggctctccgt tgtcttgggc 660
 tttgccgttc ccttctccat tatcgctgtc ttctacttcc tgcctggccag agccatctcg 720
 gcgtccagtg accaggagaa gcacagcagc cggaagatca tcttctccta cgtggtggtc 780
 ttcttgtct gctggctgcc ctaccacgtg gcggtgctgc tggacatctt ctccatcctg 840
 cactacatcc ctttcacctg ccggctggag cacgccctct tcacggccct gcatgtcaca 900
 cagtgcctgt cgctggtgca ctgctgcgtc aaccctgtcc tctacagctt catcaatcgc 960
 aactacaggt acgagctgat gaaggccttc atcttcaagt actcggccaa aacagggtc 1020
 accaagctca tcgatgcctc cagagtctca gagacggagt actctgcctt ggagcagagc 1080
 accaaatga 1089

<210> 2
 <211> 362
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 2

ES 2 681 593 T3

Met Asp Leu His Leu Phe Asp Tyr Ser Glu Pro Gly Asn Phe Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Ser Trp Pro Cys Asn Ser Ser Asp Cys Ile Val Val Asp Thr Val
 20 25 30

Met Cys Pro Asn Met Pro Asn Lys Ser Val Leu Leu Tyr Thr Leu Ser
 35 40 45

Phe Ile Tyr Ile Phe Ile Phe Val Ile Gly Met Ile Ala Asn Ser Val
 50 55 60

Val Val Trp Val Asn Ile Gln Ala Lys Thr Thr Gly Tyr Asp Thr His
 65 70 75 80

Cys Tyr Ile Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Leu Trp Val Val Leu Thr
 85 90 95

Ile Pro Val Trp Val Val Ser Leu Val Gln His Asn Gln Trp Pro Met
 100 105 110

Gly Glu Leu Thr Cys Lys Val Thr His Leu Ile Phe Ser Ile Asn Leu
 115 120 125

Phe Gly Ser Ile Phe Phe Leu Thr Cys Met Ser Val Asp Arg Tyr Leu
 130 135 140

Ser Ile Thr Tyr Phe Thr Asn Thr Pro Ser Ser Arg Lys Lys Met Val
 145 150 155 160

Arg Arg Val Val Cys Ile Leu Val Trp Leu Leu Ala Phe Cys Val Ser
 165 170 175

Leu Pro Asp Thr Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Thr Ser Ala Ser Asn Asn
 180 185 190

Glu Thr Tyr Cys Arg Ser Phe Tyr Pro Glu His Ser Ile Lys Glu Trp
 195 200 205

Leu Ile Gly Met Glu Leu Val Ser Val Val Leu Gly Phe Ala Val Pro
 210 215 220

ES 2 681 593 T3

Phe Ser Ile Ile Ala Val Phe Tyr Phe Leu Leu Ala Arg Ala Ile Ser
 225 230 235 240

Ala Ser Ser Asp Gln Glu Lys His Ser Ser Arg Lys Ile Ile Phe Ser
 245 250 255

Tyr Val Val Val Phe Leu Val Cys Trp Leu Pro Tyr His Val Ala Val
 260 265 270

Leu Leu Asp Ile Phe Ser Ile Leu His Tyr Ile Pro Phe Thr Cys Arg
 275 280 285

Leu Glu His Ala Leu Phe Thr Ala Leu His Val Thr Gln Cys Leu Ser
 290 295 300

Leu Val His Cys Cys Val Asn Pro Val Leu Tyr Ser Phe Ile Asn Arg
 305 310 315 320

Asn Tyr Arg Tyr Glu Leu Met Lys Ala Phe Ile Phe Lys Tyr Ser Ala
 325 330 335

Lys Thr Gly Leu Thr Lys Leu Ile Asp Ala Ser Arg Val Ser Glu Thr
 340 345 350

Glu Tyr Ser Ala Leu Glu Gln Ser Thr Lys
 355 360

- <210> 3
- <211> 1089
- <212> **ADN**
- <213> Homo sapiens
- <400> 3

5

ES 2 681 593 T3

```

atggatctgc acctcttoga ctacgccgag ccaggcaact tctcggacat cagctggcca      60
tgcaacagca gcgactgcat cgtggtggac acggtgatgt gtcccaacat gcccaacaaa      120
agcgtcctgc tctacacgct ctcttcatt tacatthtca tcttcgcat cggcatgatt      180
gccaaactccg tgggtggtctg ggtgaatata caggccaaga ccacaggcta tgacacgcac      240
tgctacatct tgaacctggc cattgccgac ctgtgggttg tcctcacat cccagtctgg      300
gtggtcagtc tcgtgcagca caaccagtgg cccatgggag agctcacgtg caaagtcaca      360
cacctcatct tctccatcaa cctcttcagc ggcattttct tcctcacgtg catgagcgtg      420
gaccgctacc tctccatcac ctacttcacc aacacccccca gcagcaggaa gaagatggta      480
cgccgtgtcg tctgcatcct ggtgtggctg ctggccttct gcgtgtctct gcctgacacc      540
tactacctga agaccgtcac gtctgcgtcc aacaatgaga cctactgccg gtccttctac      600
cccgagcaca gcatcaagga gtggctgatc ggcattggagc tggctctccgt tgtcttgggc      660

tttgccgttc ccttctccat tatcgtgtc ttctacttcc tgctggccag agccatctcg      720
gcgtccagtg accaggagaa gcacagcagc cggaagatca tcttctccta cgtggtggtc      780
ttccttgtct gctggctgcc ctaccacgtg gcggtgctgc tggacatctt ctccatcctg      840
cactacatcc ctttcacctg ccggtggag cacgccctct tcacggccct gcatgtcaca      900
cagtgcctgt cgctggtgca ctgctgcgtc aaccctgtcc tctacagctt catcaatcgc      960
aactacaggt acgagctgat gaaggccttc atcttcaagt actcggccaa aacagggctc     1020
accaagctca tcgatgcctc cagagtgtcg gagacggagt actccgcctt ggagcaaac      1080
gccaagtga                                     1089

```

```

<210> 4
<211> 362
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

```

5

ES 2 681 593 T3

Met Asp Leu His Leu Phe Asp Tyr Ala Glu Pro Gly Asn Phe Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Ser Trp Pro Cys Asn Ser Ser Asp Cys Ile Val Val Asp Thr Val
 20 25 30

Met Cys Pro Asn Met Pro Asn Lys Ser Val Leu Leu Tyr Thr Leu Ser
 35 40 45

Phe Ile Tyr Ile Phe Ile Phe Val Ile Gly Met Ile Ala Asn Ser Val
 50 55 60

Val Val Trp Val Asn Ile Gln Ala Lys Thr Thr Gly Tyr Asp Thr His
 65 70 75 80

Cys Tyr Ile Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Leu Trp Val Val Leu Thr
 85 90 95

Ile Pro Val Trp Val Val Ser Leu Val Gln His Asn Gln Trp Pro Met
 100 105 110

Gly Glu Leu Thr Cys Lys Val Thr His Leu Ile Phe Ser Ile Asn Leu
 115 120 125

Phe Ser Gly Ile Phe Phe Leu Thr Cys Met Ser Val Asp Arg Tyr Leu
 130 135 140

Ser Ile Thr Tyr Phe Thr Asn Thr Pro Ser Ser Arg Lys Lys Met Val
 145 150 155 160

ES 2 681 593 T3

Arg Arg Val Val Cys Ile Leu Val Trp Leu Leu Ala Phe Cys Val Ser
 165 170 175

Leu Pro Asp Thr Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Thr Ser Ala Ser Asn Asn
 180 185 190

Glu Thr Tyr Cys Arg Ser Phe Tyr Pro Glu His Ser Ile Lys Glu Trp
 195 200 205

Leu Ile Gly Met Glu Leu Val Ser Val Val Leu Gly Phe Ala Val Pro
 210 215 220

Phe Ser Ile Ile Ala Val Phe Tyr Phe Leu Leu Ala Arg Ala Ile Ser
 225 230 235 240

Ala Ser Ser Asp Gln Glu Lys His Ser Ser Arg Lys Ile Ile Phe Ser
 245 250 255

Tyr Val Val Val Phe Leu Val Cys Trp Leu Pro Tyr His Val Ala Val
 260 265 270

Leu Leu Asp Ile Phe Ser Ile Leu His Tyr Ile Pro Phe Thr Cys Arg
 275 280 285

Leu Glu His Ala Leu Phe Thr Ala Leu His Val Thr Gln Cys Leu Ser
 290 295 300

Leu Val His Cys Cys Val Asn Pro Val Leu Tyr Ser Phe Ile Asn Arg
 305 310 315 320

Asn Tyr Arg Tyr Glu Leu Met Lys Ala Phe Ile Phe Lys Tyr Ser Ala
 325 330 335

Lys Thr Gly Leu Thr Lys Leu Ile Asp Ala Ser Arg Val Ser Glu Thr
 340 345 350

Glu Tyr Ser Ala Leu Glu Gln Asn Ala Lys
 355 360

<210> 5
 <211> 1089
 <212> **ADN**
 <213> Homo sapiens
 <400> 5

5

ES 2 681 593 T3

atggatctgc atctcttcga ctactcagag ccagggaact tctcggacat cagctggcca	60
tgcaacagca gcgactgcat cgtggtggac acggtgatgt gtccaacat gcccaacaaa	120
agcgtcctgc tctacacgct ctcttcatt tacatcttca tcttcgtcat cggcatgatt	180
gccaaactccg tgggtggtctg ggtgaatata caggccaaga ccacaggcta tgacacgcac	240
tgctacatct tgaacctggc cattgccgac ctgtgggttg tctcaccat cccagtctgg	300
gtggtcagtc tctgagcagca caaccagtgg cccatgggag agctcacgtg caaagtcaca	360
cacctcatct tctccatcaa cctcttcggc agcattttct tctcaccgtg catgagcgtg	420
gaccgctacc tctccatcac ctacttcacc aacacccccca gcagcaggaa gaagatggta	480
cgccgtgtcg tctgcatcct ggtgtggctg ctggccttct gcgtgtctct gcctgacacc	540
tactacctga agaccgtcac gtctgcgtcc aacaatgaga cctactgccg gtccttctac	600
cccgagcaca gcatcaagga gtggctgata ggcattggagc tgggtctccgt tgtcttgggc	660
tttgccgttc ccttctccat tgtcgtgtgc ttctacttcc tgctggccag agccatctcg	720
gcgtccagtg accaggagaa gcacagcagc cggaagatca tcttctccta cgtggtggtc	780
ttccttgtct gctggttgcc ctaccacgtg gcggtgctgc tggacatctt ctccatcctg	840
cactacatcc ctttcacctg ccggctggag cagccctct tcaaggccct gcatgtcaca	900
cagtgcctgt cgctggtgca ctgctgcgtc aaccctgtcc tctacagctt catcaatcgc	960
aactacaggt acgagctgat gaaggccttc atcttcaagt actcggccaa aacagggctc	1020
accaagctca tcgatgcctc cagagtctca gagacggagt actctgcctt ggagcagagc	1080
accaaata	1089

<210> 6
 <211> 362
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 6

5

ES 2 681 593 T3

Met Asp Leu His Leu Phe Asp Tyr Ser Glu Pro Gly Asn Phe Ser Asp
1 5 10 15

Ile Ser Trp Pro Cys Asn Ser Ser Asp Cys Ile Val Val Asp Thr Val
20 25 30

Met Cys Pro Asn Met Pro Asn Lys Ser Val Leu Leu Tyr Thr Leu Ser
35 40 45

Phe Ile Tyr Ile Phe Ile Phe Val Ile Gly Met Ile Ala Asn Ser Val
50 55 60

Val Val Trp Val Asn Ile Gln Ala Lys Thr Thr Gly Tyr Asp Thr His
65 70 75 80

ES 2 681 593 T3

Cys Tyr Ile Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Leu Trp Val Val Leu Thr
 85 90 95
 Ile Pro Val Trp Val Val Ser Leu Val Gln His Asn Gln Trp Pro Met
 100 105 110
 Gly Glu Leu Thr Cys Lys Val Thr His Leu Ile Phe Ser Ile Asn Leu
 115 120 125
 Phe Gly Ser Ile Phe Phe Leu Thr Cys Met Ser Val Asp Arg Tyr Leu
 130 135 140
 Ser Ile Thr Tyr Phe Thr Asn Thr Pro Ser Ser Arg Lys Lys Met Val
 145 150 155 160
 Arg Arg Val Val Cys Ile Leu Val Trp Leu Leu Ala Phe Cys Val Ser
 165 170 175
 Leu Pro Asp Thr Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Thr Ser Ala Ser Asn Asn
 180 185 190
 Glu Thr Tyr Cys Arg Ser Phe Tyr Pro Glu His Ser Ile Lys Glu Trp
 195 200 205
 Leu Ile Gly Met Glu Leu Val Ser Val Val Leu Gly Phe Ala Val Pro
 210 215 220
 Phe Ser Ile Val Ala Val Phe Tyr Phe Leu Leu Ala Arg Ala Ile Ser
 225 230 235 240
 Ala Ser Ser Asp Gln Glu Lys His Ser Ser Arg Lys Ile Ile Phe Ser
 245 250 255
 Tyr Val Val Val Phe Leu Val Cys Trp Leu Pro Tyr His Val Ala Val
 260 265 270
 Leu Leu Asp Ile Phe Ser Ile Leu His Tyr Ile Pro Phe Thr Cys Arg
 275 280 285
 Leu Glu His Ala Leu Phe Thr Ala Leu His Val Thr Gln Cys Leu Ser
 290 295 300
 Leu Val His Cys Cys Val Asn Pro Val Leu Tyr Ser Phe Ile Asn Arg
 305 310 315 320
 Asn Tyr Arg Tyr Glu Leu Met Lys Ala Phe Ile Phe Lys Tyr Ser Ala
 325 330 335

ES 2 681 593 T3

Lys Thr Gly Leu Thr Lys Leu Ile Asp Ala Ser Arg Val Ser Glu Thr
 340 345 350

Glu Tyr Ser Ala Leu Glu Gln Ser Thr Lys
 355 360

5 <210> 7
 <211> 1089
 <212> **ADN**
 <213> Homo sapiens

<400> 7

atggatctgc atctcttcga ctactcagag ccaggggaact tctcggacat cagctggcca 60
 tgcaacagca gcgactgcat cgtggtggac acggtgatgt gtcccaacat gcccaacaaa 120
 agcgtcctgc tctacacgct ctccttcatt tacattttca tcttcgcat cggcatgatt 180
 gccaaactccg tgggtggtctg ggtgaatata caggccaaga ccacaggcta tgacacgcac 240
 tgctacatct tgaacctggc cattgccgac ctgtgggttg tcctcaccat cccagtctgg 300
 gtggtcagtc tcgtgcagca caaccagtgg cccatgggag agctcacgtg caaagtcaca 360
 cacctcatct tctccatcaa cctcttcggc agcattttct tcctcacgtg catgagcgtg 420
 gaccgctacc tctccatcac ctacttcacc aacaccccca gcagcaggaa gaagatggta 480
 cgccgtgtcg tctgcatcct ggtgtggctg ctggccttct gcgtgtctct gcctgacacc 540
 tactacctga agaccgtcac gtctgcgtcc aacaatgaga cctactgccg gtccttctac 600
 cccgagcaca gcatcaagga gtggctgatc ggcattggagc tggctctccgt tgtcttgggc 660
 tttgccgttc ccttctccat tctcgtgtc ttctacttcc tgctggccag agccatctcg 720
 gcgtccagtg accaggagaa gcacagcagc cggaagatca tcttctccta cgtggtggtc 780
 ttcttctgtc gctggctgcc ctaccacgtg gcggtgctgc tggacatctt ctccatcctg 840
 cactacatcc ctttcaactg ccggctggag cagccctct tcacggcctt gcatgtcaca 900
 cagtgcctgt cgctggtgca ctgctgcgtc aaccctgtcc tctacagctt catcaatcgc 960
 aactacaggt acgagctgat gaaggccttc atcttcaagt actcggccaa aacagggctc 1020
 accaagctca tcgatgcctc cagagtctca gagacggagt actctgcctt ggagcagagc 1080
 10 accaaatga 1089

15 <210> 8
 <211> 362
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8

Met Asp Leu His Leu Phe Asp Tyr Ser Glu Pro Gly Asn Phe Ser Asp
 1 5 10 15

20

ES 2 681 593 T3

Ile Ser Trp Pro Cys Asn Ser Ser Asp Cys Ile Val Val Asp Thr Val
20 25 30

Met Cys Pro Asn Met Pro Asn Lys Ser Val Leu Leu Tyr Thr Leu Ser
35 40 45

Phe Ile Tyr Ile Phe Ile Phe Val Ile Gly Met Ile Ala Asn Ser Val
50 55 60

Val Val Trp Val Asn Ile Gln Ala Lys Thr Thr Gly Tyr Asp Thr His
65 70 75 80

Cys Tyr Ile Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Leu Trp Val Val Leu Thr
85 90 95

Ile Pro Val Trp Val Val Ser Leu Val Gln His Asn Gln Trp Pro Met
100 105 110

Gly Glu Leu Thr Cys Lys Val Thr His Leu Ile Phe Ser Ile Asn Leu
115 120 125

Phe Gly Ser Ile Phe Phe Leu Thr Cys Met Ser Val Asp Arg Tyr Leu
130 135 140

Ser Ile Thr Tyr Phe Thr Asn Thr Pro Ser Ser Arg Lys Lys Met Val
145 150 155 160

Arg Arg Val Val Cys Ile Leu Val Trp Leu Leu Ala Phe Cys Val Ser
165 170 175

Leu Pro Asp Thr Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Thr Ser Ala Ser Asn Asn
180 185 190

Glu Thr Tyr Cys Arg Ser Phe Tyr Pro Glu His Ser Ile Lys Glu Trp
195 200 205

Leu Ile Gly Met Glu Leu Val Ser Val Val Leu Gly Phe Ala Val Pro
210 215 220

Phe Ser Ile Ile Ala Val Phe Tyr Phe Leu Leu Ala Arg Ala Ile Ser
225 230 235 240

Ala Ser Ser Asp Gln Glu Lys His Ser Ser Arg Lys Ile Ile Phe Ser
245 250 255

Tyr Val Val Val Phe Leu Val Cys Trp Leu Pro Tyr His Val Ala Val

ES 2 681 593 T3

	260		265		270										
Leu	Leu	Asp	Ile	Phe	Ser	Ile	Leu	His	Tyr	Ile	Pro	Phe	Thr	Cys	Arg
		275					280					285			
Leu	Glu	His	Ala	Leu	Phe	Thr	Ala	Leu	His	Val	Thr	Gln	Cys	Leu	Ser
	290					295					300				
Leu	Val	His	Cys	Cys	Val	Asn	Pro	Val	Leu	Tyr	Ser	Phe	Ile	Asn	Arg
305					310					315					320
Asn	Tyr	Arg	Tyr	Glu	Leu	Met	Lys	Ala	Phe	Ile	Phe	Lys	Tyr	Ser	Ala
				325					330						335
Lys	Thr	Gly	Leu	Thr	Lys	Leu	Ile	Asp	Ala	Ser	Arg	Val	Ser	Glu	Thr
			340					345					350		
Glu	Tyr	Ser	Ala	Leu	Glu	Gln	Ser	Thr	Lys						
		355					360								

<210> 9
 <211> 1089
 <212> **ADN**
 <213> Homo sapiens

5

<400> 9

ES 2 681 593 T3

atggatctgc atctcttoga ctactcagag ccagggaact tctcggacat cagctggccg	60
tgcaacagca gcgactgcat cgtggtggac acggtgatgt gtcccaacat gcccaacaaa	120
agcgtcctgc tctacacgct ctcttcatt tacatthtca tcttcgcat cggcatgatt	180
gccaaactccg tgggtggtctg ggtgaatata caggccaaga ccacaggcta tgacacgcac	240
tgctacatct tgaacctggc cattgccgac ctgtgggttg tcctcacat cccagtctgg	300
gtggtcagtc tcgtgcagca caaccagtgg cccatgggag agctcacgtg caaagtcaca	360
cacctatct tctccatcaa cctcttcagc agcathttct tcctcacgtg catgagcgtg	420
gaccgctacc tctccatcac ctacttcacc aacacccccca gcagcaggaa gaagatggtg	480
cgccgtgtcg tctgcatcct ggtgtggctg ctggccttct gcgtgtctct gcctgacacc	540
tactacctga agaccgtcac gtctgcgtcc aacaatgaga cctactgccg gtccttctac	600
cccgagcaca gcatcaagga gtggctgatc ggcattggagc tggctctccgt tgtcttgggc	660
tttgccgttc ccttctccat tatcgtgtc ttctacttcc tgcctggccag agccatctcg	720
gcgtccagtg accaggagaa gcacagcagc cggaagatca tcttctccta cgtggtggtc	780
ttccttgtct gctggttgcc ctaccacgtg gcggtgctgc tggacatctt ctccatcctg	840
cactacatcc ctttcacctg ccggctggag cacgccctct tcacggccct gcatgtcaca	900
cagtgcctgt cgctggtgca ctgctgcgtc aaccctgtcc tctacagctt catcaatcgc	960
aactacaggt acgagctgat gaaggccttc atcttcaagt actcggccaa aacagggctc	1020
accaagctca tcgatgcctc cagagtctca gagacggagt actccgcctt ggagcagagc	1080
accaaata	1089

<210> 10
 <211> 362
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10

5

ES 2 681 593 T3

Met Asp Leu His Leu Phe Asp Tyr Ser Glu Pro Gly Asn Phe Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Ser Trp Pro Cys Asn Ser Ser Asp Cys Ile Val Val Asp Thr Val
 20 25 30

Met Cys Pro Asn Met Pro Asn Lys Ser Val Leu Leu Tyr Thr Leu Ser
 35 40 45

Phe Ile Tyr Ile Phe Ile Phe Val Ile Gly Met Ile Ala Asn Ser Val
 50 55 60

Val Val Trp Val Asn Ile Gln Ala Lys Thr Thr Gly Tyr Asp Thr His
 65 70 75 80

Cys Tyr Ile Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Leu Trp Val Val Leu Thr
 85 90 95

Ile Pro Val Trp Val Val Ser Leu Val Gln His Asn Gln Trp Pro Met
 100 105 110

Gly Glu Leu Thr Cys Lys Val Thr His Leu Ile Phe Ser Ile Asn Leu
 115 120 125

Phe Ser Ser Ile Phe Phe Leu Thr Cys Met Ser Val Asp Arg Tyr Leu
 130 135 140

Ser Ile Thr Tyr Phe Thr Asn Thr Pro Ser Ser Arg Lys Lys Met Val
 145 150 155 160

Arg Arg Val Val Cys Ile Leu Val Trp Leu Leu Ala Phe Cys Val Ser
 165 170 175

Leu Pro Asp Thr Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Thr Ser Ala Ser Asn Asn
 180 185 190

ES 2 681 593 T3

Glu Thr Tyr Cys Arg Ser Phe Tyr Pro Glu His Ser Ile Lys Glu Trp
 195 200 205

Leu Ile Gly Met Glu Leu Val Ser Val Val Leu Gly Phe Ala Val Pro
 210 215 220

Phe Ser Ile Ile Ala Val Phe Tyr Phe Leu Leu Ala Arg Ala Ile Ser
 225 230 235 240

Ala Ser Ser Asp Gln Glu Lys His Ser Ser Arg Lys Ile Ile Phe Ser
 245 250 255

Tyr Val Val Val Phe Leu Val Cys Trp Leu Pro Tyr His Val Ala Val
 260 265 270

Leu Leu Asp Ile Phe Ser Ile Leu His Tyr Ile Pro Phe Thr Cys Arg
 275 280 285

Leu Glu His Ala Leu Phe Thr Ala Leu His Val Thr Gln Cys Leu Ser
 290 295 300

Leu Val His Cys Cys Val Asn Pro Val Leu Tyr Ser Phe Ile Asn Arg
 305 310 315 320

Asn Tyr Arg Tyr Glu Leu Met Lys Ala Phe Ile Phe Lys Tyr Ser Ala
 325 330 335

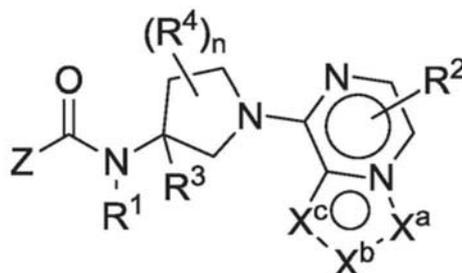
Lys Thr Gly Leu Thr Lys Leu Ile Asp Ala Ser Arg Val Ser Glu Thr
 340 345 350

Glu Tyr Ser Ala Leu Glu Gln Ser Thr Lys
 355 360

- 5 <210> 11
- <211> 35
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> cebador hRDC1F
- <400> 11
- gaatgcgcc gctatggatc tgcatctott cgact 35
- 15 <210> 12
- <211> 34
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
- <223> cebador hRDC1R
- <400> 12
- gaatgcgcc gctcattgg tgctctgctc caag 34

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, N-óxido, versión isotópicamente enriquecida o enantioméricamente enriquecida y un rotámero del mismo en la que cada uno de los vértices del anillo X^a, X^b y X^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, NH, N(R²), CH y C(R²);

el subíndice n es 0, 1 o 2;

Z se selecciona del grupo que consiste en

(i) arilo y heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado, en donde el grupo heteroarilo tiene de 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S; y donde dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes R⁵;

(ii) anillo monocíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros seleccionado del grupo que consiste en cicloalcano, y heterocicloalcano, en donde los anillos de heterocicloalcano tienen de 1-3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de N, O y S; y donde cada uno de dichos anillos Z monocíclicos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes R⁵;

R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈, en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con halógeno, -NR^aR^b, -OR^a, -CO₂R^a, y -CONR^aR^b;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -X-CO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b y -X-CONR^aR^b;

R³ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -CO₂R^a, -X-CO₂R^a, -CONR^aR^b y -X-CONR^aR^b;

cada R⁴, cuando está presente, es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -X-CO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b y -X-CONR^aR^b;

cada R⁵ es un miembro independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CN, -X-CN, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, espirocicloalquilo C₃₋₅, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -OR^a, -CO₂R^a, -X-CO₂R^a, -NR^aR^b, -CONR^aR^b, -X-CONR^aR^b, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalcano de 3, 4, 5 o 6 miembros heterocíclico en donde los heteroátomos presentes como vértices del anillo de los anillos de heteroarilo y heterocíclicos se seleccionan de N, O y S, y en donde las porciones arilo, heteroarilo y heterocíclicas de R⁵ están opcionalmente sustituidas adicionalmente con 1-3 R^a,

cada R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilalquilo C₃₋₆, amino, alquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, carboxamida, carboxi alquil C₁₋₄ éster, ácido carboxílico, y -SO₂- alquilo C₁₋₈;

cada X es un grupo de unión a alqueno C₁₋₄ o un grupo de unión que tiene la fórmula -(CH₂)_mO(CH₂)_p-, en la que los subíndices m y p son números enteros de 0 a 5, y m + p es de 0 a 6, en la que cualquiera de las porciones metileno de X está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos metilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado, que tiene 1-3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de N, O y S; y en donde dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R⁵;

opcionalmente en donde n es 0;

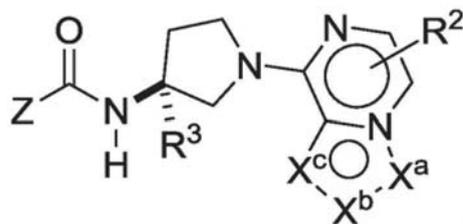
opcionalmente en donde R¹ es H.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es heteroarilo monocíclico o bicíclico condensado seleccionado del grupo que consiste en imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, oxadiazol, pirimidina, pirazina, piridazina, y quinazolina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes R⁵.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en H, CH₂OH y C(O)NH₂.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura:

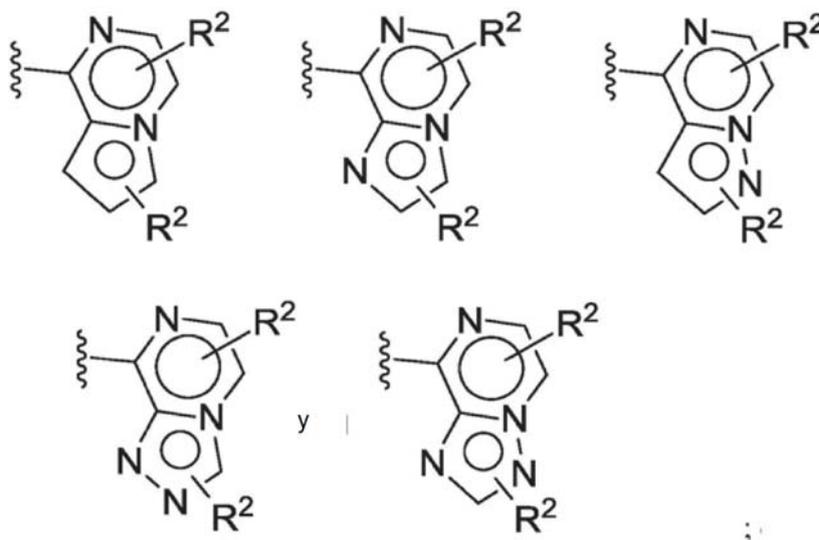


5

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que

(i) la porción bicíclica que tiene X^a, X^b y X^c como los vértices del anillo se selecciona del grupo que consiste en:

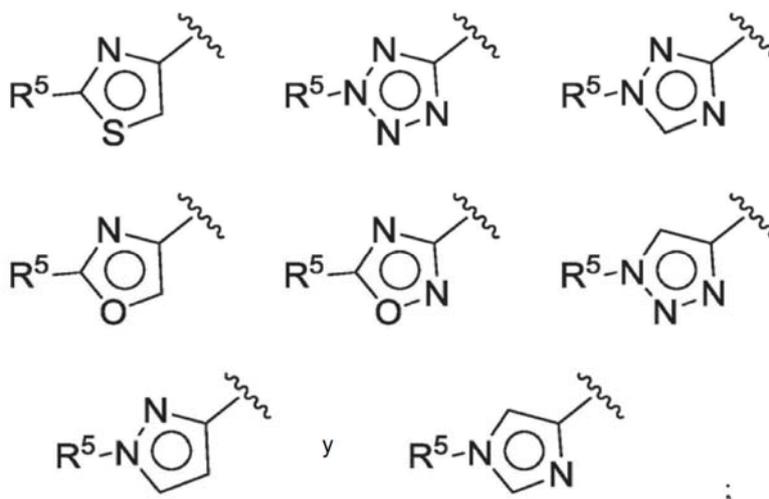
10



o

15

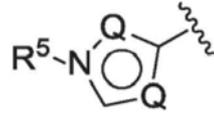
(ii) en donde Z es un grupo heteroarilo de 5 miembros sustituido con un grupo R⁵ seleccionado de un anillo de arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, y opcionalmente con hasta dos grupos adicionales R⁵ que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y CH₂CN; opcionalmente en donde Z se selecciona del grupo que consiste en:



20

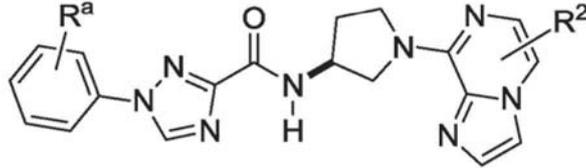
o

(iii) en donde Z tiene la fórmula:



5 en la que cada Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, CH, y C(R⁵).

8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

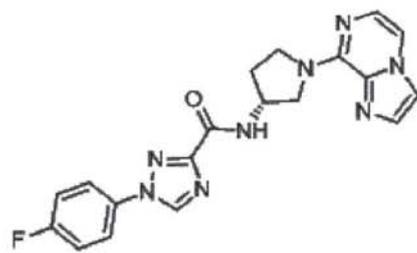
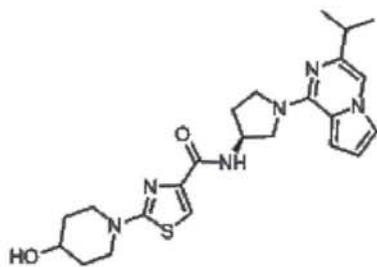
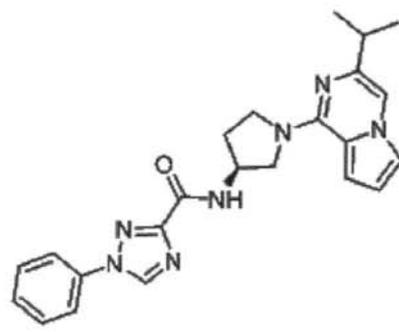
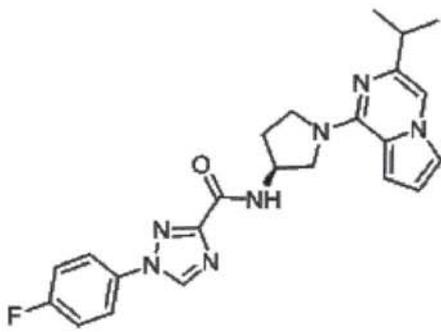
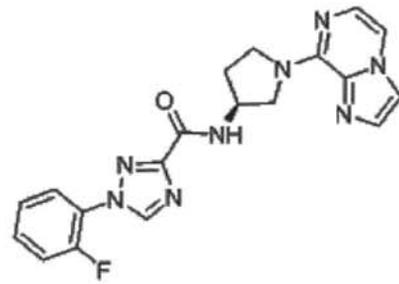
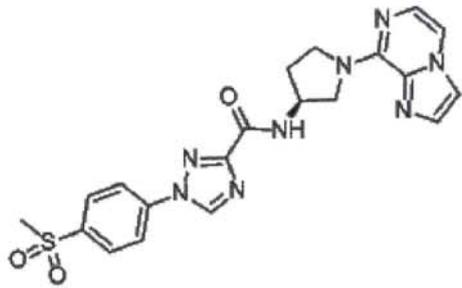
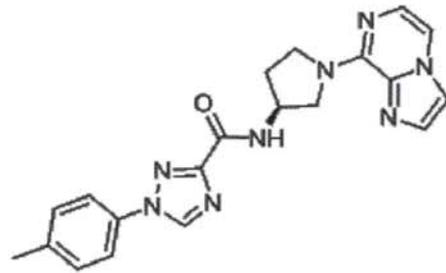
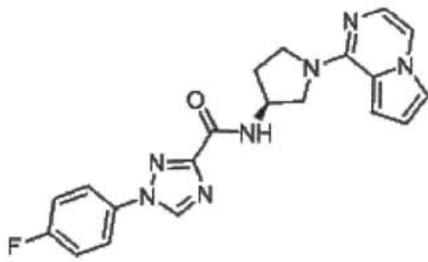
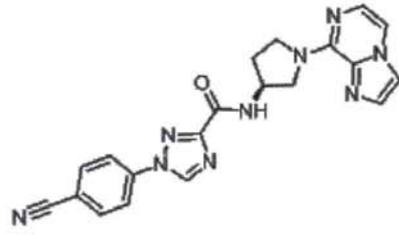
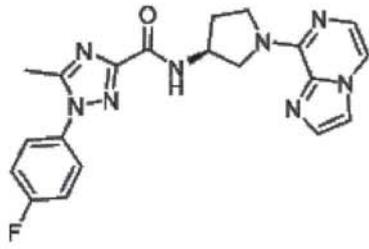


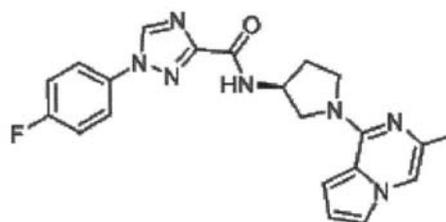
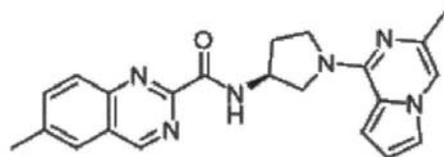
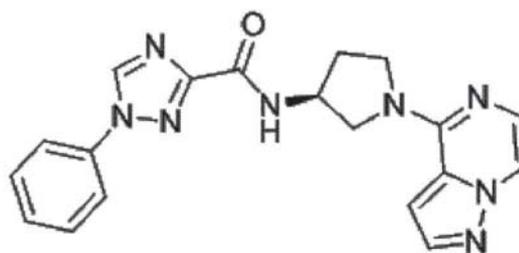
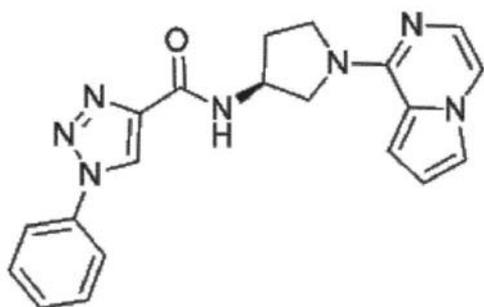
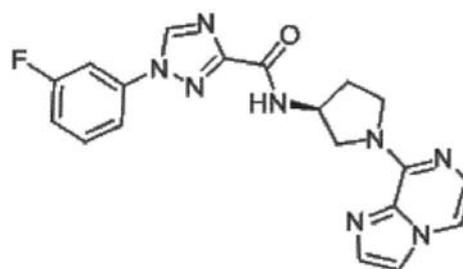
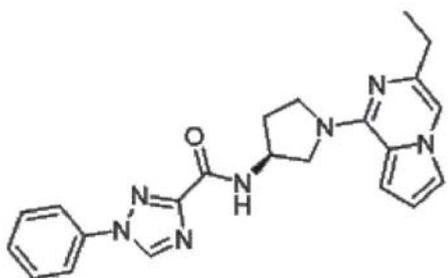
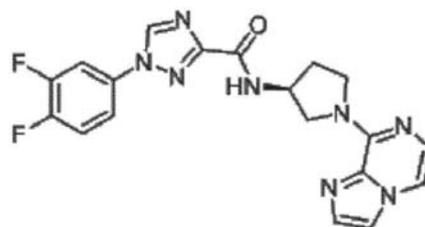
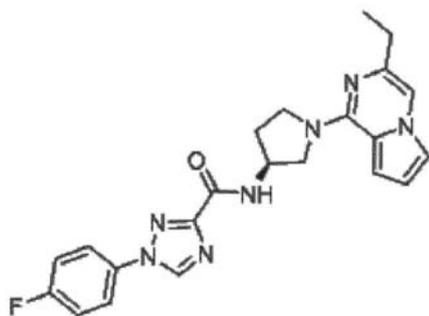
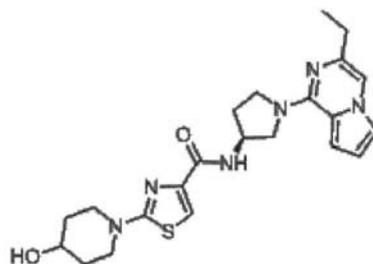
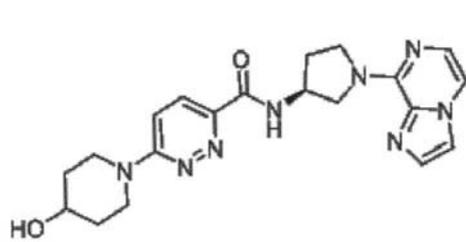
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

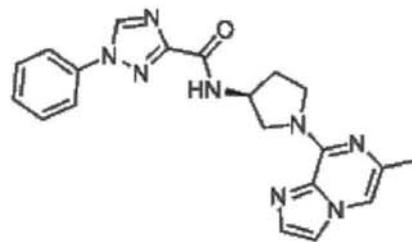
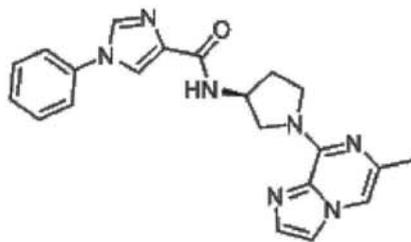
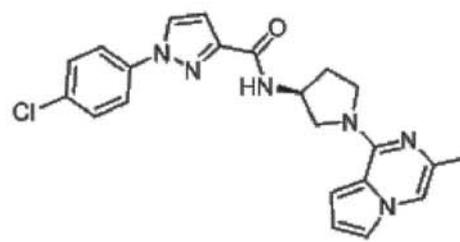
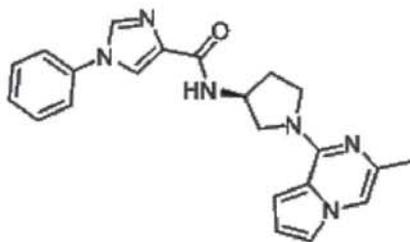
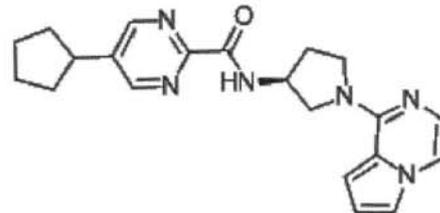
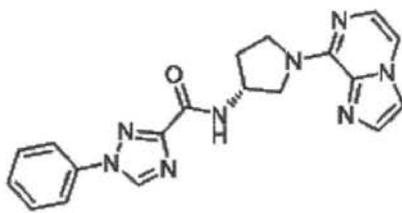
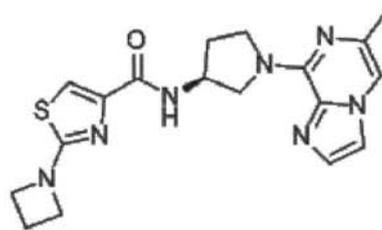
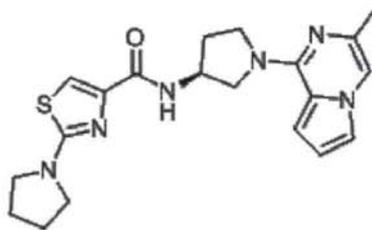
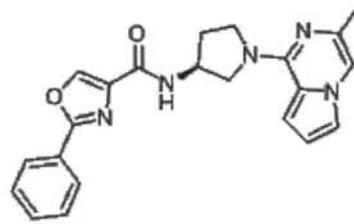
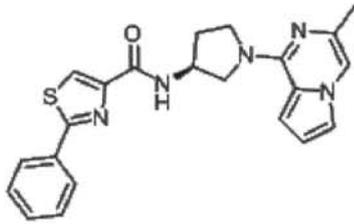
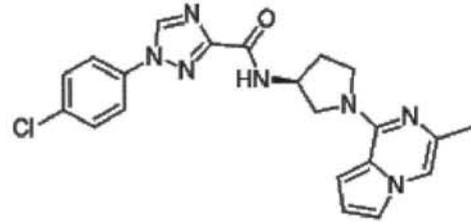
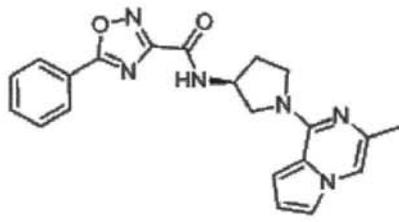
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que

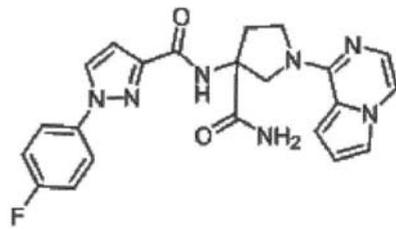
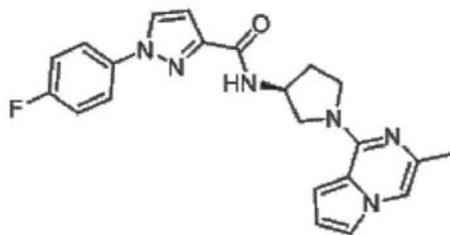
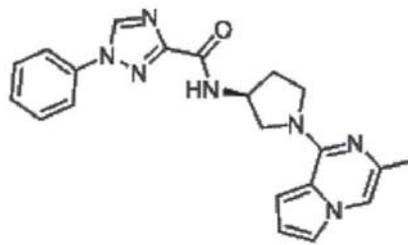
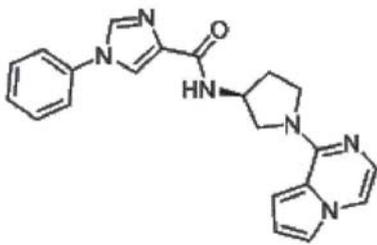
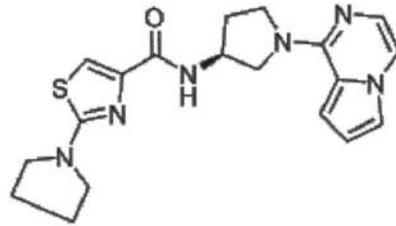
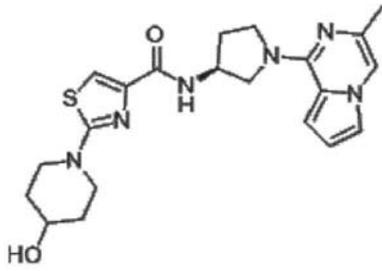
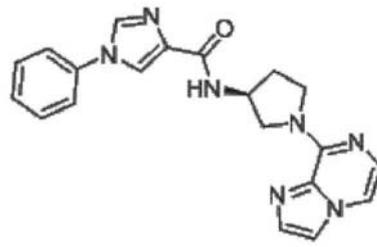
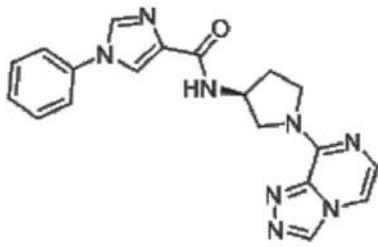
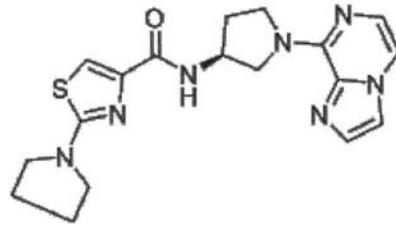
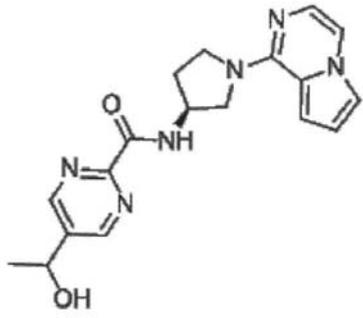
- 15 (i) R^a se selecciona del grupo que consiste en el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈ y -SO₂-alquilo C₁₋₈; o
- (ii) R² se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄; o
- (iii) R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈ y -SO₂-alquilo C₁₋₈; y R² se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄.

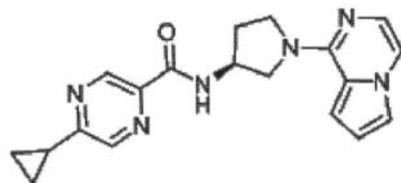
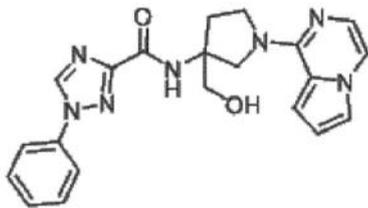
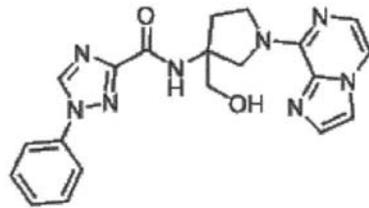
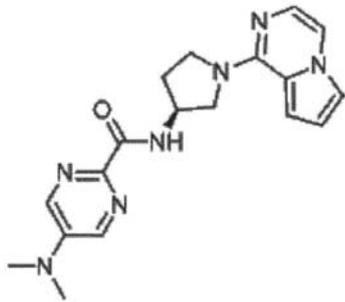
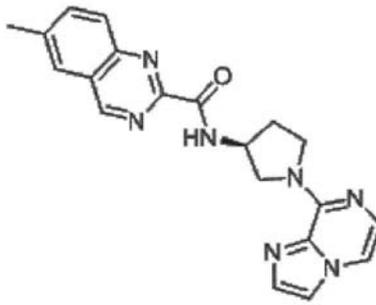
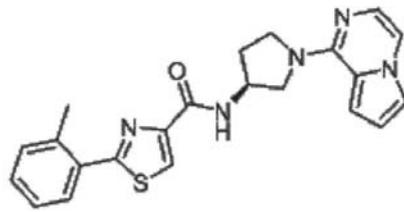
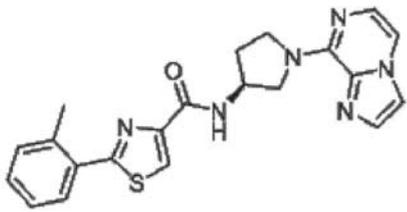
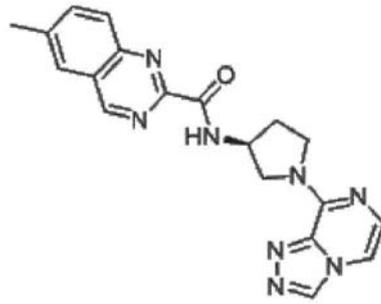
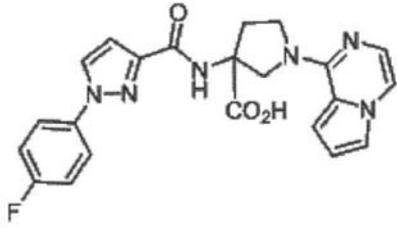
20 10. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

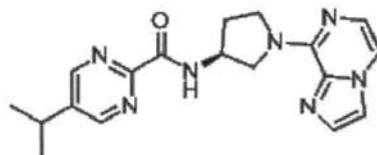
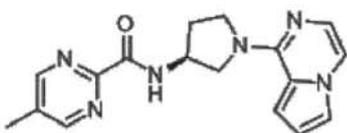
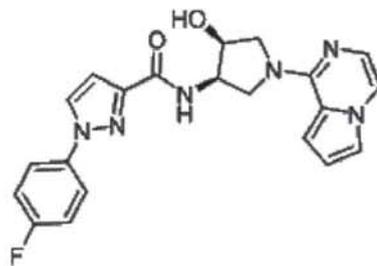
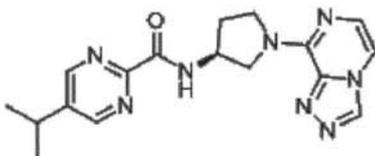
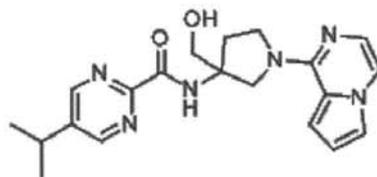
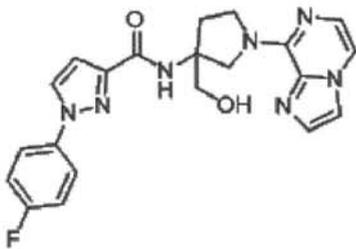
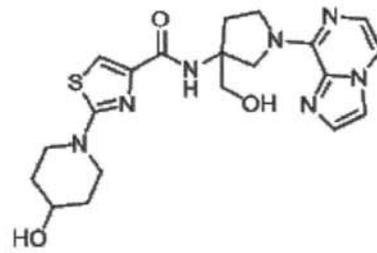
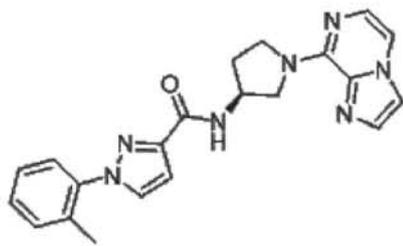
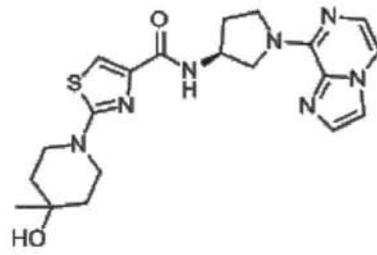
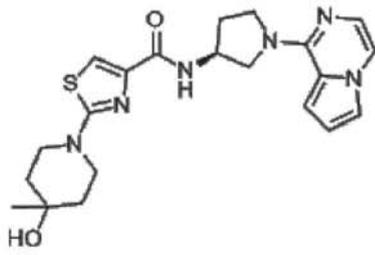
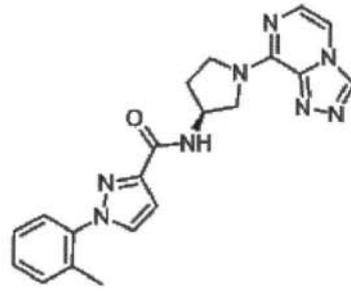
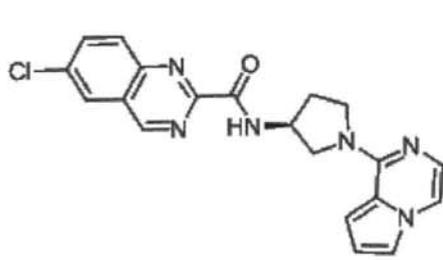


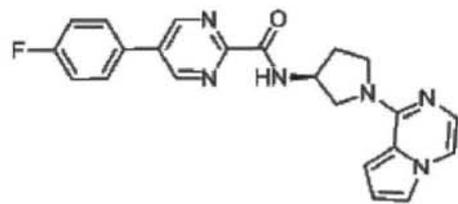
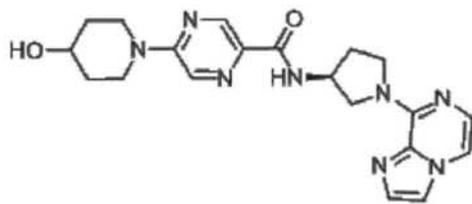
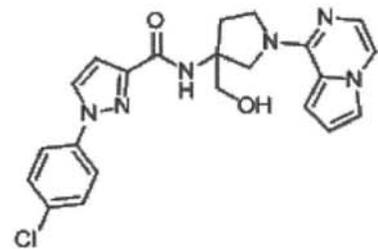
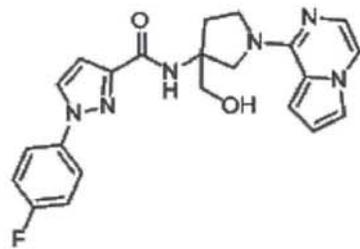
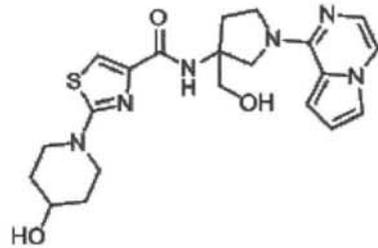
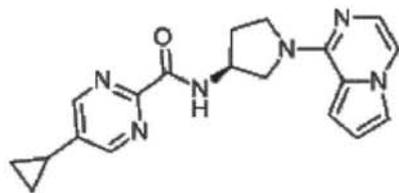
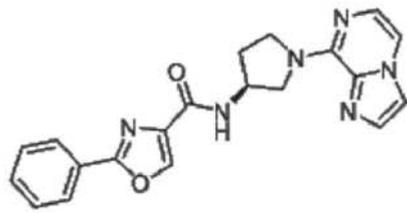
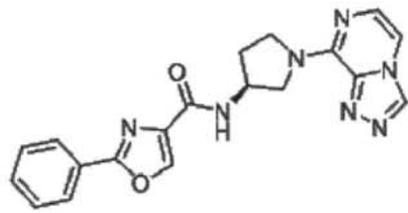
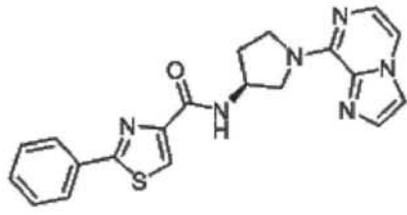
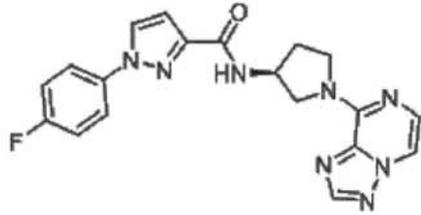
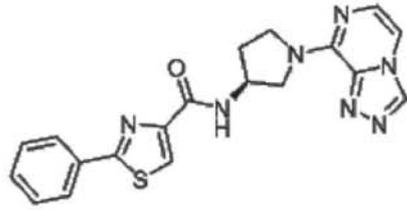
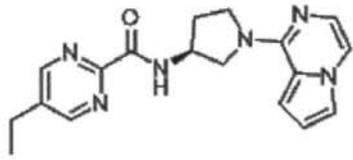


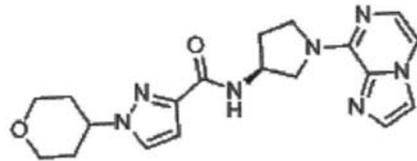
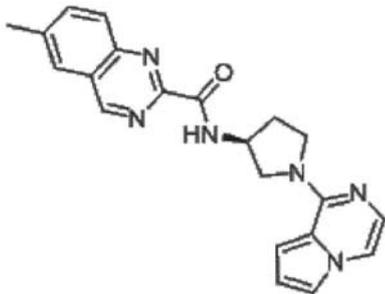
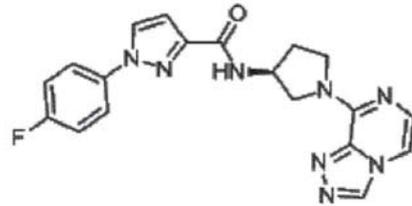
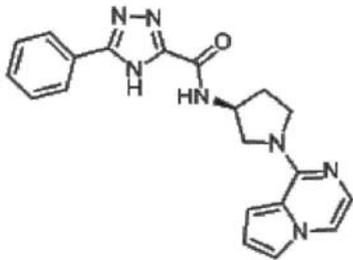
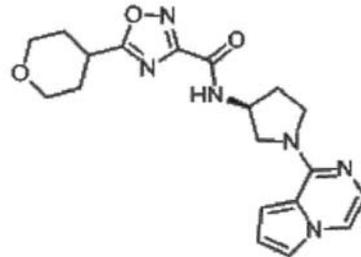
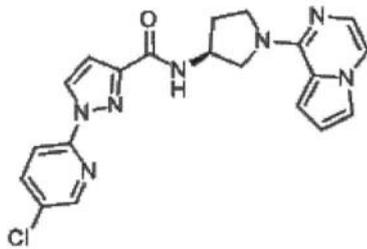
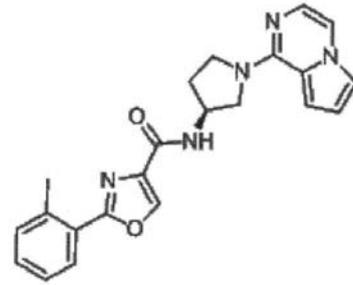
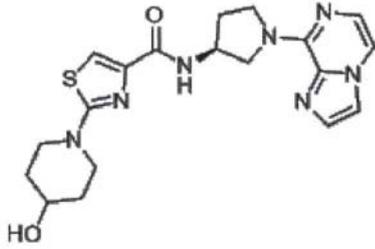
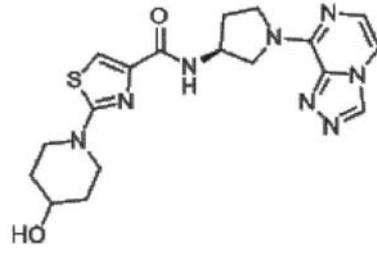
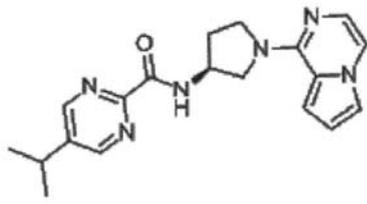


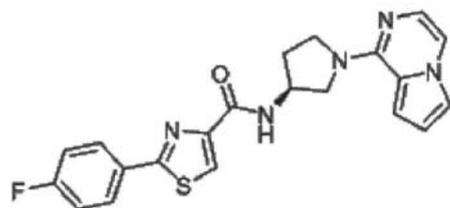
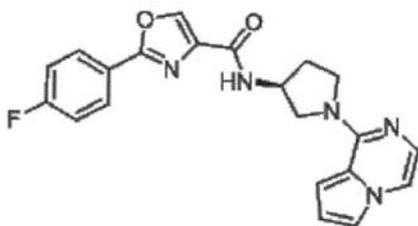
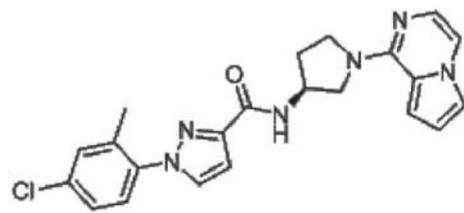
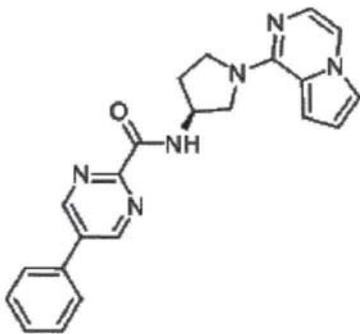
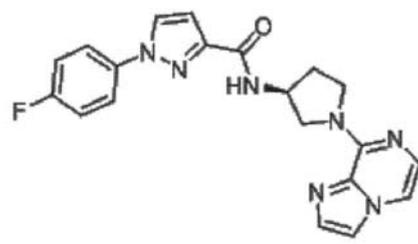
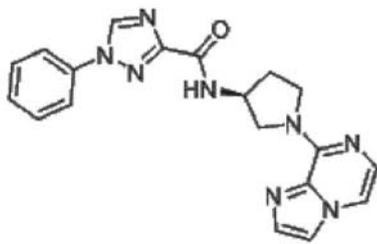
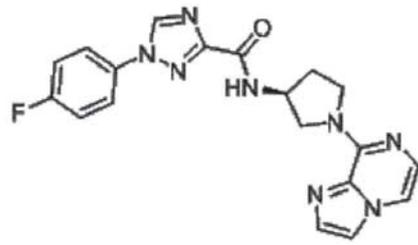
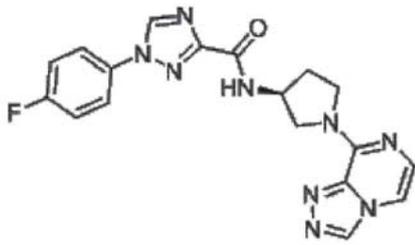
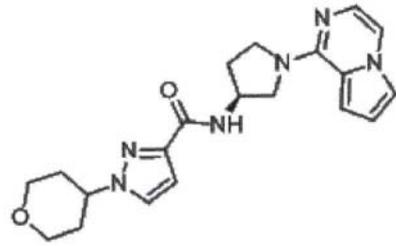
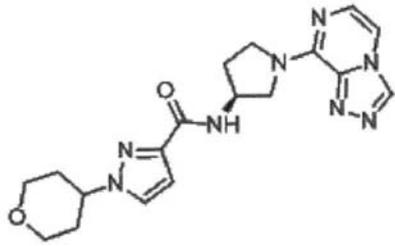


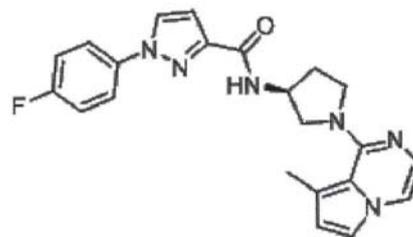
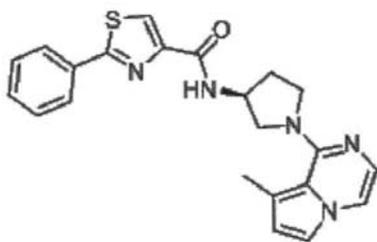
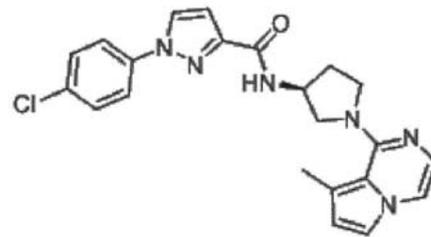
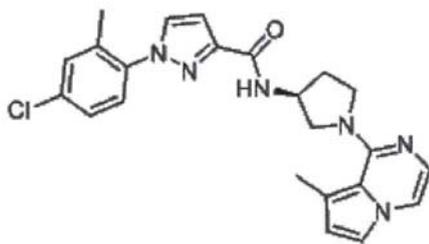
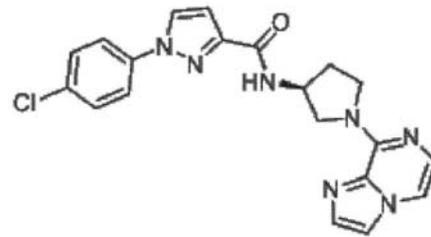
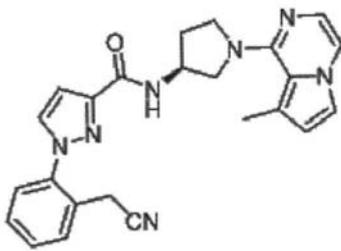
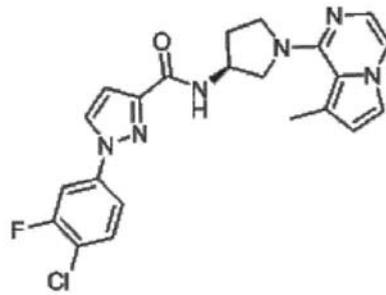
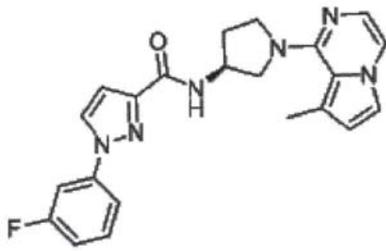
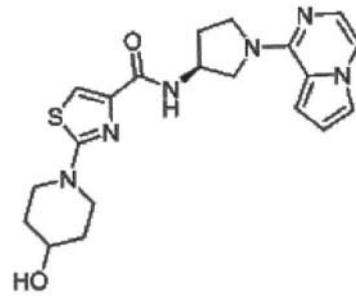
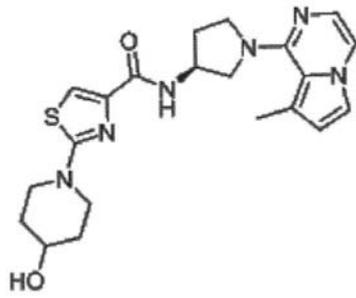


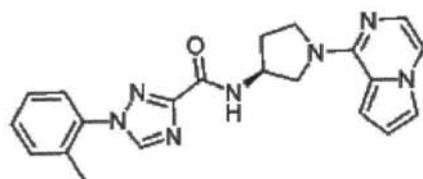
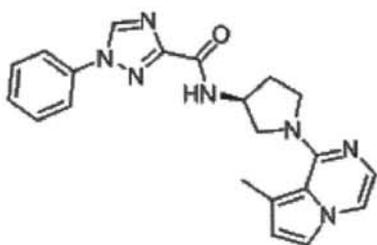
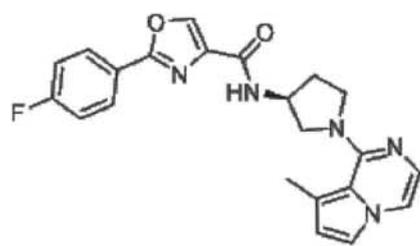
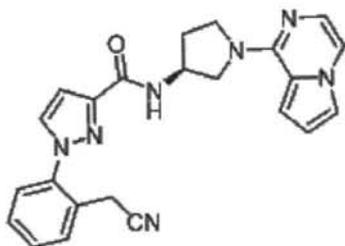
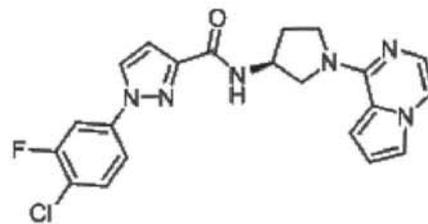
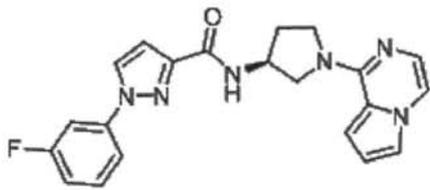
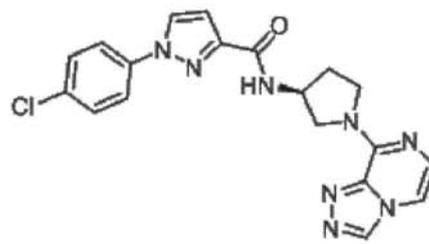
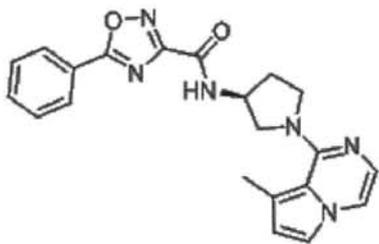
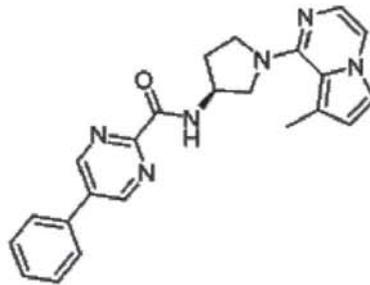
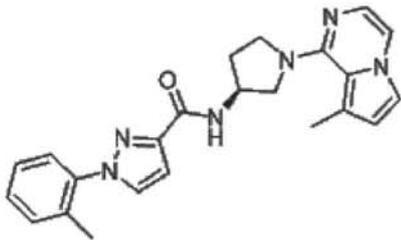
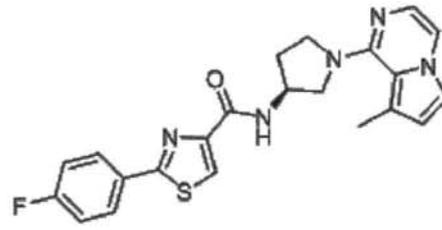
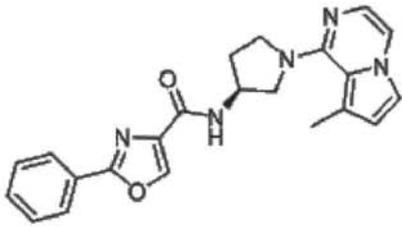


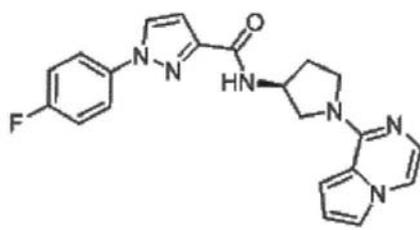
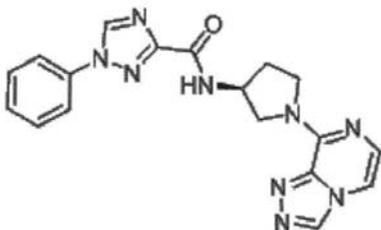
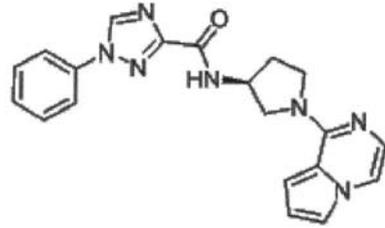
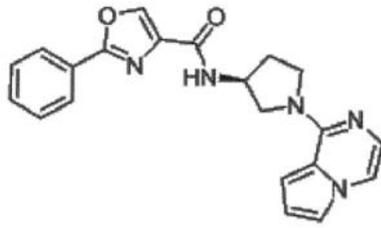
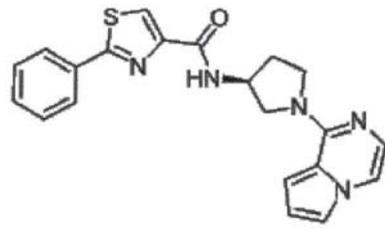
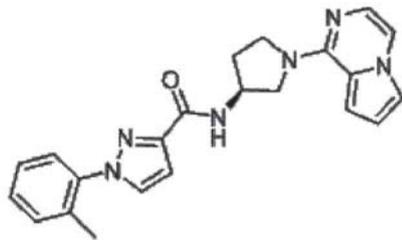
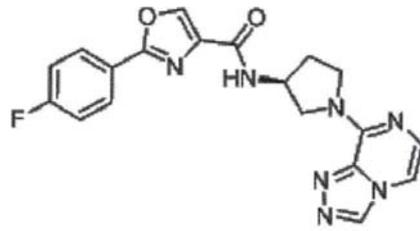
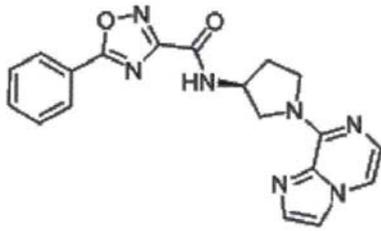
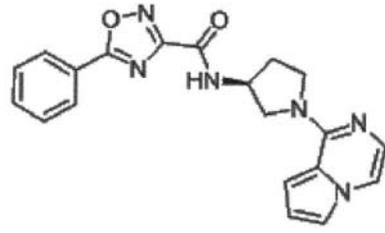
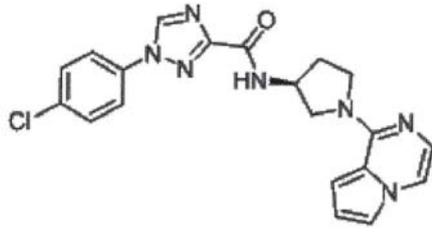




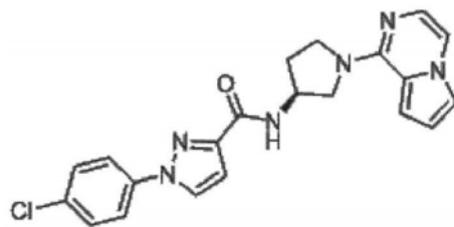






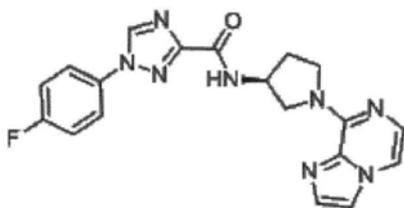


y



5

11. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 13. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, durante un periodo de tiempo suficiente para tratar dicha enfermedad o trastorno.
- 15 14. El compuesto para el uso de la reivindicación 13, en el que dicha enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en cáncer, inflamación y trastornos neurales o de células progenitoras/madre.
- 15 15. El compuesto para el uso de la reivindicación 14, en el que dicho cáncer es cáncer de cabeza y cuello.
16. El compuesto para el uso de la reivindicación 14, en el que dicho cáncer es glioblastoma.
- 20 17. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un método para la formación de imágenes de un tumor, órgano o tejido, comprendiendo dicho método:
- 25 (a) administrar a un sujeto que necesita dicha formación de imágenes, una forma radiomarcada o detectable de dicho compuesto; y
(b) detectar dicho compuesto para determinar dónde está concentrado dicho compuesto en el sujeto.
18. Un método para detectar niveles elevados de CXCR7 en una muestra, comprendiendo dicho método:
- 30 (a) poner en contacto una muestra sospechosa de tener niveles elevados de CXCR7 con una forma radiomarcada o detectable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10;
(b) determinar un nivel de compuesto que se une a CXCR7 presente en dicha muestra para determinar el nivel de CXCR7 presentes en la muestra; y
(c) comparar el nivel determinado en la etapa (b) con una muestra de control para determinar si están presentes en la muestra niveles elevados de CXCR7;
- 35 siempre que el método no sea un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia o un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal.