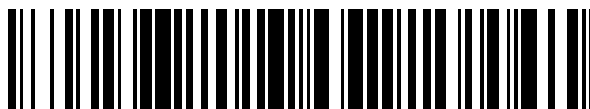


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 928**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2012** **PCT/EP2012/054415**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012** **WO12123470**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2012** **E 12709607 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016** **EP 2686319**

54 Título: **Imidazopirazinas**

30 Prioridad:

17.03.2011 US 201161453601 P

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

24.11.2016

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

LUK, KIN-CHUN THOMAS y
SOTH, MICHAEL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 590 928 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).

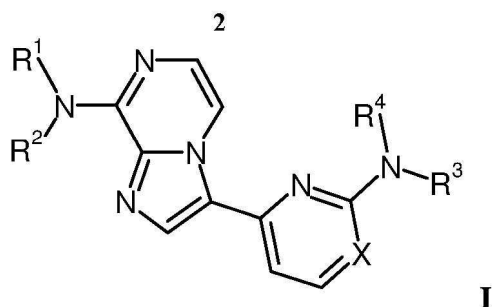
DESCRIPCIÓN

Imidazopirazinas

5 La presente invención se refiere a imidazo[1,2-a]pirazinas que actúan como inhibidores de tirosina 3 similar a Fms (FLT3) y que resultan útiles en la mejora, tratamiento o control del cáncer, concretamente la leucemia mieloide aguda (LMA).

10 Las quinasas se conocen como importantes enzimas celulares que regulan las funciones celulares, tales como la regulación de la división y proliferación celulares. Documento nº WO 2008/047307. La tirosina 3 similar a Fms (FLT3) es una receptor tirosina quinasa (RTK) que se informa que se encuentra mutada en 25% a 30% de los casos de leucemia mieloide aguda (LMA). Ver Miguel Sanz *et al.*, "FLT3 inhibition as a targeted therapy for acute myeloid leukemia", *Current Opinion Oncol.* 21:594-600, 2009. Concretamente, se informa de que una mutación en la duplicación en tándem interna (DTI) del gen tirosina 3 similar a fms (FLT3) es el segundo cambio genético más común asociado a la LMA citogenéticamente normal. Dicha mutación se indica que es un importante factor predictivo para dicha clase de pacientes ya que las mutaciones de la DTI se asocian a un mal pronóstico de la enfermedad. Sanz *Id.* De esta manera, FLT3 es una diana molecular reconocida para el desarrollo de nuevas terapias para la LMA. Sanz *id* 596; Qi Chao *et al.*, "Identification of ... (AC220), a Uniquely Potent, Selective and Efficacious FMS-Like Tyrosine Kinase-3 (FLT3) Inhibitor", *J. Med. Chem.* 52:7808-7816, 2009. En la actualidad se están investigando varios inhibidores selectivos de FLT3 como tratamientos para la LMA (incluyendo el tandutinib y AC220), y el sunitinib, un inhibidor de quinasa multidiana (incluyendo FLT3), ya ha sido autorizado comercialmente. Ver Chao *et al.*, *id*; Sanz *et al.*, *supra*. Se comentan otros inhibidores de FLT3 actualmente en desarrollo en Sanz, *id*, y en Thomas Fischer *et al.*, *J. Clinical Oncol.* 28:4339-4345, 2010. Los documentos nº WO 2009/140128 y nº WO 2008/021781 dan a conocer compuestos estructuralmente diferentes como inhibidores de FLT3.

25 Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I:
JB, 09/01/2012



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X, R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se define posteriormente.

35 La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento, alivio o control del cáncer, incluyendo específicamente la LMA, que comprende administrar en un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones

45 Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos y expresiones siguientes presentan las definiciones siguientes.

Los términos "alquilo C₁₋₆" o "alquilo C₁₋₄" se refieren a grupos hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que presentan entren 1 y 6, o entre 1 y 4, átomos de carbono, respectivamente. Entre los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

50 La expresión "alcoxi, alcoxilo o alcoxi inferior" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriormente indicados que se encuentra unido al resto de la molécula por un átomo de oxígeno (RO-). Entre los grupos de alcoxi típicos se incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. Se encuentran incluidos adicionalmente en el sentido de alcoxi, múltiples cadenas laterales alcoxi, por ejemplo etoxi-etoxi, metoxi-etoxi, metoxi-etoxi-etoxi y similares, y cadenas laterales de alcoxi sustituido, por ejemplo dimetilamino-etoxi, dietilamino-etoxi, dimetoxi-fosforil-metoxi y

similares.

El término "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo carboxílico aromático, monocíclico o bicíclico, monovalente, sustituido o no sustituido, preferentemente un sistema de anillos aromáticos de 6 a 10 elementos. Entre los grupos arilo preferentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fenilo, naftilo, tolilo y xililo.

El término "cicloalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un sistema monocíclico o policíclico estable sustituido o no sustituido que consiste de átomos de carbono únicamente, siendo saturados la totalidad de los anillos. Entre los ejemplos de cicloalquilos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, bicicloalquilos, incluyendo biciclooctanos, tales como [2.2.2]biciclooctano o [3.3.0]biciclooctano, biciclonoananos, tales como [4.3.0]biciclonoanano, y biciclodecanos, tales como [4.4.0]biciclodecano (decalina) o compuestos spiro.

El término "halógeno" se refiere a Cl, F y Br.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos aromático sustituidos o no sustituidos que contiene hasta dos anillos.

Entre los grupos heteroarilo preferentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tienilo (o tiofenilo), furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazoilo, triazolilo y tetrazolilo.

En el caso de un heteroarilo que es bicíclico, debe entenderse que un anillo puede ser arilo, mientras que el otro es heteroarilo y ambos pueden encontrarse independientemente sustituidos o no sustituidos.

El término "heteroátomo" se refiere a un átomo seleccionado de entre N, O y S.

"Heterociclo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un hidrocarburo no aromático, mono- o bi-cíclico, de 5 a 10 elementos, sustituido o no sustituido, en el que 1 a 3 átomos de carbono han sido sustituidos por un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Entre los ejemplos se incluyen tetrahidropirano, pirrolidinilo, incluyendo pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo y pirrolidín-3-ilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, incluyendo morfolín-4-ilo y similares, que a su vez pueden sustituirse.

En el caso de un heterociclo que es bicíclico, debe entenderse que un anillo puede ser un heterociclo, mientras que el otro es cicloalquilo y uno cualquiera o ambos pueden encontrarse independientemente sustituidos. Un ejemplo de dicho heterociclo bicíclico es 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano.

Hidroxi o hidroxil es un prefijo que indica la presencia de un grupo -OH monovalente.

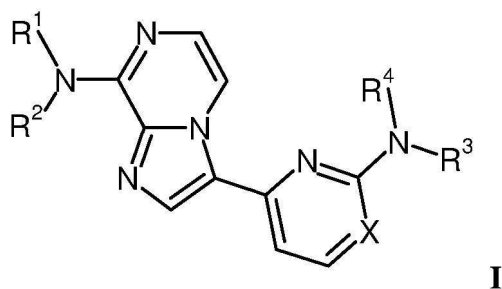
El término "IC₅₀" se refiere a la concentración de un compuesto particular requerida para inhibir 50% de una actividad medida específica. IC₅₀ puede medirse, entre otros, tal como se describe posteriormente, en los Ejemplos 92 y 93.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como portador, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable, se refiere a que resulta farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto en el que se administra el compuesto particular.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido convencionales o sales de adición de base que conservan la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y se forman a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos no tóxicos adecuados. Entre las sales de adición de ácido de muestra se incluyen aquellos derivados de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellos derivados de ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético y similares. Entre las sales de adición de base de muestra se incluyen aquellas derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) para formar una sal es una técnica bien conocida por los químicos farmacéuticos para obtener mejores estabilidad física y química, higroscopicidad y solubilidad de los compuestos. Ver, por ejemplo, Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, páginas 456-457, 1995.

El término "sustituido", tal como en alquilo sustituido, se refiere a que la sustitución puede producirse en una o más posiciones y, a menos que se indique lo contrario, que los sustituyentes en cada sitio de sustitución se seleccionan independientemente de entre las opciones especificadas. La expresión "sustituido opcionalmente" se refiere al hecho de que uno o más átomos de hidrógeno de un grupo químico (con uno o más átomos de hidrógeno) puede sustituirse, aunque no necesariamente, con otro sustituyente.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que:

X se selecciona de entre CH o N,

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de:

(a) H,

(b) alquilo C₁₋₄,

(c) alquilo C₁₋₄ sustituido con hasta 3 grupos seleccionados de entre cicloalquilo, heterociclo, OR⁵, NR⁵R⁶, SO₂R⁷ o CN,

(d) heterociclo,

(e) heterociclo sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre alquilo C₁₋₄, OR⁸, NR⁸R⁹ o CN,

(f) cicloalquilo y

(g) cicloalquilo sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre alquilo C₁₋₄, OR⁸, NR⁸R⁹ o CN, o

alternativamente, NR¹R² conjuntamente puede ser un heterociclo que opcionalmente puede sustituirse con alquilo C₁₋₄,

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste de:

(a) alquilo C₁₋₆,

(b) alquilo C₁₋₆ sustituido con hasta 3 grupos seleccionados de entre:

arilo,

arilo sustituido con Cl, F, CH₃ o CF₃,

heteroarilo,

cicloalquilo,

heterociclo,

OH,

OCH₃,

NR⁸R⁹, y

CN,

(c) arilo,

(d) arilo sustituido con Cl, F, alquilo C₁₋₄ o CF₃,

(e) heteroarilo,

(f) cicloalquilo sustituido opcionalmente con OR⁵, y

(g) heterociclo,

R⁴, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de:

(a) H, y

(b) alquilo C₁₋₄, o

alternativamente, NR³R⁴ conjuntamente puede ser un heterociclo que opcionalmente puede sustituirse con alquilo C₁₋₄,

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de:

(a) H, y

(b) alquilo C₁₋₄, y

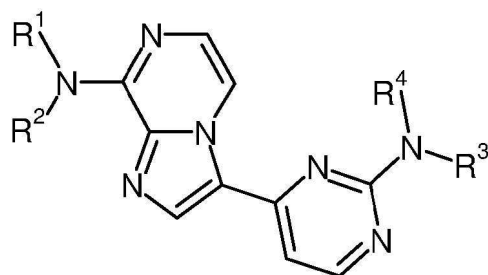
R⁷ se selecciona de entre el grupo:

(a) alquilo C₁₋₄, y

(b) cicloalquilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula Ia que presentan la estructura:

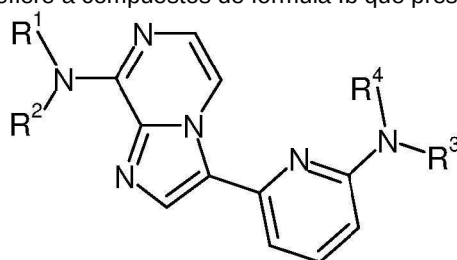


Ia

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula Ib que presentan la estructura:



Ib

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 es alquilo C_{1-4} , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 es alquilo C_{1-4} que se sustituyen opcionalmente con un heterociclo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 es alquilo C_{1-4} que se sustituyen opcionalmente con OR^5 , incluyendo específicamente OH, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 es alquilo C_{1-4} que se sustituyen opcionalmente con SO_2R^7 , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, R^7 es alquilo C_{1-4} , específicamente metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 es cicloalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 es cicloalquilo, que se sustituye con NR^8R^9 , incluyendo específicamente NH_2 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 es heterociclo, incluyendo específicamente piperidina o morfina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 es tal como se ha definido anteriormente y R^2 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 es tal como se ha definido inmediatamente antes y R^2 es alquilo C_{1-4} , o una sal farmacéuticamente

aceptable de los mismos.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, NR^1R^2 conjuntamente con un heterociclo, incluyendo específicamente piperazina, que opcionalmente pueden sustituirse con alquilo C_{1-4} , incluyendo específicamente metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 y R^2 son tal como se ha definido inmediatamente antes y R^3 es alquilo C_{1-6} , específicamente alquilo C_{1-4} , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 y R^2 son tal como se ha definido inmediatamente antes y R^3 es alquilo C_{1-4} que se sustituye con hasta 2 grupos seleccionados de entre NH_2 , tiofeno y fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El grupo fenilo opcionalmente puede sustituirse con Cl.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 y R^2 son tal como se ha definido inmediatamente antes y R^3 es cicloalquilo, incluyendo específicamente ciclohexano, que opcionalmente pueden sustituirse con OH, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 y R^2 son tal como se ha definido inmediatamente antes y R^3 es arilo, incluyendo específicamente fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 y R^2 son tal como se ha definido inmediatamente antes y R^3 es heterociclo, específicamente tetrahidropirano o morfolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se ha definido inmediatamente antes y R^4 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 y R^2 son tal como se ha definido inmediatamente antes y NR^3R^4 conjuntamente forman un heterociclo, incluyendo específicamente morfolina y piperazina, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , incluyendo específicamente metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son tal como se ha definido inmediatamente antes y R^5 y R^6 son, independientemente, H o CH_3 , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos de fórmulas Ia e Ib, en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son tal como se ha definido inmediatamente antes y R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre un grupo alquilo C_{1-4} , incluyendo específicamente metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se encuentra contemplado en la presente memoria que entre las sales de compuestos de fórmula I, tales como hidrocloreto o sales de ácido trifluoroacético se incluyan sales con múltiples conjugados, tales como mono-HCl, di-HCl, etc.

En todavía otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, en la que:
 R^1 es alquilo C_{1-4} , que se encuentra no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de entre -OH, - $S(O_2)CH_3$ y morfolinilo,
 -piperidinilo,

-ciclohexilo, que se encuentra no sustituido o sustituido con - NH_2 , y

R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo piperazina, y
 R^3 es

-ciclohexilo, que se encuentra no sustituido o sustituido con -OH,

-tetrahidro-piranilo,

-fenilo,

-alquilo C_{1-6} , que se encuentra no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de entre fenilo, clorofenilo, tiofenilo

y - NH_2 , y

R^4 es hidrógeno, o

R^3 y R^4 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo morfolina, y

X se selecciona de entre CH o N, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En todavía otra realización, la presente invención proporciona los compuestos definidos en el párrafo [0045], en el que X es un átomo de nitrógeno.

Entre los compuestos según la invención se incluyen:

Isopropil-[3-(2-fenilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina (Ejemplo 12),
 2-[3-(2-Fenilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol (Ejemplo 13),
 (2-Metanosulfonil-etil)-[3-[2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina (Ejemplo 14),
 (2-Metanosulfonil-etil)-[3-(2-morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina (Ejemplo 15),
 [3-(2-Isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-metanosulfonil-etil)-amina (Ejemplo 16),
 4-[4-(8-Isopropilamino-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il)-pirimidín-2-ilamino]-ciclohexanol (Ejemplo 17),
 Isopropil-[3-[2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina (Ejemplo 18),
 Isopropil-[3-(2-morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina (Ejemplo 19),
 Metil-[3-(2-fenilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina (Ejemplo 20),
 Metil-[3-(2-morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina (Ejemplo 21),
 Piperidín-4-il-[3-[2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina (Ejemplo 22),
 [3-(2-Morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-piperidín-4-il-amina (Ejemplo 23),
 [3-(2-Isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-piperidín-4-il-amina (Ejemplo 24),
 Isopropil-[3-(2-isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina (Ejemplo 25),
 [3-(2-Metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-piperidín-4-il-amina (Ejemplo 26),
 4-[4-[8-(2-Metanosulfonil-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino]-ciclohexanol (Ejemplo 27),
 2-[3-[2-(Tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol (Ejemplo 28),
 2-[3-(2-Morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol (Ejemplo 29),
 2-[3-(2-Isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol (Ejemplo 30),
 2-[3-(2-Metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol (Ejemplo 31),
 Isopropil-[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina (Ejemplo 32),
 (2-Metanosulfonil-etil)-[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina (Ejemplo 33),
 Metil-[3-[2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina (Ejemplo 34),
 Metil-[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina (Ejemplo 35),
 N1-[4-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-1-fenil-etano-1,2-diamina, hidrocloreto (Ejemplo 52),
 N1-[4-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-1-fenil-propano-1,3-diamina, hidrocloreto (Ejemplo 54),
 N1-[6-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il]-1-fenil-etano-1,2-diamina, hidrocloreto (Ejemplo 55),
 Bencil-[6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il]-amina (Ejemplo 56),
 Bencil-[4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-amina (Ejemplo 57),
 (2-Cloro-bencil)-[4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-amina, hidrocloreto (Ejemplo 58),
 (4-Cloro-bencil)-[4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-amina, hidrocloreto (Ejemplo 59),
 N1-[6-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il]-1-fenilpropano-1,3-diamina, hidrocloreto (Ejemplo 60),
 [4-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-tiofén-3-ilmetil-amina (Ejemplo 61),
 1-(3-Cloro-fenil)-N1-[4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-propano-1,3-di-
 amina, hidrocloreto (Ejemplo 63),
 [4-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-tiofén-2-ilmetil-amina, hidrocloreto (Ejemplo 64),
 (2-Cloro-bencil)-[6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il]-amina, hidrocloreto (Ejemplo 65),
 (3-Cloro-bencil)-[4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-amina, hidrocloreto (Ejemplo 66),
 N-[3-[2-(3-Cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreto (Ejemplo 67),
 N-[3-(2-Bencilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreto (Ejemplo 68),
 N1-[4-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-1-tiofén-3-il-propano-1,3-di-
 amina, hidrocloreto (Ejemplo 70),
 (4-Cloro-bencil)-[6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il]-amina, hidrocloreto (Ejemplo 71),
 [3-(2-Bencilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolín-4-il-etil)-amina, hidrocloreto (Ejemplo 72),
 N-[3-(6-Bencilamino-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreto (Ejemplo

73),

N1-{4-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-1-tiofén-3-il-etano-1,2-diamina, hidrocloreuro (Ejemplo 75), N-3-[2-(3-Amino-1-fenil-propilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro (Ejemplo 76),

5 N-{3-[2-(2-Amino-1-fenil-etilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro (Ejemplo 77),

1-(3-Cloro-fenil)-N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-etano-1,2-di-amina, hidrocloreuro (Ejemplo 79),

10 N-{3-[6-(2-Amino-1-fenil-etilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro (Ejemplo 80), N-{3-[6-(3-Amino-1-fenil-propilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro (Ejemplo 81),

N-{3-[6-(3-Cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro (Ejemplo 82),

15 N-{3-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro (Ejemplo 83), N-{3-[6-[(Tiofén-3-ilmetil)-amino]-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro (Ejemplo 84), N-{3-[6-(2-Cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro

(Ejemplo 85), N-{3-[6-(4-Cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro (Ejemplo 86),

20 N-{3-[6-[(Tiofén-2-ilmetil)-amino]-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro (Ejemplo 87),

{3-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]}-(2-morfolín-4-il-etil)-amina, hidrocloreuro (Ejemplo 88), {3-[2-(3-Cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]}-(2-morfolín-4-il-etil)-amina, hidrocloreuro (Ejemplo 89),

25 1-(3-Cloro-fenil)-N1-{6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il]-propano-1,3-diamina hidrocloreuro (Ejemplo 90), and

1-(3-Cloro-fenil)-N1-{6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-etano-1,2-diamina hidrocloreuro (Ejemplo 91),

y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriormente indicados.

Los compuestos de fórmula I, así como las sales de los mismos, que presentan por lo menos un átomo de carbono asimétrico pueden encontrarse presentes en forma de mezclas racémicas o como diferentes estereoisómeros. Los diversos isómeros pueden aislarse mediante métodos de separación conocidos, por ejemplo cromatografía.

Los compuestos dados a conocer en la presente memoria y cubiertos por la fórmula I, anteriormente, pueden mostrar tautomerismo o isomerismo estructural. Se pretende que la invención comprende cualquier forma isomérica tautomérica o estructural de dichos compuestos, o mezclas de dichos compuestos, y no se encuentra limitada a cualquier forma isomérica tautomérica o estructural ilustrada en las fórmulas anteriormente indicadas.

Dosis

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de FLT3 y resultan útiles en el tratamiento, alivio o control de trastornos proliferativos celulares, en particular la quimioprevención del cáncer. Se define la quimioprevención como la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo mediante el bloqueo del suceso mutagénico en su inicio o mediante el bloqueo de la progresión de las células premalignas que ya han sufrido un insulto de inhibición de recaída tumoral. Estos compuestos y formulaciones que contienen dichos compuestos se prevé que resulten particularmente útiles en el tratamiento o control de la leucemia mieloide aguda (LMA).

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto según la presente invención se refiere a una cantidad de compuesto que resulta eficaz para aliviar, mejorar o controlar síntomas de enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto bajo tratamiento.

La cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención puede variar dentro de amplios límites. Dicha dosis se ajusta a los requisitos individuales en cada caso particular, incluyendo el compuesto o compuestos específicos que se administran, la vía de administración, la condición bajo tratamiento, así como el paciente sometido a tratamiento. En general, en el caso de la administración oral o parenteral en seres humanos adultos que pesan aproximadamente 70 kg, una dosis diaria de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 10.000 mg, preferentemente de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1.000 mg debería resultar apropiada, aunque el límite superior puede excederse en caso indicado. La dosis diaria puede administrarse como dosis individual o en dosis divididas, o para la administración parenteral puede proporcionarse en forma de infusión continua.

Composiciones/Formulaciones

En una realización alternativa, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente y/o portador

farmacéuticamente aceptable.

Dichas composiciones farmacéuticas pueden resultar adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal o sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualesquiera métodos bien conocidos de la técnica farmacéutica. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de administración individual variará según el huésped bajo tratamiento, así como del modo de administración particular. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de administración individual generalmente será aquella cantidad de un compuesto de fórmula I que produzca un efecto terapéutico. Generalmente, en porcentaje, esta cantidad se encontrará comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 1 por ciento y aproximadamente noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferentemente de entre aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, más preferentemente de entre aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 30 por ciento.

Entre los métodos para preparar dichas formulaciones o composiciones se incluye la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención y portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, en caso necesario, conformando el producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden encontrarse en forma de cápsulas, sellos, sobres, píldoras, tabletas, pastillas (utilizando una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos o en forma de una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite, o como elixir o jarabe, o en forma de pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o en forma de colutorio y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención también puede contener agentes conservantes, agentes solubilizadores, agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas, incluyendo ingredientes activos adicionales diferentes de las de fórmula I.

Síntesis general de compuestos según la invención

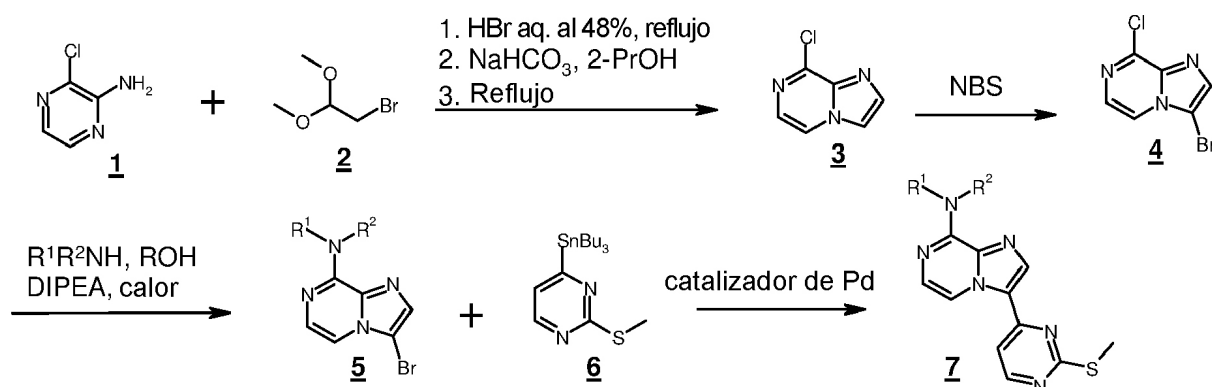
La presente invención proporciona además métodos para la síntesis de imidazol[1,2-a]pirazinas de la invención.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procedimientos conocidos de la técnica. En los ejemplos también se proporcionan procedimientos adecuados para la síntesis de dichos compuestos. Generalmente, los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse según una de las vías sintéticas indicadas posteriormente.

Los materiales de partida se encuentran disponibles comercialmente o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos de la técnica. Los compuestos de fórmula Ia en la que X es N pueden sintetizarse partiendo de la 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (4) conocida. Lumma, Jr., W. C.; Randall, W. C.; Cresson, E. L.; Huff, J. R.; Hartman, R. D.; Lyon, T. F. J. Med. Chem. 26:357 -363, 1983. Meurer, L. C.; Tolman, R. L.; Chapin, E. W.; Saperstein, R.; Vicario, P. P.; Zrada, M. M.; MacCoss, M. J. Med. Chem. 35:3845-3857, 1992. De acuerdo con el Esquema 1, posteriormente, puede hacerse reaccionar 2-amino-3-cloropirazina (1) con 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano (2), proporcionando 8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (3) que puede bromarse para proporcionar 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (4). El compuesto 4 puede hacerse reaccionar con una amina apropiada (HNR^1R^2) en exceso o en presencia de otra base, tal como diisopropiletilamina, en un solvente apropiado, tal como etanol o butanol, a una temperatura entre la ambiente y la de reflujo, proporcionando el compuesto 5. A continuación, el compuesto 5 puede condensarse con 2-metilsulfanil-4-tributilestanil-pirimidina (6) en presencia de un catalizador de paladio adecuado, proporcionando el intermediario 7.

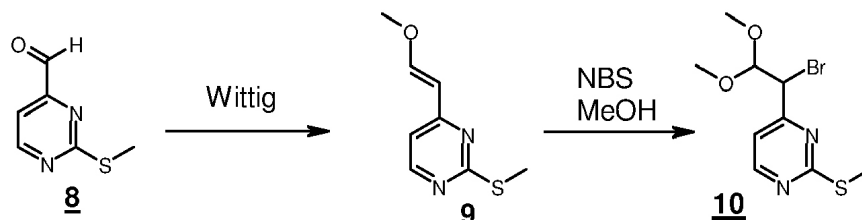
En el caso de determinadas aminas que contenían grupos funcionales adicionales, pueden utilizarse grupos protectores apropiados (por ejemplo el grupo terc-butoxi-carbonilo) para facilitar la síntesis. En el caso de que se utilicen dichos grupos protectores, la eliminación de dichos grupos protectores para generar los compuestos de la invención puede llevarse a cabo mediante métodos estándares conocidos por el experto en la materia de la síntesis orgánica.

Esquema 1

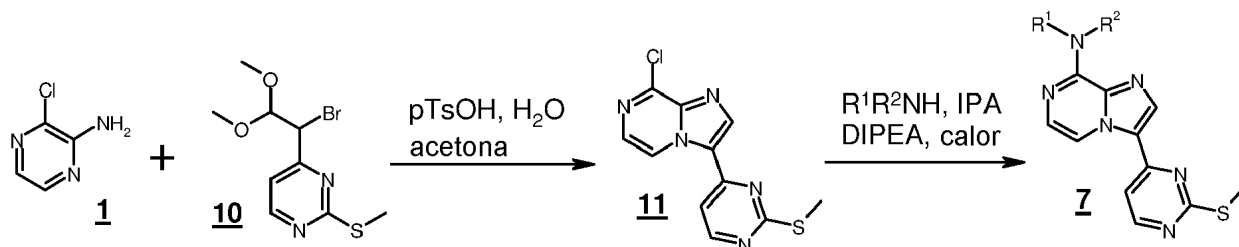


Alternativamente, el intermediario 7 utilizado en la síntesis de compuestos de fórmula 1a puede prepararse según los Esquemas 2 a 4, posteriormente. El 2-metilsulfanil-pirimidin-4-carbaldehído (8) puede condensarse con cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (reacción de Wittig), proporcionando 4-(2-metoxi-vinil)-2-metilsulfanil-pirimidina (9). La oxidación de (9) con N-bromosuccinimida en metanol proporciona 4-(1-bromo-2,2-dimetoxi-etil)-2-metilsulfanil-pirimidina (10). La condensación de (10) con 2-amino-3-cloropirazina (1) en ácido acuoso y un cosolvente, tal como acetona, proporciona 8-cloro-3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (11). A continuación, el compuesto 11 puede hacerse reaccionar con una amina apropiada (HNR¹R²) en exceso o en presencia de otra base, tal como diisopropiletilamina, en un solvente apropiado, tal como etanol o butanol, a una temperatura entre la ambiente y la de reflujo, proporciona el intermediario 7. El intermediario 7 también puede prepararse mediante los homólogos etilo 9' y 10' según el Esquema 4, posteriormente. El compuesto 9' (el homólogo etilo) puede prepararse mediante la reacción de éter etil-etínico (13) con complejo de borano-tetrahidrofurano seguido del acoplamiento catalizado por paladio con 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (12). La oxidación de 9' con N-bromosuccinimida en etanol proporciona el homólogo etilo 10'. El homólogo 10' puede convertirse en el intermediario 7 de la misma manera que 10.

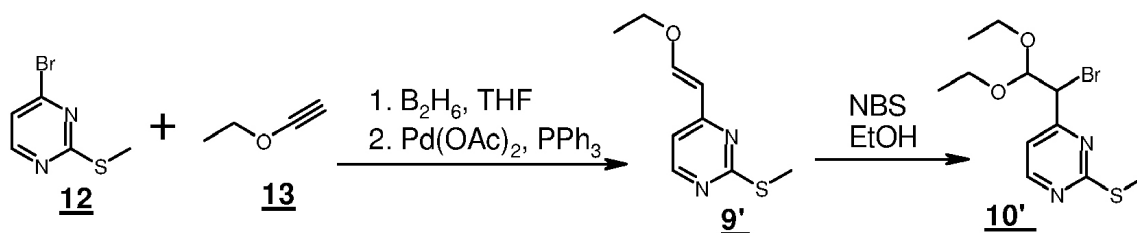
Esquema 2



Esquema 3

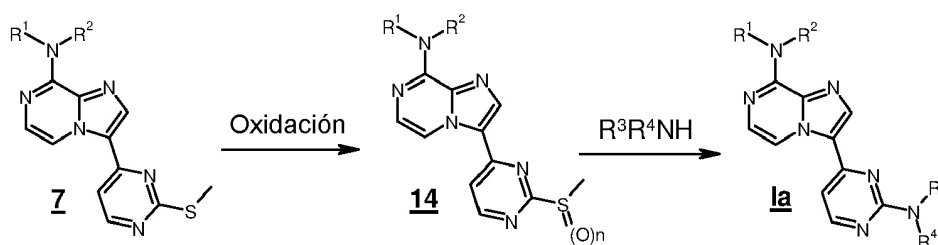


Esquema 4



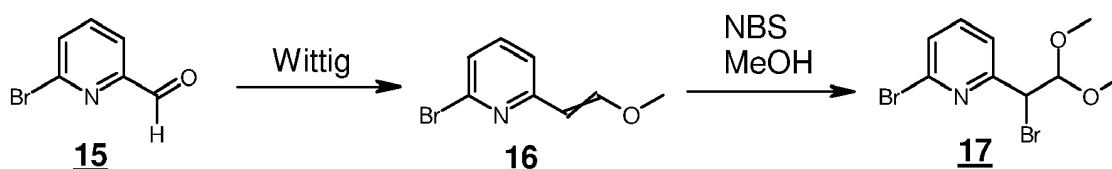
El intermediario **7** puede convertirse en compuestos **1a** de la presente invención siguiendo el Esquema 5, posteriormente. Tras la oxidación con un oxidante adecuado, tal como un perácido u oxona, para proporcionar el sulfóxido (**14**, $n=1$) o sulfona (**14**, $n=2$), el sulfóxido o sulfona **14** resultante puede convertirse en compuestos **1a** de la presente invención mediante calentamiento de la misma con la amina apropiada (HNR^3R^4).

Esquema 5

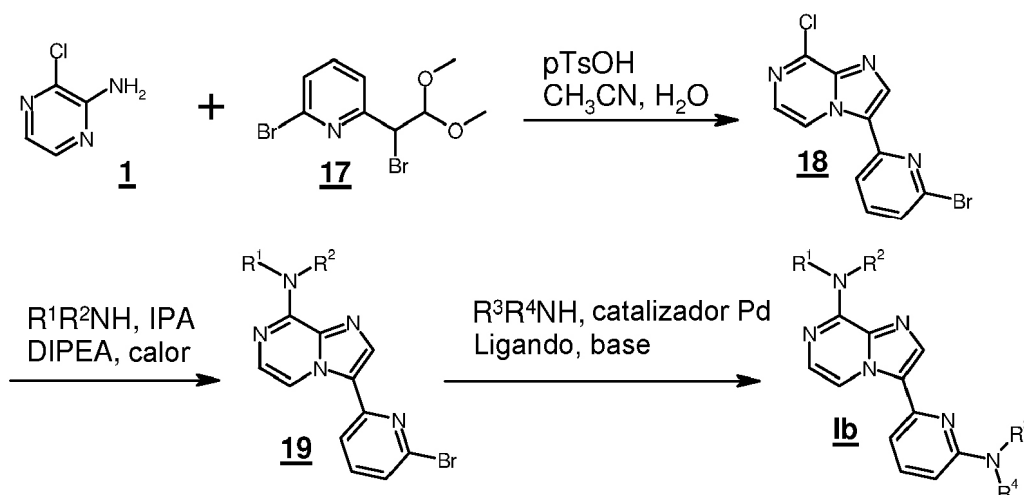


Los compuestos **1b** de la presente invención pueden prepararse en una secuencia análoga a la seguida para los compuestos **1a** tal como se indica de manera general posteriormente, en los Esquemas 6-7. Partiendo de 6-bromo-piridin-2-carbaldehído (**15**) en lugar del análogo pirimidina **8**, puede prepararse el intermediario correspondiente **19**. A continuación, el intermediario **19** puede convertirse en compuestos **1b** de la presente invención mediante una reacción catalizada por paladio con la amina apropiada (HNR^3R^4).

Esquema 6



Esquema 7



Formas cristalinas

- 5 En el caso de que los compuestos de la invención sean sólidos, el experto en la materia entenderá que estos compuestos, y las sales de los mismos, pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, la totalidad de los cuales se pretende que se encuentren comprendidos dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

Ejemplos

- 10 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse según técnicas conocidas. Los ejemplos y referencias siguientes se proporcionan para ayudar a la comprensión de la presente invención. Sin embargo, los ejemplos no pretenden limitar la invención, el alcance de la cual es proporcionado en las reivindicaciones adjuntas. Los nombres de los productos finales en los ejemplos se generaron utilizando AutoNom 2000 Add-in v4.0 SP2 (función en ISIS Draw, Elsevier/MDL) o AutoNom 2000 TT v4.01.305 (Elsevier/MDL) o funciones disponibles en ChemDraw Pro Control 11.0.2 (CambridgeSoft Corp.).

Abreviaturas utilizadas en los Ejemplos:

ATP	Adenosín-trifosfato
Boc ₂ O	dicarbonato de di-terc-butilo
ⁿ BuOH	n-butanol
CDCl ₃	cloroformo- <i>d</i>
CD ₃ OD	metanol deuterado
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN	acetonitrilo
CH ₃ OH	metanol
CO ₂	Dióxido de carbono
DCM	diclorometano
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIPE	Éter diisopropílico
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> 6	dimetilsulfóxido deuterado
Et ₃ N	triethylamina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FBS	Suero de feto bovino
HCl	ácido clorhídrico
HCl Concentrado	Ácido clorhídrico concentrado
H ₂ O	agua
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
iPrOH	2-propanol
LAH	Hidruro de litio-aluminio
LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio
LiAlH ₄	Hidruro de litio-aluminio
KCN	Cianuro potásico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
mCPBA	ácido m-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MgCl ₂	Cloruro de magnesio
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
N ₂	Gas nitrógeno
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
NaOtBu	t-butóxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NH ₃	amonio
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidén-acetona)dipaladio(0)
PPh ₃	trifenilfosfina

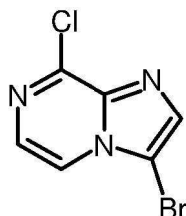
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

Los materiales de partida se obtuvieron de las fuentes indicadas a continuación.

- 5 LDA Sigma-Aldrich (Shanghai) Trading Co., Ltd
Éter etil-etílico Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd.
borano tetrahidrofurano Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd.
Oxone Beijing huaxue shiji
Cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd.
4-cloro-2-(metiltio)pirimidina Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd.
10 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno Shanghai Aopudishi
2-diciclohexilfosfino-2(N,N-dimetilamino)bifenilo Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd.
X-Phos Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd.
1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio Shanghai Aopudishi
2-amino-3-cloropirazina Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd.
15 2-Clorobencilamina Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd.
3-Clorobencilamina Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd.
4-Clorobencilamina Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd.
2-Tiofenemetilamina Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd.
2-Metilsulfanil-pirimidín-4-carbaldehído Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd.
20 4-(2-Aminoetil)morfolina Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd.
Trifenilfosfina Beijing huaxue shiji
N-Bromosuccinimida Beijing Ouhe
Ácido 3-cloroperoxibenzoico Beijing Ouhe
Oxicloruro de fósforo Beijing Huagong
25 Ácido p-toluenosulfónico Beijing Huagong
2-(metiltio)-4-(tributilestanil)pirimidina Alfa Aesar

Ejemplo 1

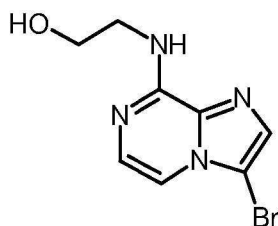
- 30 3-Bromo-8-cloro-imidazo[1,2-b]pirazina



- 35 Se preparó 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina siguiendo los procedimientos de Lumma, Jr., W. C.; Randall, W. C.; Cresson, E. L.; Huff, J. R.; Hartman, R. D.; Lyon, T. F. J. Med. Chem. 26:357 -363, 1983. Meurer, L. C.; Tolman, R. L.; Chapin, E. W.; Saperstein, R.; Vicario, P. P.; Zrada, M. M.; MacCoss, M. J. Med. Chem. 35:3845 -3857, 1992.

Ejemplo 2

- 40 2-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino)-etanol



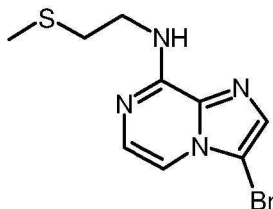
- 45 Se agitó 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (0,70 g, 3,0 mmoles) (del Ejemplo 1, *supra*) en ⁿBuOH (10 ml) y etanolamina (0,22 ml, 3,65 mmoles) seguido de base de Hunig (1,04 ml, 6,0 mmoles). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad y se añadió agua (150 ml) seguido de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). A continuación, la reacción se extrajo con EtOAc (3x20 ml) y las fases orgánicas se agruparon, se lavaron con agua (2x20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a sequedad, proporcionando 2-(3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino)-etanol. (rendimiento: 0,59 g, 77%). ¹H (400 MHz;

DMSO- d_6) δ 3,52 -3,56 (2H, m), 3,58 -3,62 (2H, m), 4,79 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 5 Hz), 7,66 (1H, s).

Ejemplo 3

5

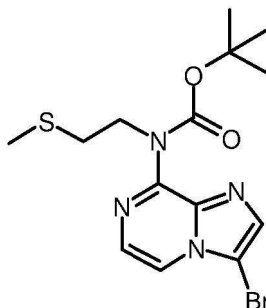
(3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-(2-metilsulfanil-etil)-amina



10 Se preparó (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-(2-metilsulfanil-etil)-amina mediante un procedimiento análogo a lo descrito en el Ejemplo 2 partiendo de 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina y 2-metilsulfanil-etilamina.

Ejemplo 4

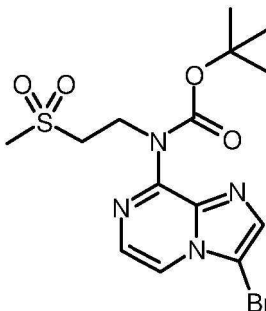
15 terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-(2-metilsulfanil-etil)-carbámico



20 Se agitó (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-(2-metilsulfanil-etil)-amina (1,33 g, 4,63 mmoles) (del Ejemplo 3, *supra*) en 1,4-dioxano (30 ml) y se añadió Boc_2O (1,00 g, 4,63 mmoles) seguido de DMAP (30 mg, 0,25 mmoles) y la reacción se calentó a 90°C durante 5 horas. Después de este tiempo se añadió Boc_2O adicional (1,00 g, 4,63 mmoles) y la reacción se agitó a 90°C durante la noche. La reacción se concentró a sequedad y se añadió Et_2O (50 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (4x25 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo al 100% a EtOAc al 40% en éter de petróleo, CCF, $R_f=0,52$, EtOAc al 30% en éter de petróleo), proporcionando terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-(2-metilsulfanil-etil)-carbámico. (rendimiento: 1,15 g, 64%). ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 1,41 (9 H, s); 2,10 (3 H, s); 2,85 -2,89 (2 H, m), 4,07-4,11 (2 H, m), 7,75 (1 H, s), 7,81 (1 H, d, J = 5 Hz), 7,95 (1 H, d, J = 5 Hz).

Ejemplo 5

30 terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-(2-metilsulfonil-etil)-carbámico

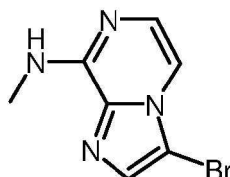


35 Se agitó terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-(2-metilsulfanil-etil)-carbámico (1,52 g, 3,93 mmoles) (del Ejemplo 4, *supra*) en DCM (25 ml), se enfrió en hielo y se añadió en partes mCPBA (2,20 g, pureza máxima de 77%, 9,82 mmoles) durante 3 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos y después se diluyó con

DCM (50 ml) y se lavó con metabisulfito sódico al 10% (25 ml), NaHCO_3 al 10% (3x25 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo a EtOAc, CCF, $R_f=0,23$, EtOAc al 60% en éter de petróleo), proporcionando terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-(2-metanosulfonyl-etil)-carbámico. (rendimiento: 1,61 g, 98%). ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 1,40 (9 H, s), 3,04 (3 H, s), 3,61 (2 H, t, $J = 7$ Hz), 4,31-4,35 (2 H, m), 7,74 (1 H, s), 7,83 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 7,99 (1 H, d, $J = 5$ Hz).

Ejemplo 6

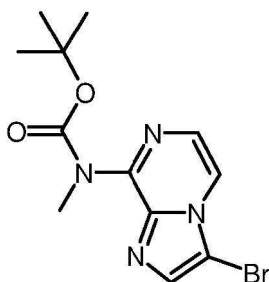
(3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-metil-amina



Se preparó (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-metil-amina mediante un procedimiento análogo a lo descrito en el Ejemplo 2 partiendo de 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina y metilamina en exceso (al 33% en peso en EtOH) a temperatura ambiente en EtOH.

Ejemplo 7

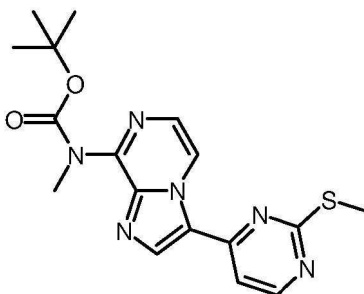
terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-metil-carbámico



Se preparó terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-metil-carbámico mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 4 partiendo de (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-metilamina (del Ejemplo 6, *supra*).

Ejemplo 8

terc-butil-éster de ácido metil-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-carbámico



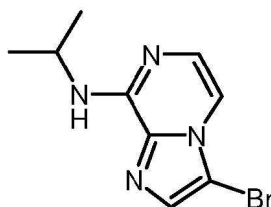
Se agitó 2-metilsulfanil-4-tributylestananil-pirimidina (19,1 g, 46,0 mmoles) en tolueno desgasificado (la desgasificación se llevó a cabo mediante burbujeo de nitrógeno a través del solvente durante 2 horas) (200 ml) bajo nitrógeno, seguido de terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-metil-carbámico (13,1 g, 40,0 mmoles) (del Ejemplo 7, *supra*) seguido de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,12 g, 1,60 mmoles) y la reacción se calentó bajo reflujo. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo a EtOAc, CCF, $R_f=0,17$, EtOAc al 20% en éter de petróleo) y después se trituyó con DIPE, proporcionando terc-butil-éster de ácido metil-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-carbámico. (rendimiento: 8,00 g, 54%). ^1H (400 MHz;

CDCl₃) δ1,42 (9 H, s), 2,67 (3 H, s), 3,48 (3 H, s), 7,36 (1 H, d, J = 4 Hz), 7,93 (1 H, d, J = 4 Hz), 8,37 (1H, s), 8,55 (1 H, d, J = 4 Hz), 9,64 (1 H, d, J = 4 Hz). CL-EM: [M+H]⁺ 373,3.

Ejemplo 9

5

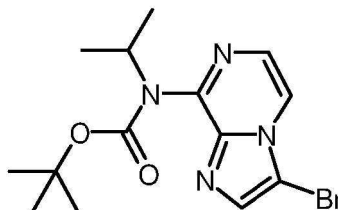
(3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-isopropil-amina



10 Se preparó (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-isopropil-amina mediante un procedimiento análogo a lo descrito en el Ejemplo 2 partiendo de 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina e isopropilamina.

Ejemplo 10

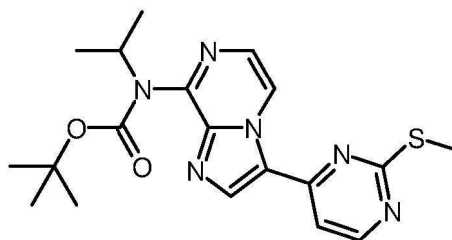
15 terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-isopropil-carbámico



20 Se preparó terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-isopropil-carbámico mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 4 partiendo de (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-isopropilamina (del Ejemplo 9, *supra*).

Ejemplo 11

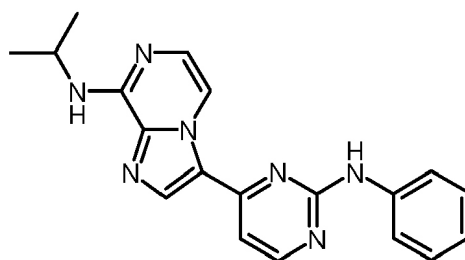
25 terc-butil-éster de ácido isopropil-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-carbámico



30 Se preparó terc-butil-éster de ácido isopropil-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-carbámico mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 8 partiendo de terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-isopropil-carbámico (del Ejemplo 10, *supra*).

Ejemplo 12

35 Isopropil-[3-(2-fenilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina

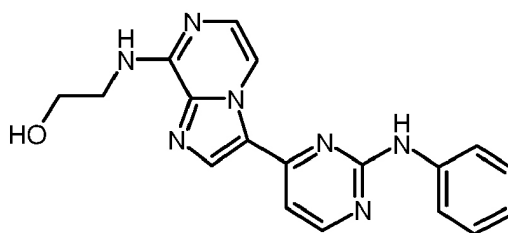


345,41

A terc-butil-éster de ácido isopropil-[3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-carbámico (117 mg, 0,27 mmoles) (del Ejemplo 11, *supra*) se añadió anilina (38 ml, 0,42 mmoles) en ⁿBuOH (3 ml) seguido de HCl conc. (38 ml, 0,46 mmoles) y la reacción se agitó a 95°C durante la noche. Después de este tiempo, la reacción se concentró a sequedad, se disolvió en DMSO (1,8 ml) y después se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando isopropil-[3-(2-fenilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina (rendimiento: 27,3 mg, 29%). CL-EM: [M+H]⁺ 346,3.

Ejemplo 13

2-[3-(2-fenilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol

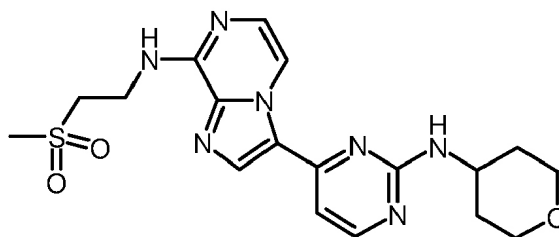


347,149

Se preparó 2-[3-(2-fenilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de 2-(3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino)-etanol (del Ejemplo 2, *supra*), 2-metilsulfanil-4-tributilestananil-pirimidina y anilina. CL-EM: [M+H]⁺ 348,3.

Ejemplo 14

(2-metanosulfonil-etil)-[3-[2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina

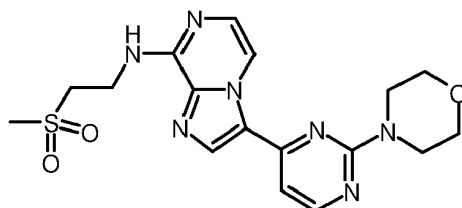


417,49

Se preparó (2-metanosulfonil-etil)-[3-[2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-(2-metanosulfonil-etil)-carbámico (del Ejemplo 5, *supra*), 2-metilsulfanil-4-tributilestananil-pirimidina y 4-amino-tetrahidropirano. CL-EM: [M+H]⁺ 418,2.

Ejemplo 15

(2-metanosulfonil-etil)-[3-(2-morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina

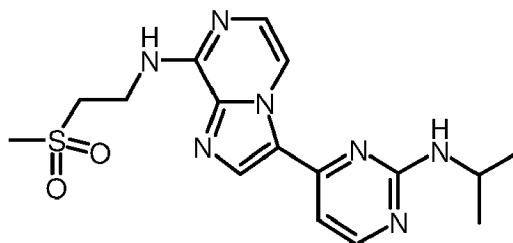


403,143

- 5 Se preparó (2-metanosulfonil-etil)-[3-(2-morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-(2-metanosulfonil-etil)-carbámico (del Ejemplo 5, *supra*), 2-metilsulfanil-4-tributilestanil-pirimidina y morfolina. CL-EM: $[M+H]^+$ 404,2.

10 Ejemplo 16

[3-(2-Isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-metanosulfonil-etil)-amina

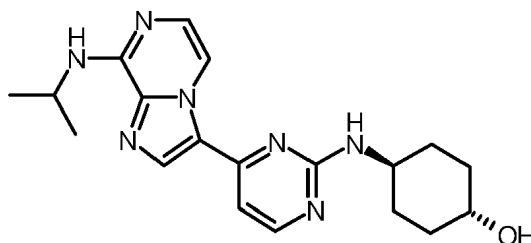


375,45

- 15 Se preparó [3-(2-isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-metanosulfonil-etil)-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-(2-metanosulfonil-etil)-carbámico (del Ejemplo 5, *supra*), 2-metilsulfanil-4-tributilestanil-pirimidina e isopropilamina. CL-EM: $[M+H]^+$ 376,3.

20 Ejemplo 17

4-[4-(8-isopropilamino-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il)-pirimidín-2-ilamino]-ciclohexanol

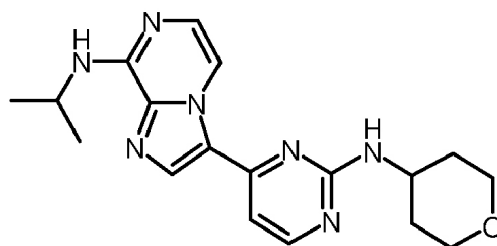


367,45

- 25 Se preparó 4-[4-(8-isopropilamino-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il)-pirimidín-2-ilamino]-ciclohexanol mediante un procedimiento análogo a lo descrito en el Ejemplo 2 partiendo de terc-butil-éster de ácido isopropil-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-carbámico (del Ejemplo 11, *supra*) y trans-4-amino-ciclohexanol.
- 30 CL-EM: $[M+H]^+$ 368,3.

Ejemplo 18

- 35 isopropil-[3-[2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina

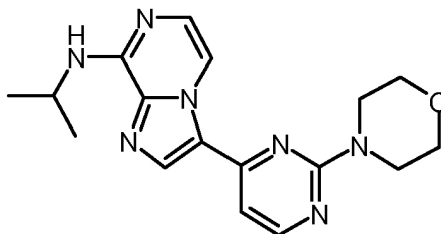


353,43

- 5 Se preparó isopropil-[3-(2-(tetrahydro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de terc-butil-éster de ácido isopropil-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-carbámico (del Ejemplo 11, *supra*) y 4-amino-tetrahidropirano. CL-EM: $[M+H]^+$ 354,3.

Ejemplo 19

- 10 Isopropil-[3-(2-morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina

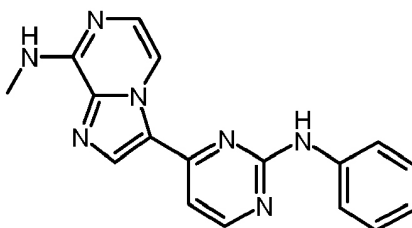


339,4

- 15 Se preparó isopropil-[3-(2-morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de terc-butil-éster de ácido isopropil-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-carbámico (del Ejemplo 11, *supra*) y morfolina. CL-EM: $[M+H]^+$ 340,3.

Ejemplo 20

- 20 metil-[3-(2-fenilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina

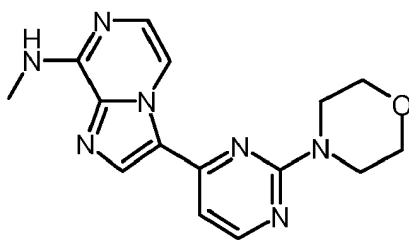


317,35

- 25 Se preparó metil-[3-(2-fenilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de terc-butil-éster de ácido metil-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-carbámico (del Ejemplo 8, *supra*) y anilina. CL-EM: $[M+H]^+$ 318,2.

Ejemplo 21

- 30 metil-[3-(2-morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina

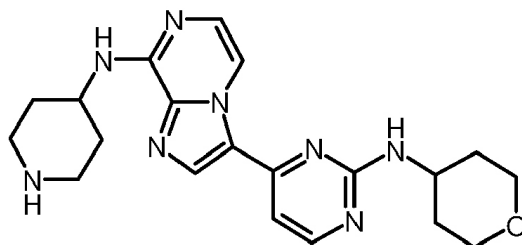


311,35

Se preparó metil-[3-(2-morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de terc-butil-éster de ácido metil-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-carbámico (del Ejemplo 8, *supra*) y morfolina. CL-EM: $[M+H]^+$ 312,3.

Ejemplo 22

10 piperidín-4-il-{3-[2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-amina

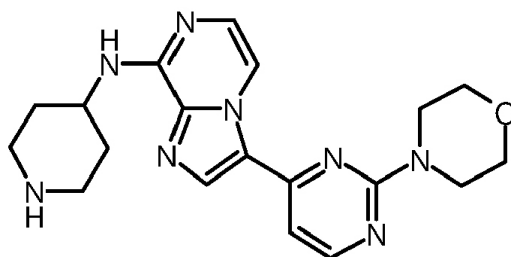


394,48

15 Se preparó piperidín-4-il-{3-[2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 1, *supra*), terc-butil-éster de ácido 4-amino-piperidín-1-carboxílico, 2-metilsulfanil-4-tributylestanil-pirimidina y 4-amino-tetrahidropirano. CL-EM: $[M+H]^+$ 395,4.

Ejemplo 23

20 [3-(2-morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-piperidín-4-il-amina

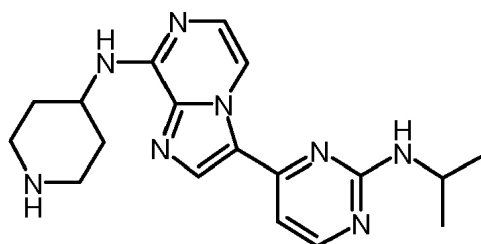


380,45

25 Se preparó [3-(2-morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-piperidín-4-il-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 1, *supra*), terc-butil-éster de ácido 4-amino-piperidín-1-carboxílico, 2-metilsulfanil-4-tributylestanil-pirimidina y morfolina. CL-EM: $[M+H]^+$ 381,3.

Ejemplo 24

30 [3-(2-Isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-piperidín-4-il-amina

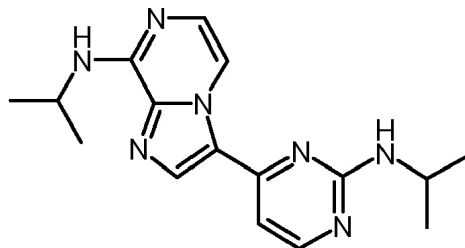


352,44

Se preparó [3-(2-isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-piperidín-4-il-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 1, *supra*), terc-butil-éster de ácido 4-amino-piperidín-1-carboxílico, 2-metilsulfanil-4-tributilestanil-pirimidina e isopropilamina. CL-EM: $[M+H]^+$ 353,3.

Ejemplo 25

Isopropil-[3-(2-isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina

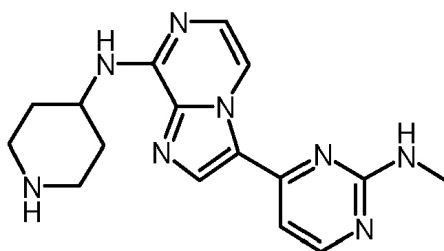


311,39

Se preparó isopropil-[3-(2-isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de terc-butil-éster de ácido isopropil-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-carbámico (del Ejemplo 11, *supra*) e isopropilamina. CL-EM: $[M+H]^+$ 312,3.

Ejemplo 26

[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-piperidín-4-il-amina

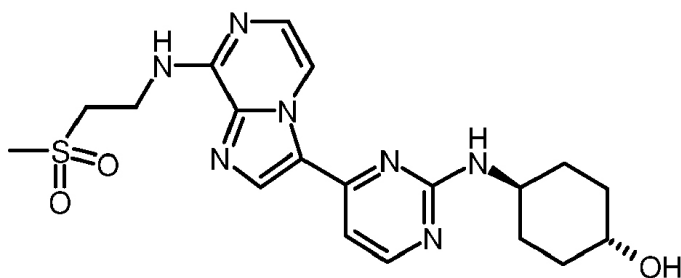


324,39

Se preparó [3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-piperidín-4-il-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de 3-bromo-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 1, *supra*), terc-butil-éster de ácido 4-amino-piperidín-1-carboxílico, 2-metilsulfanil-4-tributilestanil-pirimidina y metilamina. CL-EM: $[M+H]^+$ 325,3.

Ejemplo 27

4-[4-[8-(2-metanosulfonil-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino]-ciclohexanol

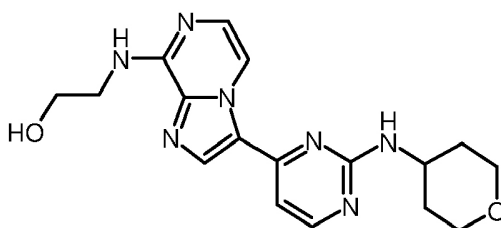


431,52

Se preparó 4-{4-[8-(2-metanosulfonil-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino}-ciclohexanol mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-(2-metanosulfonil-etil)-carbámico (del Ejemplo 5, *supra*), 2-metilsulfanil-4-tributilestananil-pirimidina y trans-4-amino-ciclohexanol. CL-EM: $[M+H]^+$ 432,1.

Ejemplo 28

2-{3-[2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-etanol

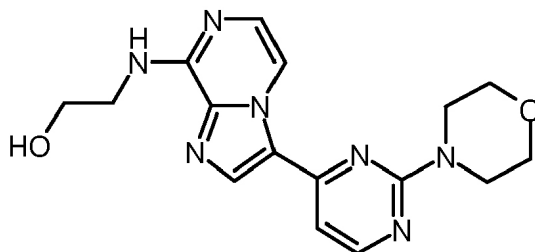


355,4

Se preparó 2-{3-[2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-etanol mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de terc-butil-éster de 2-(3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino)-etanol (del Ejemplo 2, *supra*), 2-metilsulfanil-4-tributilestananil-pirimidina y 4-amino-tetrahidropirano. CL-EM: $[M+H]^+$ 356,3.

Ejemplo 29

2-{3-[2-(morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol

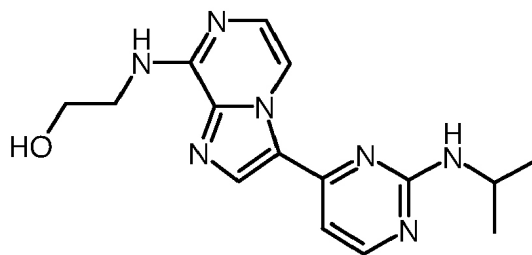


341,37

Se preparó 2-{3-[2-(morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de 2-(3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino)-etanol (del Ejemplo 2, *supra*), 2-metilsulfanil-4-tributilestananil-pirimidina y morfolina. CL-EM: $[M+H]^+$ 342,3.

Ejemplo 30

2-{3-[2-(isopropilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol

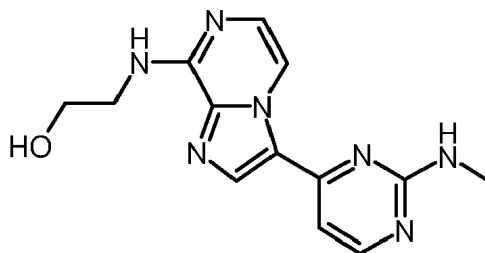


313,36

- 5 Se preparó 2-[3-(2-isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de 2-(3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino)-etanol (del Ejemplo 2, *supra*), 2-metilsulfanil-4-tributilestananil-pirimidina e isopropilamina. CL-EM: $[M+H]^+$ 314,3.

Ejemplo 31

- 10 2-[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol

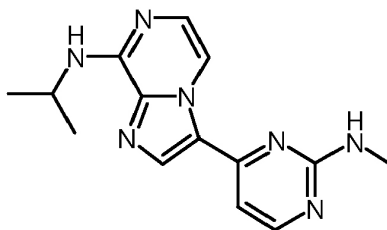


285,31

- 15 Se preparó 2-[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de 2-(3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino)-etanol (del Ejemplo 2, *supra*), 2-metilsulfanil-4-tributilestananil-pirimidina y metilamina. CL-EM: $[M+H]^+$ 286,2.

Ejemplo 32

- 20 Isopropil-[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina

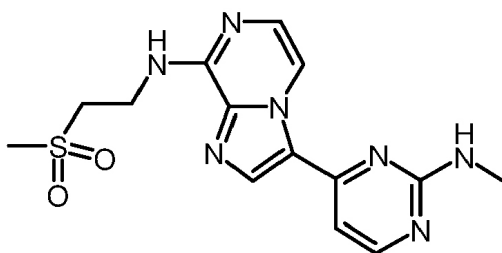


283,34

- 25 Se preparó isopropil-[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de terc-butil-éster de ácido isopropil-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-carbámico (del Ejemplo 11, *supra*) y metilamina. CL-EM: $[M+H]^+$ 284,3.

Ejemplo 33

- (2-metanosulfonil-etil)-[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina

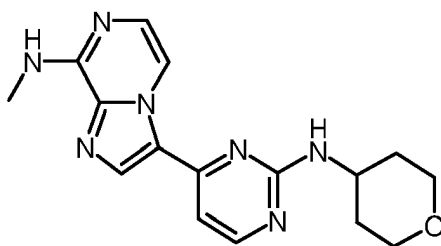


347,116

- 5 Se preparó (2-metanosulfonil-etil)-[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de terc-butil-éster de ácido (3-bromo-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-(2-metanosulfonil-etil)-carbámico (del Ejemplo 5, *supra*), 2-metilsulfanil-4-tributilestanil-pirimidina y metilamina. CL-EM: $[M+H]^+$ 348,2.

Ejemplo 34

- 10 metil-[3-[2-(tetrahydro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina

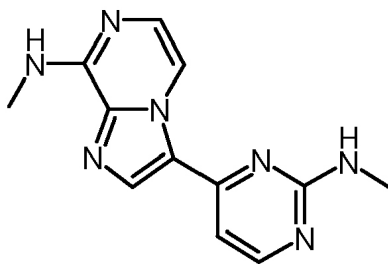


325,165

- 15 Se preparó metil-[3-[2-(tetrahydro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de terc-butil-éster de ácido metil-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-carbámico (del Ejemplo 8, *supra*) y 4-amino-tetrahidropirano. CL-EM: $[M+H]^+$ 326,3.

Ejemplo 35

- 20 metil-[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina

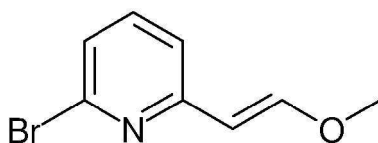


255,28

- 25 Se preparó metil-[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12 partiendo de terc-butil-éster de ácido metil-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-carbámico (del Ejemplo 8, *supra*) y metilamina. CL-EM: $[M+H]^+$ 256,2.

- 30 Ejemplo 36

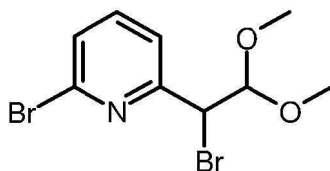
2-bromo-6-(2-metoxivinil)-piridina



5 A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (34,5 g, 100,6 mmoles) en THF (500 ml) a -10°C se añadió LDA (60 ml, 2 moles/l). La mezcla se agitó a -10°C durante 1 hora antes de la adición de 6-bromopicolinaldehído (10 g, 53,8 mmoles) en THF (200 ml). A continuación, se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Seguidamente la solución se dividió entre agua y éter. Se separó la fracción acuosa y se extrajo dos veces con éter. Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía (éter de petróleo: acetato de etilo, 20: 1), proporcionando 2-bromo-6-(2-metoxivinil)-piridina (rendimiento: 9,3 g, 80%). CL-EM: [M+H]⁺ 215.

Ejemplo 37

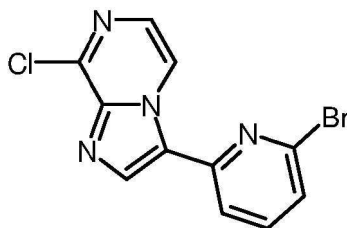
15 2-bromo-6-(1-bromo-2,2-dimetoxi-etil)-piridina



20 Se disolvió 2-bromo-6-(2-metoxivinil)-piridina (del Ejemplo 36, *supra*) (9,3 g, 43,4 mmoles) en metanol (200 ml) y se añadió NBS (9,3 g, 52,3 mmoles) a la solución a 0°C. Tras agitar a la misma temperatura durante 30 minutos y se añadió agua a la mezcla. La solución de reacción obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía (éter de petróleo: acetato de etilo, 20: 1), proporcionando 2-bromo-6-(1-bromo-2,2-dimetoxi-etil)-piridina (rendimiento: 11,9 g, 84%). CL-EM: [M+H]⁺ 324.

Ejemplo 38

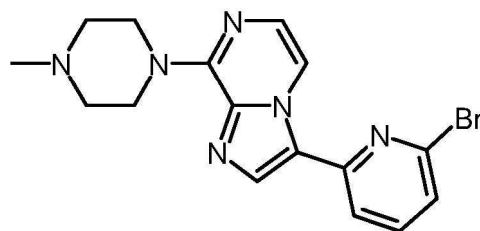
3-(6-bromo-piridín-2-il)-8-cloro-imidazo[1,2-b]pirazina



30 Una mezcla de 2-bromo-6-(1-bromo-2,2-dimetoxi-etil)-piridina (del Ejemplo 37, *supra*) (5,267 g, 16,2 mmoles), 3-cloropirazín-2-amina (2,1 g, 16,2 mmoles) y pTsOH·H₂O (2,1 g, 11 mmoles) en CH₃CN (900 ml) y agua (90 ml) se agitó y se calentó bajo reflujo durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂: CH₃OH, 100: 1), proporcionando 3-(6-bromo-piridín-2-il)-8-cloro-imidazo[1,2-b]pirazina. (rendimiento: 4,86 g, 52%). CL-EM: [M+H]⁺ 309.

Ejemplo 39

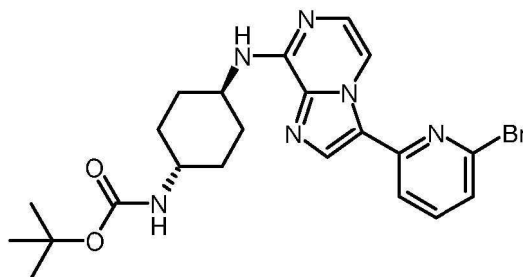
40 3-(6-bromo-piridín-2-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-b]pirazina



Una mezcla de 3-(6-bromo-piridin-2-il)-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 38, *supra*) (1,44 g, 4,65 mmoles), 1-metilpiperazina (2,1 g, 21 mmoles) y diisopropiletilamina (2,7 g, 21 mmoles) en 2-propanol (300 ml) se agitó y se calentó bajo reflujo durante la noche. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con agua y se dividió entre CH₂Cl₂ y solución hipersalina. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂: CH₃OH, 100: 1), proporcionando 3-(6-bromo-piridin-2-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-b]pirazina. (rendimiento: 1,27 g, 73%). CL-EM: [M+H]⁺ 373.

Ejemplo 40

terc-butil-éster de ácido {4-[3-(6-bromo-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico

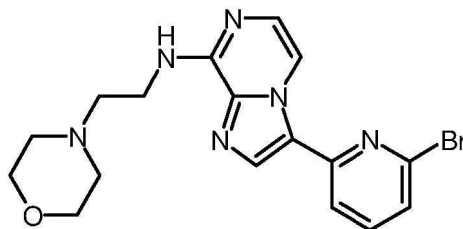


40629-136

Una mezcla de 3-(6-bromo-piridin-2-il)-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 38, *supra*) (1,94 g, 6,27 mmoles), terc-butil-éster de ácido trans-(4-amino-ciclohexil)-carbámico (1,61 g, 7,52 mmoles), K₂CO₃ (1,04 g, 7,52 mmoles) en DMF (20 ml) se agitó a 140°C durante 15 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂: CH₃OH, 100: 1), proporcionando terc-butil-éster de ácido {4-[3-(6-bromo-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico. (rendimiento: 0,512 g, 17%). CL-EM: [M+H]⁺ 487.

Ejemplo 41

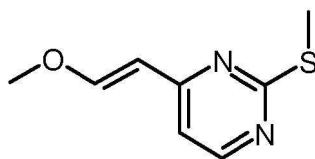
[3-(6-bromo-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina



Una mezcla de 3-(6-bromo-piridin-2-il)-8-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 38, *supra*) (3,09 g, 10,0 mmoles), 2-morfolin-4-il-etilamina (2,6 g, 20,0 mmoles), NEt₃ (2,02 g, 20,0 mmoles) en 2-propanol (300 ml) se agitó y se calentó bajo reflujo durante 16 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂: CH₃OH, 20: 1), proporcionando [3-(6-bromo-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina. (rendimiento: 2,5 g, 62%). CL-EM: [M+H]⁺ 403.

Ejemplo 42

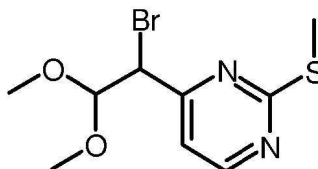
4-(2-metoxi-vinil)-2-metilsulfanil-pirimidina



5 Se disolvió cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (68,6 g, 0,2 moles) en THF (1.000 ml) y se añadió diisopropilamida de litio (100 ml, 0,2 moles) a la solución a -20°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, la solución de 2-(metiltio)pirimidín-4-carbaldehído (15,4 g, 0,1 moles) en THF (400 ml) se añadió a la solución gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadió a la mezcla solución acuosa saturada de cloruro amónico (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (1.500 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía (éter de petróleo: acetato de etilo, 3:1), proporcionando 4-(2-metoxi-vinil)-2-metilsulfanil-pirimidina en forma de sólido amarillo. (rendimiento: 11,2 g, 61,2%). CL-EM: $[M+H]^+$ 183.

15 Ejemplo 43

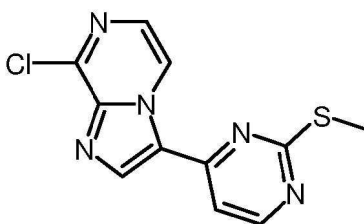
4-(1-bromo-2,2-dimetoxi-etil)-2-metilsulfanil-pirimidina



20 A una solución bajo agitación de 4-(2-metoxi-vinil)-2-metilsulfanil-pirimidina (del Ejemplo 42, *supra*) (11,2 g, 61,2 mmoles) en metanol (100 ml) se añadió N-bromosuccinimida (12 g, 67,3 mmoles) a 0°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua (100 ml) a la mezcla, se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. A continuación, se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía (éter de petróleo: acetato de etilo, 5:1), proporcionando 4-(1-bromo-2,2-dimetoxi-etil)-2-metilsulfanil-pirimidina en forma de un aceite amarillo. (rendimiento: 11,5g, 64,1%). CL-EM: $[M+H]^+$ 293.

30 Ejemplo 44

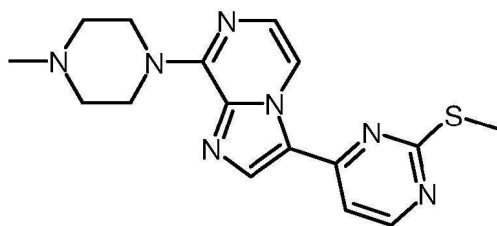
8-cloro-3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazina



35 La mezcla de 4-(1-bromo-2,2-dimetoxi-etil)-2-metilsulfanil-pirimidina (del Ejemplo 43, *supra*) (7,5 g, 25,6 mmoles), 3-cloropirazín-2-amina (3,96 g, 30,7 mmoles) y ácido p-touenosulfónico (1,594 g, 9,22 mmoles) en mezcla de solventes acetonitrilo/agua (120 ml: 6 ml) se calentó bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía (diclorometano: metanol, 20:1), proporcionando 8-cloro-3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazina en forma de sólido blanco. (rendimiento: 2,3 g, 32,4%). CL-EM: $[M+H]^+$ 278.

40 Ejemplo 45

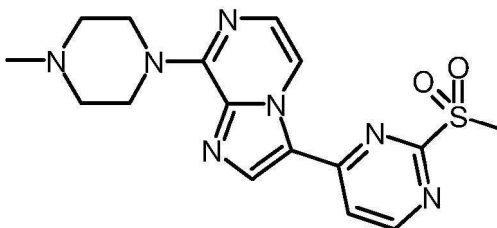
45 8-(4-metil-piperazín-1-il)-3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazina



A una solución de 8-cloro-3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 44, *supra*) (1,36 g, 4,91 mmoles) en iPrOH (100 ml) se añadió 1-metilpiperazina (0,64 g, 6,38 mmoles) seguido de diisopropiletilamina (0,82 g, 6,38 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 15 horas y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (150 ml) y se lavó con agua (3x25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, proporcionando 8-(4-metil-piperazín-1-il)-3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazina. (rendimiento: 1,4 g, 83,7%). CL-EM: $[M+H]^+$ 342.

Ejemplo 46

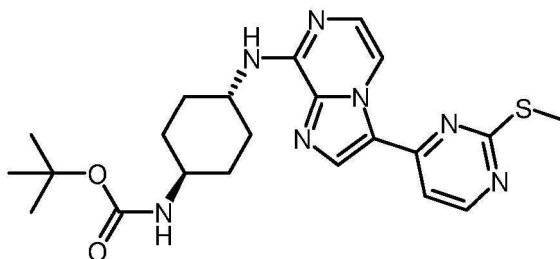
3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina



Se disolvió 8-(4-metil-piperazín-1-il)-3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 45, *supra*) (0,9 g, 2,64 mmoles) en diclorometano (40 ml) y se añadió lentamente m-CPBA (1,07 g, 5,28 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el sólido se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 20 g, malla 200~300, eluyendo con diclorometano: metanol, 1:1), proporcionando 3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina. (rendimiento: 0,9 g, 91,4%). CL-EM: $[M+H]^+$ 374.

Ejemplo 47

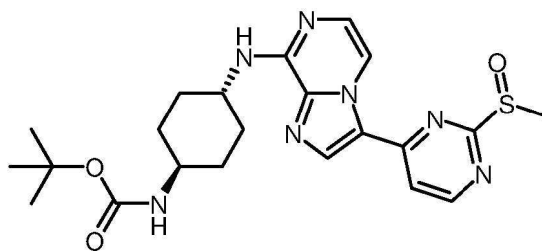
terc-butil-éster de ácido {4-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico



A una solución de 8-cloro-3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 44, *supra*) (0,9 g, 3,24 mmoles) en DMF (25 ml) se añadió terc-butil-éster de ácido trans-(4-amino-ciclohexil)-carbámico (1,04 g, 4,86 mmoles) seguido de diisopropiletilamina (0,63 g, 4,86 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 15 horas y se vertió la mezcla en agua. El precipitado formado se filtró y el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla 200~300, eluyendo con diclorometano: metanol, 50:1), proporcionando terc-butil-éster de ácido {4-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico. (rendimiento: 1,23 g, 83,4%). CL-EM: $[M+H]^+$ 456.

Ejemplo 48

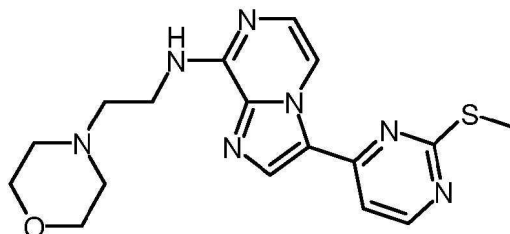
terc-butil-éster de ácido {4-[3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico



Se disolvió {4-[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (del Ejemplo 47, *supra*) (150 mg, 0,323 mmoles) en diclorometano (20 ml) y después se añadió lentamente m-CPBA (134 mg, 0,659 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el sólido se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla 200~300, eluyendo con diclorometano: metanol, 20:1), proporcionando terc-butil-éster de ácido {4-[3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico. (rendimiento: 110mg, 70,8%). CL-EM: $[M+H]^+$ 472.

Ejemplo 49

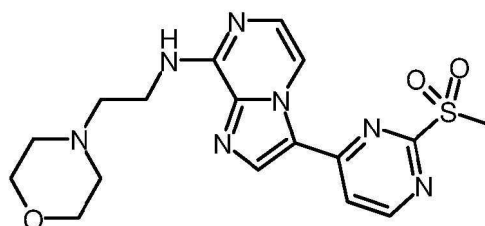
[3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolín-4-il-etil)-amina



A una solución de 8-cloro-3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 44, *supra*) (400 mg, 1,44 mmoles) en iPrOH (20 ml) se añadió 2-morfolino-etanamina (244 mg, 1,88 mmoles) seguido de diisopropiletanamina (242 mg, 1,88 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 15 horas y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (150 ml) y se lavó con agua (3x25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, proporcionando 3-(2-metil-sulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolín-4-il-etil)-amina. (rendimiento: 410 g, 76,8%). CL-EM: $[M+H]^+$ 372.

Ejemplo 50

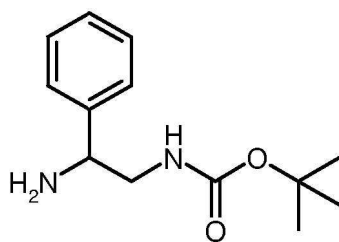
[3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolín-4-il-etil)-amina



Se disolvió [3-(2-metilsulfanil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolín-4-il-etil)-amina (del Ejemplo 49, *supra*) (410 mg, 1,11 mmoles) en diclorometano (20 ml) y después se añadió lentamente m-CPBA (449 mg, 2,21 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. A continuación, se eliminó el solvente bajo presión reducida y el sólido se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, 10 g, malla 200~300, eluyendo con diclorometano: metanol, 1:3), proporcionando [3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolín-4-il-etil)-amina. (rendimiento: 300mg, 67,4%). CL-EM: $[M+H]^+$ 404.

Ejemplo 51

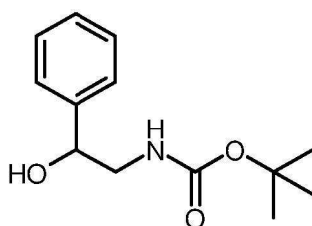
terc-butil-éster de ácido (2-amino-2-fenil-etil)-carbámico



Se preparó terc-butil-éster de ácido (2-amino-2-fenil-etil)-carbámico según el procedimiento de la literatura en Seefeld, M. A.; Rouse, M. B.; Heerding, D. A.; Peace, S.; Yamashita, D. S.; McNulty, K. C., documento nº WO 2008/098104, 14 de agosto de 2008.

Etapas A

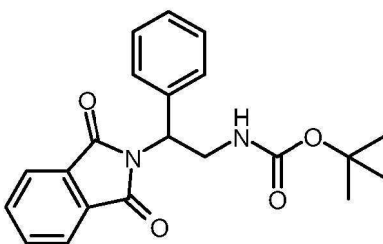
terc-butil-éster de ácido (2-hidroxi-2-fenil-etil)-carbámico



A una solución bajo agitación de 2-amino-1-feniletanol (20 g, 145,8 mmoles) en THF (300 ml) se añadió la solución de Boc₂O (31,1 g, 153,1 mmoles) en THF (100 ml) a 0°C. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Dicha mezcla se concentró, proporcionando terc-butil-éster de ácido (2-hidroxi-2-fenil-etil)-carbámico puro en forma de sólido blanco. (rendimiento: 34,4g, 100%).

Etapas B

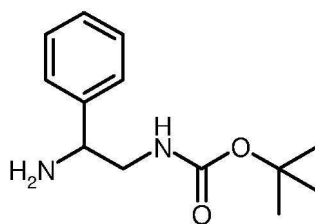
terc-butil-éster de ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico



A una solución de terc-butil-éster de ácido (2-hidroxi-2-fenil-etil)-carbámico (34,4 g, 145,0 mmoles), ftalimida (21,3 g, 145 mmoles) y PPh₃ (49,4 g, 188,5 mmoles) se añadió gota a gota DEAD (32,8 g, 188,5 mmoles) bajo agitación a 0°C. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo, 20:1 a 5:1), proporcionando terc-butil-éster de ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico en forma de sólido blanco. (rendimiento: 39 g, 74%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,88 -7,80 (*m*, 2H), 7,74 -7,68 (*m*, 2H), 7,49 -7,47 (*m*, 2H), 7,38 -7,26 (*m*, 3H), 5,56 -5,50 (*m*, 1H), 4,83 (*brs*, 1H), 4,28 -4,22 (*m*, 1H), 3,93 -3,87 (*m*, 1H), 1,35 (*s*, 9H). CL-EM: [M-Boc+H]⁺ 267.

Etapas C

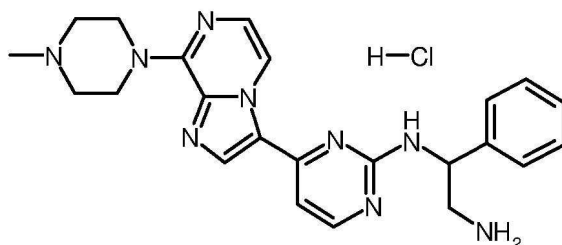
terc-butil-éster de ácido (2-amino-2-fenil-etil)-carbámico



A una solución de terc-butil-éster de ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico (23 g, 63 mmoles) en THF (180 ml) y MeOH (180 ml) se añadió hidrato de hidrazina al 85% (37 ml, 630 mmoles) lentamente. La mezcla resultante se calentó a 65°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano:MeOH, 100:1, NH₃·H₂O al 1%), proporcionando terc-butil-éster de ácido (2-amino-2-fenil-etil)-carbámico en forma de sólido blanco. (rendimiento: 7,4 g, 50%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,35 -7,24 (m, 5H), 4,81 (brs, 1H), 4,08 -4,03 (m, 1H), 3,38-3,21 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). CL-EM: [M+H]⁺ 237.

Ejemplo 52

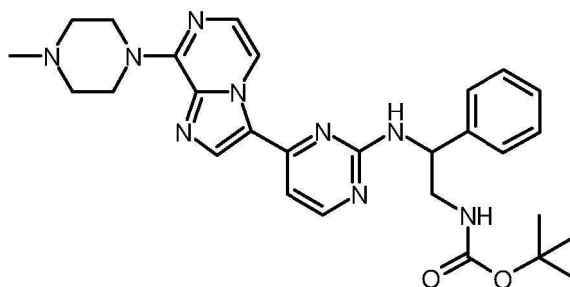
N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-1-fenil-etano-1,2-diamina; hidrocloreto



465.99

Etapa A

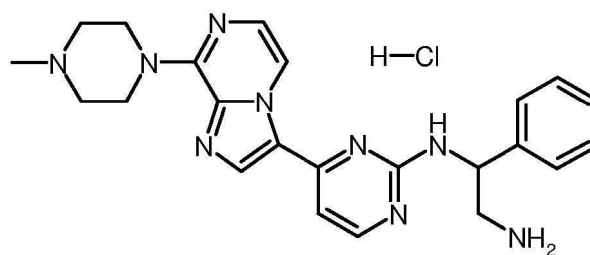
terc-butil-éster de (2-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino}-2-feniletíl)-carbámico; hidrocloreto de ácido



La mezcla de 3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 46, *supra*) (120 mg, 0,32 mmoles) y terc-butil-éster de ácido (2-amino-2-feniletíl)-carbámico (del Ejemplo 51, *supra*) (305 mg, 1,29 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla 200-300, eluyendo con diclorometano: metanol, 50:1 a 20:1), proporcionando terc-butil-éster de ácido (2-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino}-2-feniletíl)-carbámico en bruto (rendimiento (44 mg). CL-EM: [M+H]⁺ 530.

Etapa B

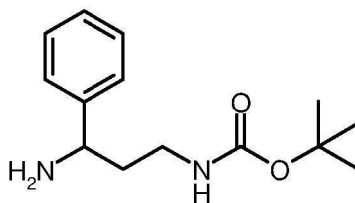
N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-1-fenil-etano-1,2-diamina; hidrocloreto



A una solución de terc-butil-éster de ácido (2-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino}-2-feniletíl)-carbámico en bruto (44 mg, 0,083 mmoles) en etanol (3 ml) se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y después se purificó el sólido mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con producto. Tras sonicar durante varios minutos, se concentró la solución bajo presión reducida, proporcionando N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-1-fenil-etano-1,2-diamina; hidrocloreto (rendimiento: 41 mg, 100%). RMN-¹H (300 MHz, D₂O): δ 8,49 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 6,3Hz), 7,47 -7,23 (m, 7H), 5,45 (brs, 1H), 4,96 -4,94 (m, 2H), 3,61 -3,46 (m, 6H), 3,26 -3,22 (m, 2H), 2,86 (s, 3H). CL-EM: [M+H]⁺ 430.

Ejemplo 53

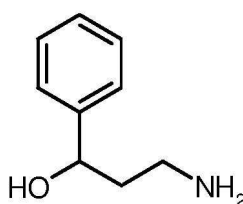
15 terc-butil-éster de ácido (3-amino-3-fenil-propil)-carbámico



20 Se preparó terc-butil-éster de ácido (3-amino-3-fenil-propil)-carbámico según el procedimiento de la literatura en Seefeld, M. A.; Rouse, M. B.; Heerding, D. A.; Peace, S.; Yamashita, D. S.; McNulty, K. C., documento nº WO 2008/098104, 14 de agosto de 2008.

Etapa A

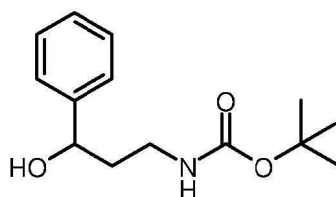
25 3-amino-1-fenil-propán-1-ol



30 A una suspensión bajo agitación de LAH (20 g, 517 mmoles) en THF seco (500 ml) se añadió una solución de 3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (30 g, 207 mmoles) en THF seco (300 ml) gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 25°C y después se calentó a 70°C durante 2 horas. Tras enfriar a 0°C, se añadió gota a gota una solución saturada de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (200 ml). Se secó la solución orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (metanol: diclorometano, 1:10), proporcionando 3-amino-1-fenil-propán-1-ol. (rendimiento: 30 g). CL-EM: [M+H]⁺ 152.

Etapa B

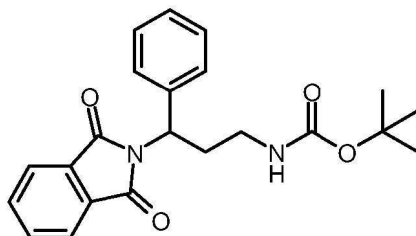
terc-butil-éster de ácido (3-hidroxi-3-fenil-propil)-carbámico



Se añadió Et₃N (1,36 g, 14 mmoles) a una solución de 3-amino-1-fenil-propán-1-ol (1,7 g, 11,3 mmoles) en THF (20 ml) bajo agitación. Se añadió gota a gota Boc₂O (3,0 g, 13,7 mmoles) en THF (20 ml) a la solución a 0°C. A continuación, la mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo, 3:1), proporcionando terc-butil-éster de ácido (3-hidroxi-3-fenil-propil)-carbámico. (rendimiento: 1,7 g, 60%). CL-EM: [M+23]⁺ 274.

Etapa C

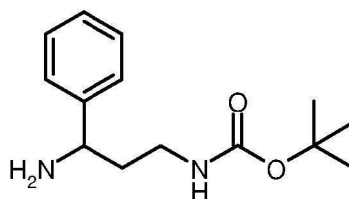
terc-butil-éster de ácido [3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-fenil-propil]-carbámico



A una solución de terc-butil-éster de ácido (3-hidroxi-3-fenil-propil)-carbámico (10,4 g, 41,4 mmoles), ftalimida (5,2 g, 36,6 mmoles) y PPh₃ (14,6 g, 55,5 mmoles) en THF (204 ml) se añadió gota a gota DEAD (8,9 ml, 55 mmoles) bajo agitación a 0°C. A continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo, 3:1), proporcionando terc-butil-éster de ácido [3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-fenil-propil]-carbámico. (rendimiento: 10,5 g, 66,8%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,81 -7,75 (*m*, 2H), 7,69 -7,64 (*m*, 2H), 7,53 -7,50 (*m*, 2H), 7,34-7,23 (*m*, 3H), 5,44 -5,38 (*m*, 1H), 4,74 (*brs*, 1H), 3,29 -3,07 (*m*, 2H), 2,83 -2,75 (*m*, 1H), 2,51 -2,42 (*m*, 1H), 1,42 (*s*, 9H). CL-EM: [M-Boc+H]⁺ 281.

Etapa D

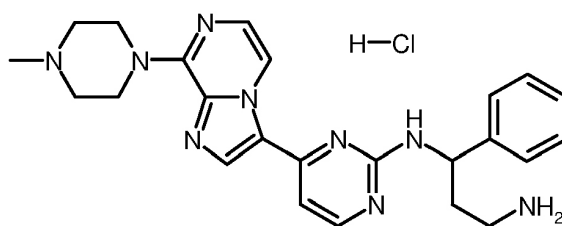
terc-butil-éster de ácido (3-amino-3-fenil-propil)-carbámico



Se añadió hidrato de hidrazina (al 85%, 5,1 ml, 74 mmoles) a una solución de terc-butil-éster de ácido [3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-fenil-propil]-carbámico (2,8 g, 7,4 mmoles) en THF (25 ml) y MeOH (25 ml). La mezcla resultante se calentó a 65°C durante 6 horas. A continuación, se filtró el precipitado y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (diclorometano: MeOH, 100:1, NH₃·H₂O al 1%), proporcionando terc-butil-éster de ácido (3-amino-3-fenil-propil)-carbámico en forma de un sólido blanquecino. (rendimiento: 1,7 g, 92%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,31 -7,18 (*m*, 5H), 6,82 (*brs*, 1H), 3,78 -3,74 (*m*, 1H), 2,92 (*brs*, 2H), 1,82 (*s*, 2H), 1,63 -1,61 (*m*, 2H), 1,37 (*s*, 9H). CL-EM: [M+H]⁺ 251.

Ejemplo 54

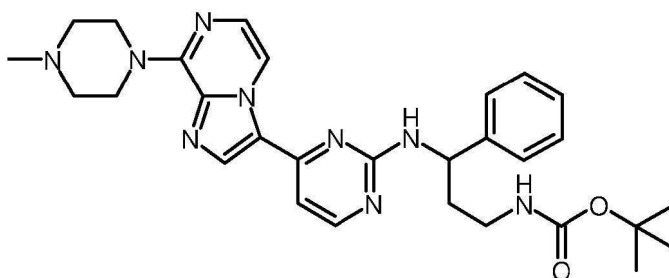
N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-1-fenil-propano-1,3-diamina; hidrocloreto



480,02

Etapla A

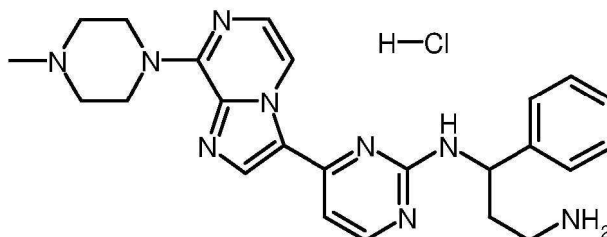
5 terc-butil-éster de ácido
 (3-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino}-3-fenil-propil)-carbámico; hidrocloreto



10 La mezcla de 3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 46, *supra*) (120 mg, 0,32 mmoles) y compuesto terc-butil-éster de ácido (3-amino-3-fenil-propil)-carbámico (del Ejemplo 53, *supra*) (322 mg, 1,29 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla 200~300, eluyendo con diclorometano: metanol, 50:1 a 20:1), proporcionando
 15 terc-butil-éster de ácido
 (3-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino}-3-fenil-propil)-carbámico en bruto. (rendimiento: 51 mg). CL-EM: $[M+H]^+$ 544.

Etapla B

20 N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-1-fenil-propano-1,3-diamina; hidrocloreto



25 A una solución de terc-butil-éster de ácido
 (3-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino}-3-fenil-propil)-carbámico en bruto (51 mg, 0,094 mmoles) en etanol (3 ml) se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y después se purificó el sólido mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con producto. Tras sonicar durante varios minutos, se concentró la solución bajo presión reducida, proporcionando
 30 N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-1-fenil-propano-1,3-diamina; hidrocloreto. (rendimiento: 59 mg, 100%). RMN-¹H (300 MHz, D₂O): δ 8,31 (*brs*, 1H), 8,29 (*s*, 1H), 8,09 (*brs*, 1H), 7,45 -7,16 (*m*, 6H), 5,15 (*brs*, 1H), 4,99 -4,94 (*m*, 2H), 3,62 -3,26 (*m*, 4H), 3,26 -3,02 (*m*, 4H), 2,87 (*s*, 3H), 2,28 -2,21 (*m*, 2H). CL-EM: $[M+H]^+$ 444.

Ejemplo 55

35 N1-{6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-1-fenil-etano-1,2-diamina; hidrocloreto

Etapa A

CN1CCN(C1)c2nc3nc4c(ncn34)c5ccc(NC(Cc6ccccc6)CNC(=O)OC(C)(C)C)c5

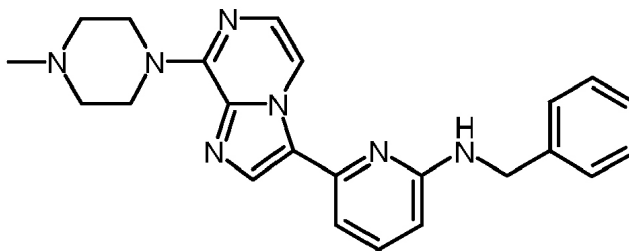
Etapa B

C1CCN(C1)c2nc3c(ncn3c2c4cccnc4)cc5cccnc5NC(CN)Cc6ccccc6.Cl

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD):

Ejemplo 56

bencil-{6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-amina

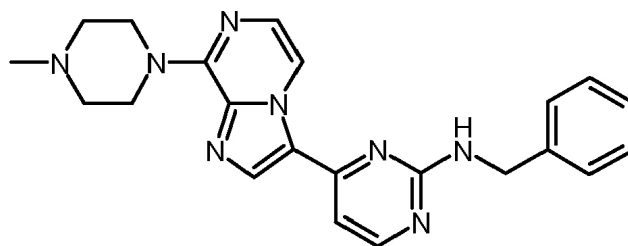


399,5

- 5 Una mezcla de 3-(6-bromo-piridín-2-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 39, *supra*) (0,187 g, 0,5 mmoles), bencilamina (0,075 g, 0,7 mmoles), Pd₂(dba)₃ (30 mg), Davephos (40 mg), NaOtBu (70 mg, 0,73 mmoles) en dioxano (20 ml) se burbujeó con N₂ durante varios minutos y después se calentó bajo N₂ bajo reflujo durante la noche. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo en primer lugar se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂: CH₃OH, 100: 1) y después mediante HPLC preparativa, proporcionando bencil-{6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-amina. (rendimiento: 70 mg, 35%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (*d*, 1H, *J* = 4,5 Hz), 7,88 (*s*, 1H), 7,51 -7,24 (*m*, 7H), 7,02 (*d*, 1H, *J* = 7,2 Hz), 6,37 (*d*, 1H, *J* = 8,1 Hz), 5,03 -5,02 (*m*, 1H), 4,62 (*d*, 2H, *J* = 3,9 Hz), 4,24 (*brs*, 4H), 2,61 -2,58 (*m*, 4H), 2,36 (*s*, 3H). CL-EM: [M+H]⁺ 400.

Ejemplo 57

bencil-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-amina

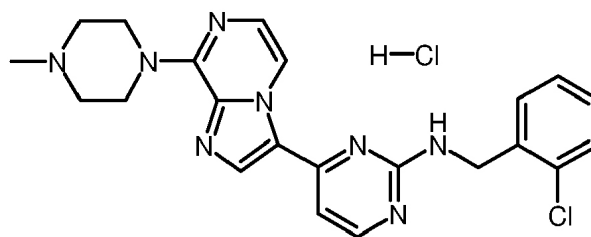


400,49

- 20 La mezcla de 3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 46, *supra*) (150 mg, 0,402 mmoles) y bencilamina (51,7 mg, 0,482 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla de 200~300, eluyendo con diclorometano: metanol, 30:1 a 10:1), proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. y se concentró, proporcionando bencil-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-amina. (rendimiento: 25 mg, 15,5%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (*brs*, 1H), 8,31 (*d*, 1H, *J* = 4,8Hz), 8,04 (*s*, 1H), 7,42 -7,28 (*m*, 5H), 6,94 (*d*, 1H, *J* = 5,4Hz), 5,68 (*brs*, 1H), 4,71 (*d*, 2H, *J* = 5,7Hz), 4,24 (*brs*, 4H), 2,60 -2,57 (*m*, 4 H), 2,36 (*s*, 3H). CL-EM: [M+H]⁺ 401.

Ejemplo 58

(2-clorobencil)-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-amina; hidrocloreto

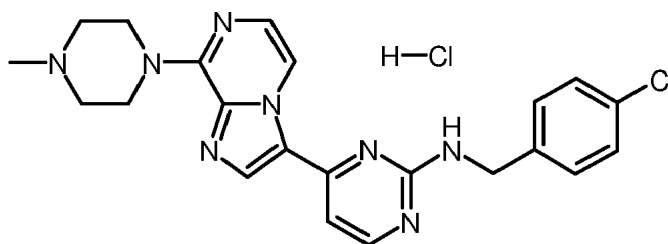


471,39

La mezcla de 3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 46, *supra*) (150 mg, 0,402 mmoles) y 2-clorobencilamina (228 mg, 1,608 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla de 200~300, eluyendo con diclorometano: metanol, 30:1~10:1), proporcionando el producto en bruto (90 mg). El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con producto. Tras sonicar durante varios minutos, se concentró la solución bajo presión reducida, proporcionando (2-cloro-bencil)-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-amina; hidrocloreto. (rendimiento: 25 mg, 14,3%). RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,52-7,38(*m*, 4H), 7,23(*brs*, 2H), 5,49-5,45(*m*, 2H), 4,87(*brs*, 2H), 3,56(*brs*, 4H), 3,24 (*brs*, 2H), 2,87 (s, 3H). CL-EM: [M+H]⁺ 435.

Ejemplo 59

(4-clorobencil)-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-amina; hidrocloreto

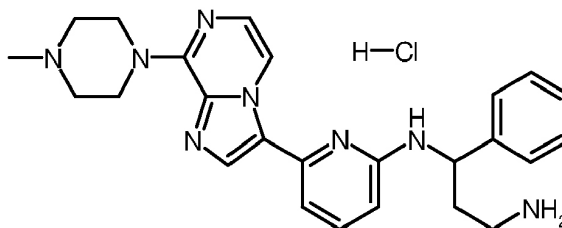


471,39

La mezcla de 3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 46, *supra*) (150 mg, 0,402 mmoles) y 4-clorobencilamina (228 mg, 1,608 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla de 200~300, eluyendo con diclorometano: metanol, 30:1~10:1), proporcionando el producto en bruto (100 mg). El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con producto. Tras sonicar durante varios minutos, se concentró la solución bajo presión reducida, proporcionando (4-cloro-bencil)-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-amina; hidrocloreto. (rendimiento: 38 mg, 21,8%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,53 (*d*, 1H, *J* = 6,9Hz), 7,38-7,29(*m*, 6H), 5,48-5,43(*m*, 2H), 4,76(*brs*, 2H), 3,68-3,61 (*m*, 4H), 3,34-3,27 (*m*, 4H), 2,89 (s, 3H). CL-EM: [M+H]⁺ 435.

Ejemplo 60

N1-{6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-1-fenil-propano-1,3-diamina; hidrocloreto

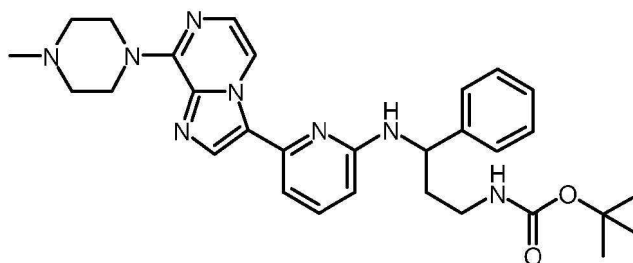


479,03

Etapla A

terc-butil-éster de ácido
(3-{6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il-amino}-3-fenilpropil)-carbámico

5

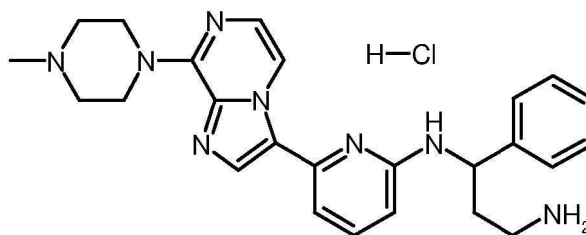


Una mezcla de 3-(6-bromo-piridín-2-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 39, *supra*) (0,56 g, 1,5 mmoles), terc-butil-éster de ácido (3-amino-3-fenil-propil)-carbámico (del Ejemplo 53, *supra*) (0,45 g, 1,8 mmoles), Pd₂(dba)₃ (90 mg), Davephos (120 mg), K₂CO₃ (0,25 g, 1,8 mmoles) en dioxano (60 ml) en un tubo sellado se burbujeó con N₂ durante varios minutos y después se calentó a 130°C bajo N₂ durante 15 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo en primer lugar se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂: CH₃OH, 100: 1) y después mediante HPLC preparativa, proporcionando terc-butil-éster de ácido (3-{6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il-amino}-3-fenil-propil)-carbámico. (rendimiento: 44 mg, 5,4%). CL-EM: [M+H]⁺ 543.

Etapla B

20

N1-{6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-1-fenil-propano-1,3-diamina; hidrocloreuro



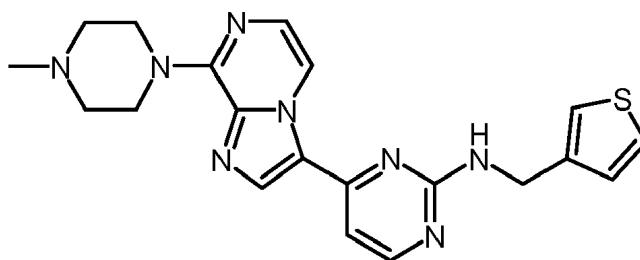
25

La solución de terc-butil-éster de ácido (3-{6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il-amino}-3-fenil-propil)-carbámico (44 mg, 0,08 mmoles) en etanol (4 ml) y HCl concentrado (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂ y se concentró bajo presión reducida, proporcionando N1-{6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-1-fenil-propano-1,3-diamina; hidrocloreuro. (rendimiento: 25 mg). RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,39 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,40 -7,48 (m, 7H), 6,78 (brs, 1H), 5,39 (brs, 1H), 5,01 (brs, 1H), 3,81-3,66 (m, 4H), 3,37 (brs, 2H), 3,12 -2,91 (m, 7H), 2,16-2,14 (m, 2H). CL-EM: [M+H]⁺ 443.

35

Ejemplo 61

{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-tiofén-3-ilmetil-amina

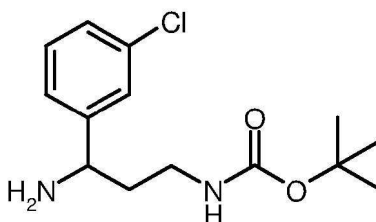


406,52

La mezcla de 3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 46, *supra*) (120 mg, 0,32 mmoles) y tiofén-3-ilmetanamina (145 mg, 1,28 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla de 200-300, eluyendo con diclorometano:metanol, 30:1 a 10:1), proporcionando {4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-tiofén-3-ilmetilamina. (rendimiento: 69 mg, 52,8%). RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,41 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 5,4Hz), 7,94 (t, 1H, J = 5,7Hz), 7,51 -7,34 (m, 3H), 7,20 -7,12 (m, 2H), 4,56 (d, 2H, J = 5,7Hz), 4,17 (brs, 4H), 2,52-2,44 (m, 4H), 2,23 (s, 3H). CL-EM: [M+H]⁺ 407.

Ejemplo 62

terc-butil-éster de ácido [3-amino-3-(3-cloro-fenil)-propil]-carbámico



Se preparó terc-butil-éster de ácido [3-amino-3-(3-cloro-fenil)-propil]-carbámico en un procedimiento análogo según el procedimiento de la literatura en Seefeld, M. A.; Rouse, M. B.; Heerding, D. A.; Peace, S.; Yamashita, D. S.; McNulty, K. C., documento nº WO 2008/098104, 14 de agosto de 2008.

Etapas A

3-amino-1-(3-cloro-fenil)-propán-1-ol

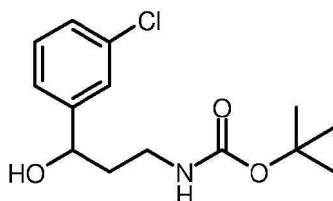


A una suspensión bajo agitación de LAH (16 g, 90 mmoles) en THF seco (200 ml) se añadió una solución de 3-(3-clorofenil)-

3-oxopropanonitrilo (10,4 g, 270 mmoles) en THF seco (200 ml) gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 25°C y después se calentó a 60°C durante 3 horas. Tras enfriar a 0°C, se añadió gota a gota una solución saturada de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Se secó la solución sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. Se utilizó 3-amino-1-(3-clorofenil)-propán-1-ol en bruto en la etapa siguiente sin purificación adicional. (rendimiento: 14,5 g). CL-EM: [M+H]⁺ 186.

Etapas B

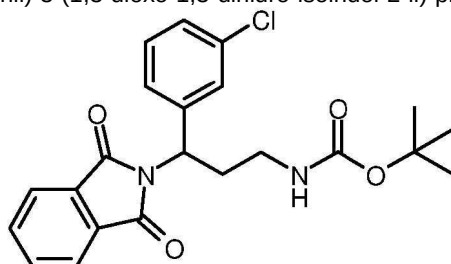
terc-butil-éster de ácido [3-(3-clorofenil)-3-hidroxi-propil]-carbámico



5 A una solución bajo agitación de 3-amino-1-(3-cloro-fenil)-propán-1-ol (29 g, 156 mmoles) en THF (300 ml) bajo agitación se añadió Boc_2O (40,5 g, 187 mmoles). Tras 0,5 horas, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: éter de petróleo, 1:20), proporcionando terc-butil-éster de ácido [3-(3-clorofenil)-3-hidroxi-propil]-carbámico. (rendimiento: 23 g, 52%). CL-EM: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 308.

Etapa C

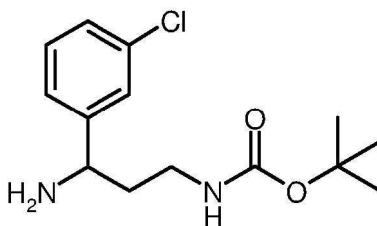
10 terc-butil-éster de ácido [3-(3-cloro-fenil)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propil]-carbámico



15 A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido [3-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-carbámico (12 g, 42 mmoles), ftalimida (6,2 g, 42 mmoles) y PPh_3 (14,3 g, 55 mmoles) en THF (150 ml) se añadió gota a gota DEAD (9,0 ml, 55 mmoles) bajo agitación a aproximadamente 5°C. Tras 1 hora, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: éter de petróleo, 1:8), proporcionando terc-butil-éster de ácido [3-(3-cloro-fenil)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propil]-carbámico. (rendimiento: 15,65 g, 90%). CL-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.

20 Etapa D

terc-butil-éster de ácido [3-amino-3-(3-cloro-fenil)-propil]-carbámico



25 A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido [3-(3-cloro-fenil)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propil]-carbámico (0,15 g, 0,36 mmoles) en THF (2 ml) y metanol (2 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,18 g, 3,6 mmoles). La mezcla se calentó a 55°C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Se lavó la mezcla orgánica con agua (3x1 ml), solución hipersalina (1 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (metanol: diclorometano, 1:100), proporcionando terc-butil-éster de ácido [3-amino-3-(3-cloro-fenil)-propil]-carbámico. (rendimiento: 0,061 g, 60%). CL-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.

Ejemplo 63

35 1-(3-clorofenil)-N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-propano-1,3-diamina; hidrocloreuro

Etapas A

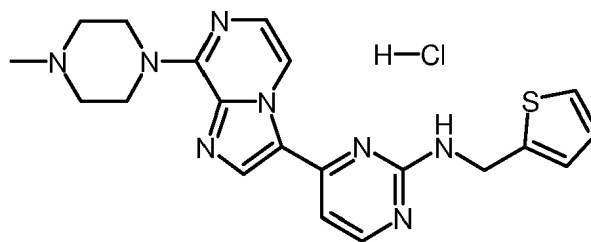
CN1CCN(CC1)c2nc3nc(cc3n2)c4ncnc4Nc5ccc(Cl)cc5CNC(=O)OC(C)(C)C

20 Etapa B

CN1CC[C@H](C1)C(c2ncnc3c2ncn3C4=CC=CC=C4Cl)Nc5ncnc6c5ncn6C7=CC=CC=C7

Ejemplo 64

{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-tiofén-2-ilmetil-amina; hidrocloreuro

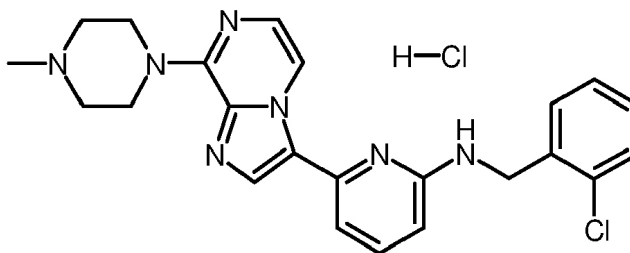


441,989

La mezcla de 3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 46, *supra*) (150 mg, 0,402 mmoles) y tiofén-2-ilmetanamina (182 mg, 1,608 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla 200~300, eluyendo con diclorometano: metanol, 30:1 a 10:1), proporcionando el producto en bruto (115 mg). El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con producto. Tras sonicar durante varios minutos, se concentró la solución bajo presión reducida, proporcionando {4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-tiofén-2-ilmetil-amina; hidrocloreuro. (rendimiento: 34 mg, 21,2%). RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 9,02 (*brs*, 1H), 8,84 (*s*, 1H), 8,39 (*d*, 1H, *J* = 6,3 Hz), 7,69 -7,63 (*m*, 2H), 7,40 (*brs*, 1H), 7,23 (*s*, 1H), 7,06 -7,03 (*m*, 1H), 5,62 -5,51 (*m*, 2H), 5,06 -4,99 (*m*, 2H), 3,88 -3,75 (*m*, 4H), 3,48 -3,37 (*m*, 2H), 3,00 (*s*, 3H). CL-EM: [M+H]⁺ 407.

Ejemplo 65

(2-clorobencil)-{6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-amina; hidrocloreuro

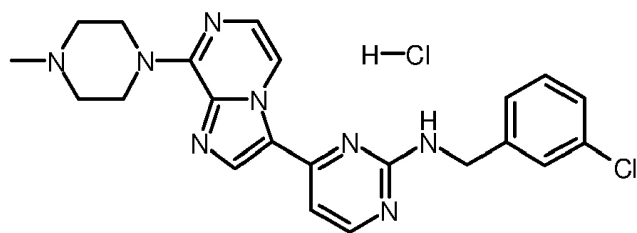


470,405

Una mezcla de 3-(6-bromo-piridín-2-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 39, *supra*) (0,187 g, 0,5 mmoles), 2-cloro-bencilamina (71 mg, 0,5 mmoles), Pd₂(dba)₃ (30 mg), Davephos (40 mg), NaOtBu (70 mg, 0,73 mmoles) en dioxano (20 ml) en un tubo sellado se burbujeó con N₂ durante varios minutos y después se calentó bajo N₂ a 100°C durante 15 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa. El producto obtenido se disolvió en etanol y después se añadió HCl concentrado (1 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se suspendió en diclorometano y se concentró, proporcionando (2-clorobencil)-{6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-amina; hidrocloreuro. (rendimiento: 47 mg). RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,39 (*d*, 1H, *J* = 5,4 Hz), 8,17 (*s*, 1H), 7,73 (*t*, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,40 -7,36 (*m*, 2H), 7,22 -7,09 (*m*, 4H), 6,87 (*d*, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,43 (*brs*, 2H), 4,64 (*s*, 2H), 3,86 -3,66 (*m*, 4H), 3,41 -3,37 (*m*, 2H), 2,91 (*s*, 3H). CL-EM: [M+H]⁺ 435.

Ejemplo 66

(3-clorobencil)-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-amina; hidrocloreuro

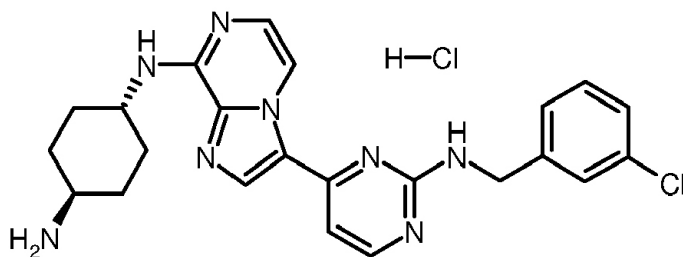


470,405

La mezcla de 3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 46, *supra*) (150 mg, 0,402 mmoles) y 3-clorobencilamina (228 mg, 1,608 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla 200~300, eluyendo con diclorometano: metanol, 30:1 a 10:1), proporcionando el producto en bruto (120 mg). A continuación, el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con producto. Tras sonicar durante varios minutos, se concentró la solución bajo presión reducida, proporcionando (3-cloro-bencil)-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-amina; hidrocloreuro. (rendimiento: 45 mg, 25,8%). RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,77 (s, 2H), 8,36 (brs, 1H), 7,64 -7,36 (m, 6H), 5,59 -5,55 (m, 3H), 4,98 -4,96 (m, 1H), 3,69 -3,63 (m, 4H), 3,41 (brs, 2H), 3,00 (s, 3H). CL-EM: [M+H]⁺ 436.

Ejemplo 67

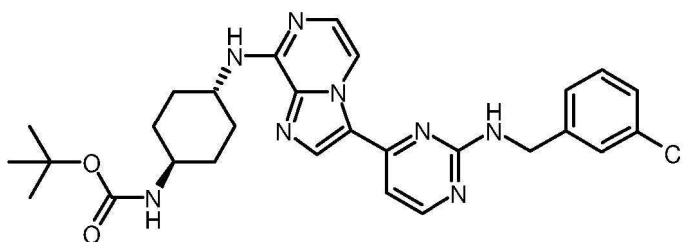
N-{3-[2-(3-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreuro



485,42

Etapas A

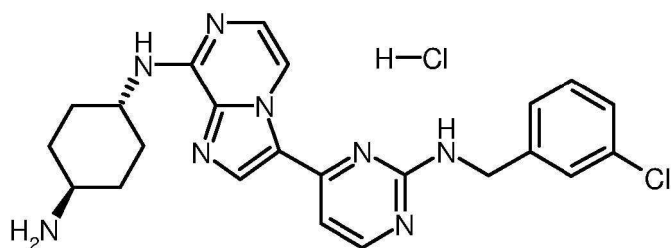
terc-butil-éster de ácido
(4-{3-[2-(3-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil)-carbámico



La mezcla de de ácido
{4-[3-(2-metilsulfonil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (del Ejemplo 48, *supra*) y (3-clorobencilamina) (120,3 mg, 0,849 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla de 200-300, eluyendo con diclorometano:metanol, 50:1 a 30:1), proporcionando de ácido
(4-{3-[2-(3-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil)-carbámico en bruto.
(rendimiento: 80 mg). CL-EM: [M+H]⁺ 549.

Etapas B

N-{3-[2-(3-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreuro



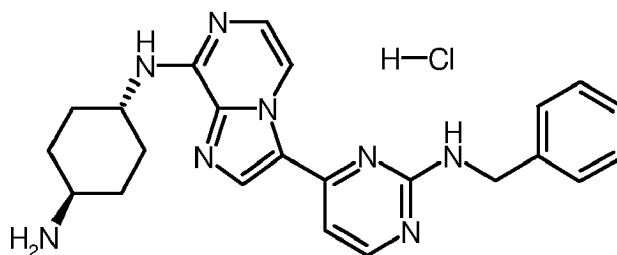
A una solución de terc-butil-éster de ácido
 (4-{3-[2-(3-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico en bruto (110 mg,
 0,205 mmoles) en etanol (5 ml) se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (5 ml). La mezcla de reacción se
 agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y después se purificó el
 sólido mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con producto. Tras sonicar
 durante varios minutos, la solución se concentró bajo presión reducida, proporcionando
 N-[3-[2-(3-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto.

(rendimiento: 58 mg, 60,9%).

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,75 (s, 1H), 8,45 (brs, 1H), 7,66 -7,53(m, 2H), 7,42 -7,26(m, 5H), 4,92 (brs, 2H), 4,07
 (brs, 1H), 3,25 (brs, 1H), 2,23(brs, 4H), 1,78 -1,75 (m, 4H). CL-EM: [M+H]⁺ 450.

Ejemplo 68

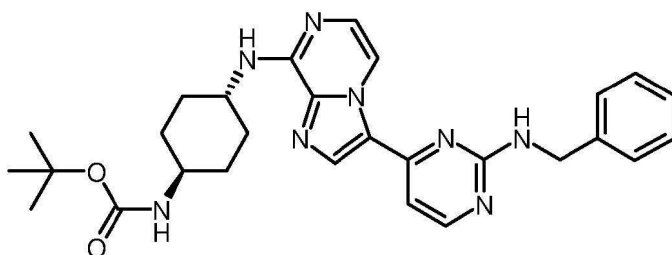
N-[3-(2-bencilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto



450,975

Etapa A

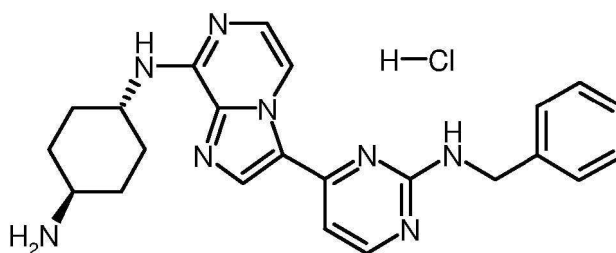
terc-butil-éster de ácido {4-[3-(2-bencilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico



La mezcla de terc-butil-éster de ácido
 {4-[3-(2-metilsulfinil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (del Ejemplo 48, *supra*) y
 bencilamina (118,2 mg, 1,104 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó
 mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla de 200-300, eluyendo con diclorometano:metanol, 50:1 a 30:1),
 proporcionando terc-butil-éster de ácido
 {4-[3-(2-bencilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico en bruto. (rendimiento: 80
 mg). CL-EM: [M + H]⁺ 515.

Etapa B

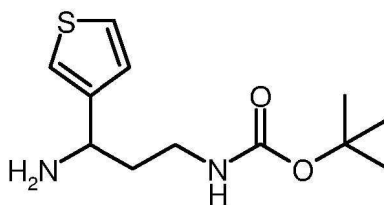
N-[3-(2-bencilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto



A una solución de terc-butil-éster de ácido {4-[3-(2-bencilamino-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico en bruto (400 mg, 0,182 mmoles) en etanol (5 ml) se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y después se purificó el sólido mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con producto. Tras sonicar durante varios minutos, la solución se concentró bajo presión reducida, proporcionando N-[3-(2-bencilamino-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto. (rendimiento: 33 mg, 28,9%). RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,73 (s, 1H), 8,45 (*brs*, 2H), 7,61 -7,32(*m*, 7H), 4,91 (*brs*, 2H), 4,11 (*brs*, 1H), 3,25 (*brs*, 1H), 2,23(*brs*, 4H), 1,77 -1,75 (*m*, 4H). CL-EM: [M+H]⁺ 415.

Ejemplo 69

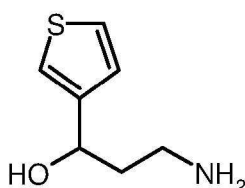
15 terc-butil-éster de ácido (3-amino-3-tiofén-3-il-propil)-carbámico



20 Se preparó terc-butil-éster de ácido (3-amino-3-tiofén-3-il-propil)-carbámico en un procedimiento análogo según el procedimiento de la literatura en Seefeld, M. A.; Rouse, M. B.; Heering, D. A.; Peace, S.; Yamashita, D. S.; McNulty, K. C., documento nº WO 2008/098104, 14 de agosto de 2008.

Etapa A

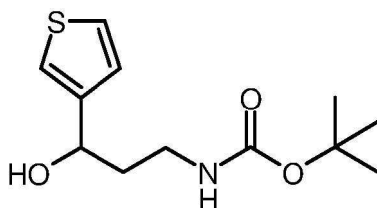
25 3-amino-1-tiofén-3-il-propán-1-ol



30 A una suspensión bajo agitación de LAH (1,45 g, 38,1 mmoles) en THF seco (120 ml) se añadió una solución de 3-oxo-3-(tiofén-3-il)propanonitrilo (4,8 g, 31,8 mmoles) en THF seco (40 ml) gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 25°C y después se calentó a 65°C durante 6 horas. Tras enfriar a 0°C, se añadió gota a gota una solución saturada de hidróxido sódico (2 ml) y se filtró la mezcla. El filtrado se concentró a sequedad, proporcionando 3-amino-1-tiofén-3-il-propán-1-ol en bruto, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,29 -7,26 (*m*, 2H), 7,05 (*dd*, 1H, *J*₁ = 4,8 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz), 5,04 (*dd*, 1H, *J*₁ = 8,1 Hz, *J*₂ = 3,0 Hz), 3,10 -3,05 (*m*, 2H), 1,82 -1,77 (*m*, 2H).

Etapa B

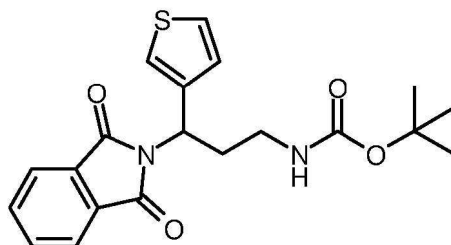
40 terc-butil-éster de ácido (3-hidroxi-3-tiofén-3-il-propil)-carbámico



A una solución bajo agitación de 3-amino-1-tiofén-3-il-propán-1-ol en bruto (23 g) en THF (100 ml) se añadió Boc_2O (31,6 g, 146,3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: éter de petróleo, 1:10), proporcionando terc-butil-éster de ácido (3-hidroxi-3-tiofén-3-il-propil)-carbámico. (rendimiento: 21,5 g, 51% en dos etapas). RMN^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,08 -8,06 (*m*, 1H), 7,55 -7,53 (*m*, 1H), 7,34 -7,30 (*m*, 1H), 5,10 (*s*, 1H), 3,52 -3,48 (*m*, 2H), 3,13 -3,09 (*m*, 2H), 1,42 (*s*, 9H). CL-EM: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 280.

Etapa C

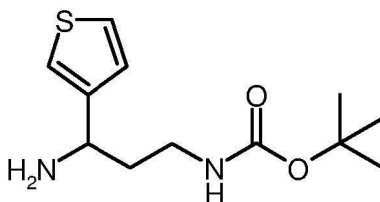
terc-butil-éster de ácido 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-tiofén-3-il-propil)-carbámico



A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (3-hidroxi-3-tiofén-3-il-propil)-carbámico (21,5 g, 83,6 mmoles), ftalimida (12,3 g, 83,6 mmoles) y PPh_3 (28,5 g, 108,6 mmoles) en THF (400 ml) se añadió gota a gota DEAD (17,6 ml, 108,6 mmoles) a 25°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: éter de petróleo, 1:6), proporcionando terc-butil-éster de ácido 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-tiofén-3-il-propil)-carbámico. (rendimiento: 12 g, 38%). RMN^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,82 -7,77 (*m*, 2H), 7,72 -7,68 (*m*, 2H), 7,36 (*d*, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 7,26 -7,18 (*m*, 2H), 5,50 (*dd*, 1H, $J_1 = 9,6\text{ Hz}$, $J_2 = 6\text{Hz}$), 4,65 (*brs*, 1H), 3,24 -3,07 (*m*, 2H), 2,72 -2,67 (*m*, 1H), 2,47 -2,40 (*m*, 1H), 1,40 (*s*, 9H). CL-EM: $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 287.

Etapa D

terc-butil-éster de ácido (3-amino-3-tiofén-3-il-propil)-carbámico



A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-tiofén-3-il-propil)-carbámico (12 g, 31,1 mmoles) en metanol (150 ml) se añadió hidrato de hidrazina (18 ml, acuoso al 85%). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 14 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (metanol: diclorometano, 1:50 a 1:20, $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 0,1%), proporcionando terc-butil-éster de ácido (3-amino-3-tiofén-3-il-propil)-carbámico. (rendimiento: 7,6 g, 95%). RMN^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,49 (*s*, 1H), 7,25 -7,08 (*m*, 2H), 6,82 (*brs*, 1H), 3,85 (*t*, 1H, $J = 6,0\text{Hz}$), 3,18 -2,95 (*m*, 4H), 1,75 -1,62 (*m*, 2H), 1,37 (*s*, 9H). CL-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 257.

Ejemplo 70

N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-1-tiofén-3-il-propano-1,3-diamina; hidrocloreuro

Etapas A

CN1CCN(C1)c2nc3nc(cc3n2)c4ncnc4NC(C)C(C)C(=O)OC(C)(C)C

Etapa B

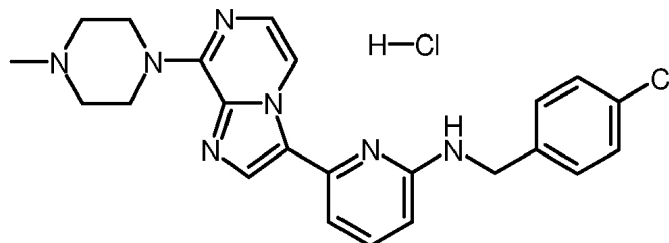
C1CCN(C1)c2nc3c(ncn3c2c4ccc(NCCN)cc4)c5ccccc5S.Cl

47

Ejemplo 71

(4-clorobencil)-{6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-amina; hidrocloreto

5



470,406

Una mezcla de 3-(6-bromo-piridín-2-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 39, *supra*) (0,373 g, 1,0 mmoles), 4-cloro-bencilamina (0,14 g, 1,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (60 mg), Davephos (80 mg), NaOtBu (140 mg, 1,46 mmoles) se suspendió en dioxano (25 ml). La solución se burbujeó con N₂ durante varios minutos y después se calentó bajo N₂ a 100°C durante 15 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando (4-clorobencil)-{6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-amina; hidrocloreto. (rendimiento: 31 mg, 7,1%).

10

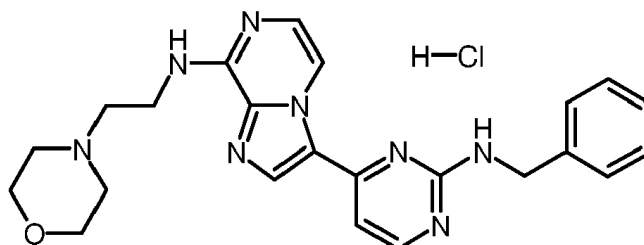
15

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,54 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,42 -7,35 (m, 4H), 7,25 -7,20 (m, 2H), 6,88 -6,85 (m, 1H), 5,50 -5,46 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,78 -3,74 (m, 4H), 3,42 (brs, 2H), 3,01 (s, 3H). CL-EM: [M+H]⁺ 434.

Ejemplo 72

[3-(2-bencilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolín-4-il-etil)-amina; hidrocloreto

20



466,97

La mezcla de [3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolín-4-il-etil)-amina (del Ejemplo 50, *supra*) (120 mg, 0,30 mmoles) y bencilamina (128 mg, 1,19 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla 200-300, eluyendo con diclorometano: metanol, 30:1 a 10:1), proporcionando el producto en bruto (100 mg). El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con producto. Tras sonicar durante varios minutos, la solución se concentró bajo presión reducida, proporcionando [3-(2-bencilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolín-4-il-etil)-amina; hidrocloreto. (rendimiento: 25 mg, 19,5%).

25

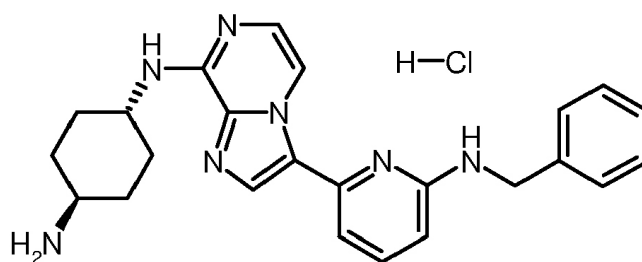
30

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,77 (s, 1H), 8,57 -8,38 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,48 -7,34 (m, 6H), 4,82 (brs, 2H), 4,21 (brs, 2H), 3,99 (brs, 4H), 3,63 -3,47 (m, 6H). CL-EM: [M+H]⁺ 431.

Ejemplo 73

N-[3-(6-bencilamino-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto

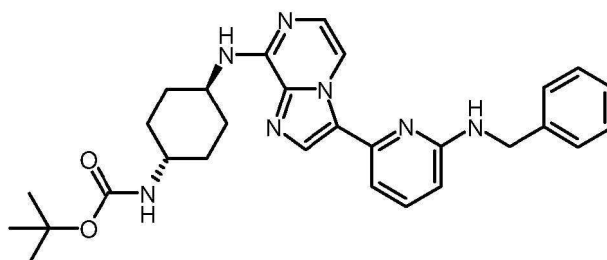
35



449,99

Etapla A

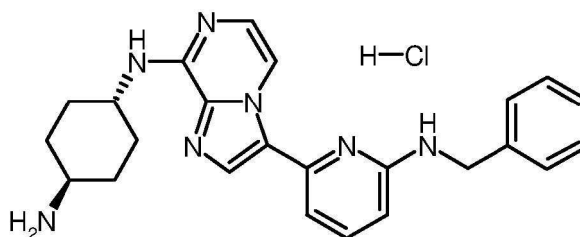
- 5 terc-butil-éster de ácido {4-[3-(6-bencilamino-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico



- 10 Una mezcla de de terc-butil-éster de ácido
 {4-[3-(6-bromo-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (del Ejemplo 40, *supra*) (0,487 g, 1,0 mmoles), bencilamina (0,214 g, 2,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (60 mg), Davephos (80 mg), NaOtBu (140 mg, 1,46 mmoles) en dioxano (25 ml) en un tubo sellado se burbujeó con N₂ durante varios minutos y después se calentó bajo N₂ a 110°C durante 15 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando
 15 terc-butil-éster de ácido {4-[3-(6-bencilamino-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico. (rendimiento: 80 mg). CL-EM: [M+H]⁺ 514.

Etapla B

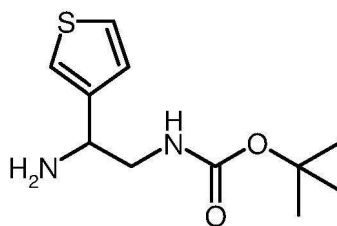
- 20 N-[3-(6-bencilamino-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreuro



- 25 La mezcla de de terc-butil-éster de ácido
 {4-[3-(6-bencilamino-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (80 mg, 0,156 mmoles) en etanol (4 ml) y HCl concentrado (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando N-[3-(6-bencilamino-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreuro. (rendimiento: 50 mg).
 30 RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,16 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,93 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,45 -7,17 (m, 7H), 7,09 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,70 (s, 2H), 4,04 (brs, 1H), 3,23 (brs, 1H), 2,22-2,15 (m, 4H), 1,80-1,75 (m, 4H). CL-EM: [M+H]⁺ 414.

Ejemplo 74

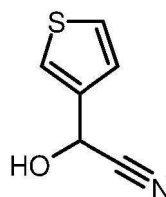
- 35 terc-butil-éster de ácido (2-amino-2-tiofén-3-il-etil)-carbámico



Se preparó terc-butil-éster de ácido (2-amino-2-tiofén-3-il-etil)-carbámico en un procedimiento análogo según el procedimiento de la literatura en Seefeld, M. A.; Rouse, M. B.; Heerding, D. A.; Peace, S.; Yamashita, D. S.; McNulty, K. C., documento nº WO 2008/098104, 14 de agosto de 2008.

Etapas A

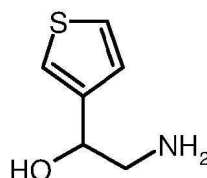
hidroxi-tiofén-3-il-acetonitrilo



A una suspensión bajo agitación de KCN (18,6 g, 286 mmoles) en metanol (100 ml) se añadió tiofén-3-carbaldehído (20 ml, 178 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió ácido acético (4,4 ml) gota a gota a 0°C. Tras 30 minutos, la mezcla se calentó a 15°C y se agitó durante 20 horas. Se añadió NaHCO₃ (15 g). La mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Se lavó la mezcla orgánica con agua (3x25 ml), solución hipersalina (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: éter de petróleo, 1:10), proporcionando hidroxi-tiofén-3-il-acetonitrilo. (rendimiento: 15 g, 60%). CL-EM: [M+Na]⁺ 162.

Etapas B

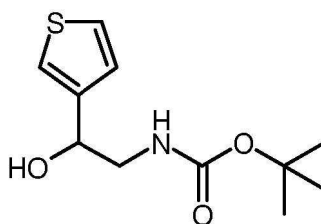
2-amino-1-tiofén-3-il-etanol



A una suspensión bajo agitación de LAH (8,7 g, 225 mmoles) en THF seco (300 ml) se añadió una solución de hidroxi-tiofén-3-il-acetonitrilo (12,5 ml, 90 mmoles) en THF seco (50 ml) gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante la noche. Tras enfriar a 10°C, se añadió H₂O (8,7 ml) a la solución, seguido de solución de NaOH (8,7 ml, al 15%), seguido de H₂O (26 ml). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad, proporcionando 2-amino-1-tiofén-3-il-etanol en bruto. (rendimiento: 12,9 g, en bruto). CL-EM: [M+H]⁺ 144.

Etapas C

terc-butil-éster de ácido (2-hidroxi-2-tiofén-3-il-etil)-carbámico

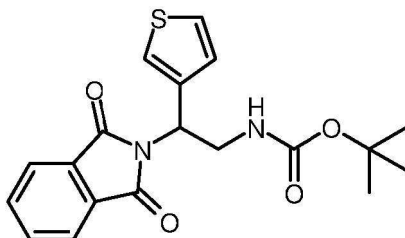


A una solución bajo agitación de 2-amino-1-tiofén-3-il-etanol en bruto (12,9 g, en bruto) en THF (150 ml) se añadió

Boc₂O (21,6 g, 99 mmoles). Tras agitar durante 1 hora, la mezcla se concentró a sequedad, que se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: éter de petróleo, 1:5), proporcionando terc-butil-éster de ácido (2-hidroxi-2-tiofén-3-il-etil)-carbámico. (rendimiento: 15,3 g, 70%). CL-EM: [M+Na]⁺ 266.

5 Etapa D

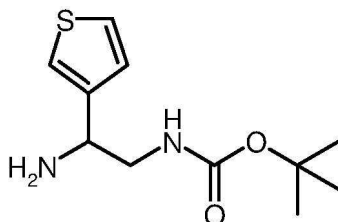
terc-butil-éster de ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-tiofén-3-il-etil]-carbámico



A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (2-hidroxi-2-tiofén-3-il-etil)-carbámico (15,3 g, 63 mmoles), ftalimida (9,5 g, 63 mmoles) y PPh₃ (21,4 g, 82 mmoles) en THF (400 ml) se añadió gota a gota DEAD (12,6 ml, 82 mmoles) a 25°C. Tras 20 horas, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: éter de petróleo, 1:6), proporcionando terc-butil-éster de ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-tiofén-3-il-etil]-carbámico en bruto. (rendimiento: 23 g). CL-EM: [M+Na]⁺ 395.

Etapa E

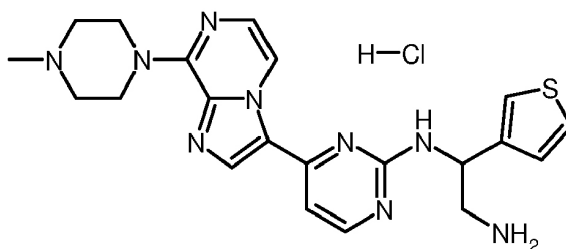
terc-butil-éster de ácido (2-amino-2-tiofén-3-il-etil)-carbámico



A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-tiofén-3-il-etil]-carbámico (23 g, en bruto) en THF (100 ml) y metanol (100 ml) se añadió hidrato de hidrazina (63 g, 1,26 moles). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas y después se enfrió a 20°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (metanol: diclorometano, 1:50), proporcionando terc-butil-éster de ácido (2-amino-2-tiofén-3-il-etil)-carbámico. (rendimiento: 8,6 g, 57% en dos etapas). CL-EM: [M+H]⁺ 243.

Ejemplo 75

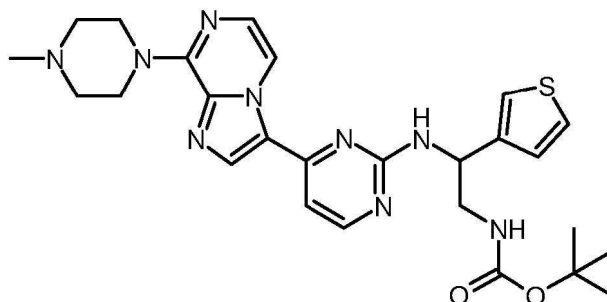
N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-1-tiofén-3-il-etano-1,2-diamina; hidrocloreuro



472,02

Etapa A

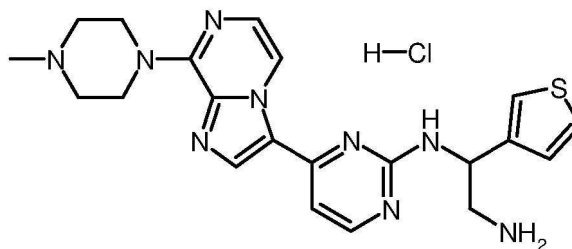
terc-butil-éster de ácido
(2-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino}-2-tiofén-3-il-etil)-carbámico; hidrocloreuro



5 La mezcla de 3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 46, *supra*) (200 mg, 0,536 mmoles) y terc-butil-éster de ácido (2-amino-2-tiofén-3-il-etil)-carbámico (del Ejemplo 74, *supra*) (520 mg, 2,14 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla 200-300, eluyendo con diclorometano: metanol, 10:1 a 4:1), proporcionando terc-butil-éster de ácido (2-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino}-2-tiofén-3-il-etil)-carbámico en bruto. (rendimiento: 150 mg). CL-EM: $[M+H]^+$ 536.

Etapas B

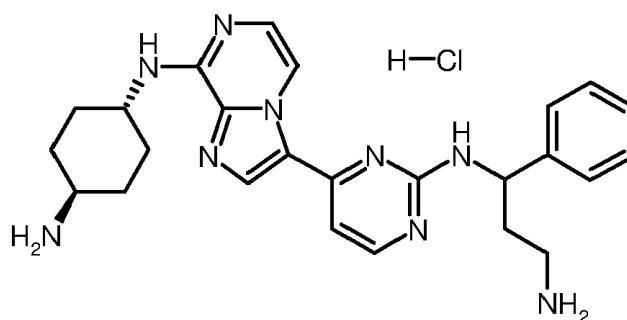
15 N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-1-tiofén-3-il-etano-1,2-diamina; hidrocloreuro



20 A una solución de terc-butil-éster de ácido (2-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino}-2-tiofén-3-il-etil)-carbámico en bruto (150 mg, 0,280 mmoles) en etanol (5 ml) se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y después se purificó el sólido mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con producto. Tras sonicar durante varios minutos, se concentró la solución bajo presión reducida, proporcionando
 25 N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-1-tiofén-3-il-etano-1,2-diamina; hidrocloreuro. (rendimiento: 13 mg, 5,57%).
 RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,81 (*brs*, 1H), 8,63 (*s*, 1H), 8,29 (*d*, 1H, *J* = 6,0Hz), 7,61 -7,52 (*m*, 3H), 7,46 -7,43 (*m*, 1H), 7,23 (*d*, 1H, *J* = 5,1H), 5,72 (*brs*, 1H), 5,47 -5,43 (*m*, 2H), 3,63 -3,60 (*m*, 4H), 3,50 -3,48 (*m*, 2H), 3,29 -3,26 (*m*, 2H), 2,89 (*s*, 3H). CL-EM: $[M+H]^+$ 436.

Ejemplo 76

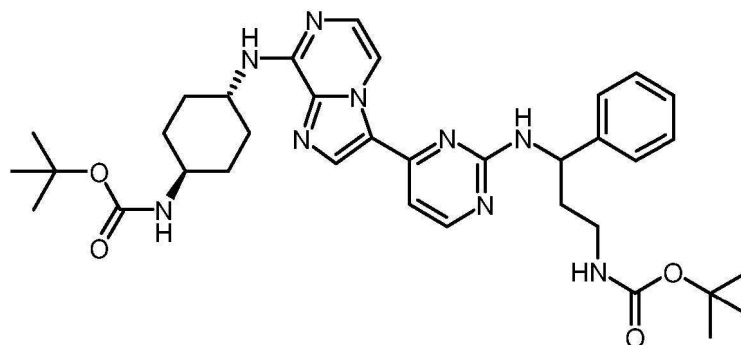
N-{3-[2-(3-amino-1-fenil-propilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreuro



494,04

Etapa A

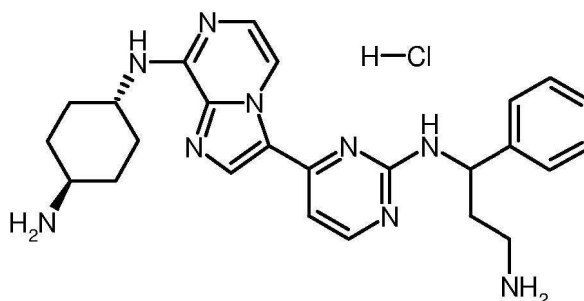
- 5 terc-butil-éster de ácido
(4-{3-[2-(3-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-propilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-car
bámico



- 10 La mezcla de terc-butil-éster de ácido
 {4-[3-(2-metanosulfinil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (del Ejemplo 48, *supra*)
 (170 mg, 0,36 mmoles) y compuesto terc-butil-éster de ácido (3-amino-3-fenil-propil)-carbámico (del Ejemplo 53,
 15 *supra*) (361 mg, 1,44 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó mediante
 cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla de 200-300, eluyendo con diclorometano:metanol, 50:1 a 30:1),
 proporcionando terc-butil-éster de ácido
 (4-{3-[2-(3-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-propilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-car
 báamico en bruto. (rendimiento: 110 mg). CL-EM: $[M+H]^+$ 658.

20 Etapa B

N-{3-[2-(3-amino-1-fenil-propilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreuro



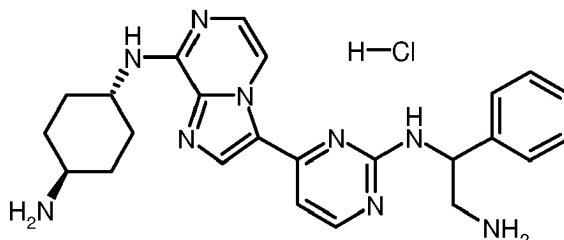
- 25 A una solución de terc-butil-éster de ácido
 (4-{3-[2-(3-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-propilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-car
 báamico en bruto (110 mg, 0,17 mmoles) en etanol (5 ml) se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (5 ml). La
 30 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y
 después se purificó el sólido mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con
 producto. Tras sonicar durante varios minutos, la solución se concentró bajo presión reducida, proporcionando

N-{3-[2-(3-amino-1-fenil-propilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto. (rendimiento: 27 mg, 16,4%).

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,67 (s, 2H), 8,43 (brs, 1H), 7,57-7,55(m, 3H), 7,44-7,31(m, 4H), 5,38 (s, 1H), 4,08 (brs, 1H), 3,21-3,16(m, 3H), 2,42-2,25(m, 6H), 1,75-1,73(m, 4H). CL-EM: [M+H]⁺ 458.

Ejemplo 77

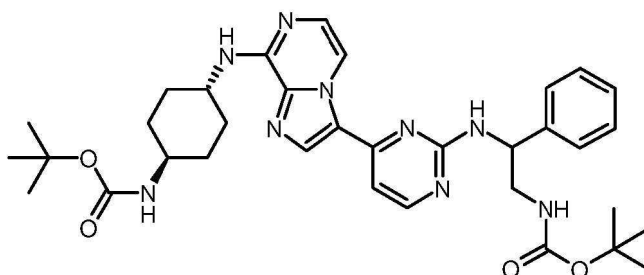
N-{3-[2-(2-amino-1-fenil-etilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto



480,02

Etapas A

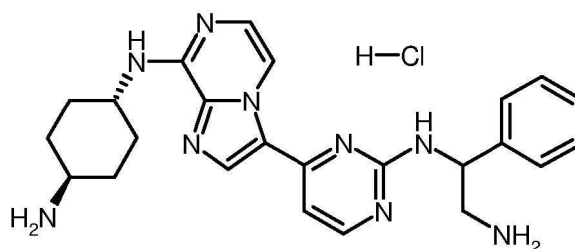
terc-butil-éster de ácido
(4-{3-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-etilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil)-carbámico



La mezcla de terc-butil-éster de ácido {4-[3-(2-metanosulfinil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil)-carbámico (del Ejemplo 48, *supra*) (170 mg, 0,36 mmoles) y terc-butil-éster de ácido (2-amino-2-fenil-etil)-carbámico (del Ejemplo 51, *supra*) (341 mg, 1,44 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla 200~300, eluyendo con diclorometano: metanol, 50:1 a 30:1), proporcionando (4-{3-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-etilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil)-carbámico en bruto. (rendimiento: 100 mg). CL-EM: [M+H]⁺ 644.

Etapas B

N-{3-[2-(2-amino-1-fenil-etilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto



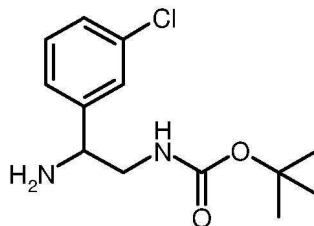
A una solución de terc-butil-éster de ácido (4-{3-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-etilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil)-carbámico en bruto (100 mg, 0,16 mmoles) en etanol (5 ml) se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y después se purificó el sólido mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con

producto. Tras sonicar durante varios minutos, la solución se concentró bajo presión reducida, proporcionando N-{3-[2-(2-amino-1-fenil-etilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto. (rendimiento: 26 mg, 16,3%).

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,68 (s, 2H), 8,46 (brs, 1H), 7,63-7,61(m, 3H), 7,46-7,32(m, 4H), 5,78 (s, 1H), 4,05 (brs, 1H), 3,61-3,48(m, 2H), 3,23 (brs, 1H), 2,22 (brs, 4H), 1,76-1,71(m, 4H). CL-EM: [M+H]⁺ 444.

Ejemplo 78

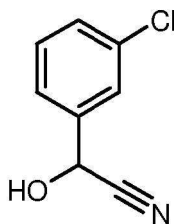
terc-butil-éster de ácido [2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil]-carbámico



Se preparó terc-butil-éster de ácido [2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil]-carbámico en un procedimiento análogo según el procedimiento de la literatura en Seefeld, M. A.; Rouse, M. B.; Heerding, D. A.; Peace, S.; Yamashita, D. S.; McNulty, K. C., documento nº WO 2008/098104, 14 de agosto de 2008.

Etapa A

(3-cloro-fenil)-hidroxi-acetonitrilo



A una suspensión bajo agitación de KCN (5,04 g, 78 mmoles) en metanol (20 ml) se añadió 3-clorobenzaldehído (7,0 g, 50 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió ácido acético (4,4 ml) gota a gota a 0°C. Tras 30 minutos, la mezcla se calentó a 15°C y se agitó durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Se lavó la solución orgánica con agua (3x25 ml), solución hipersalina (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: éter de petróleo, 1:15), proporcionando (3-clorofenil)-hidroxi-acetonitrilo. (rendimiento: 8,2 g, 97%). CL-EM: [M+Na]⁺ 190.

Etapa B

2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etanol



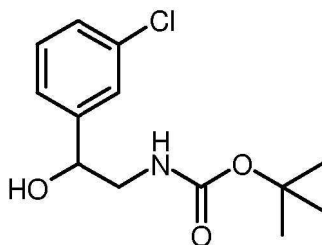
A una suspensión bajo agitación de LAH (2,36 g, 59 mmoles) en THF seco (70 ml) se añadió una solución de (3-cloro-fenil)-hidroxi-acetonitrilo (4,0 g, 24 mmoles) en THF seco (55 ml) gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 25°C y después se calentó a 60°C durante 2 horas. Tras enfriar a 0°C, se añadió gota a gota una solución saturada de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (200 ml). Se secó la solución orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna

(metanol: diclorometano, 1:10), proporcionando 2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etanol. (rendimiento: 2,86 g, 70%). CL-EM: $[M+H]^+$ 172.

Etapas C

5

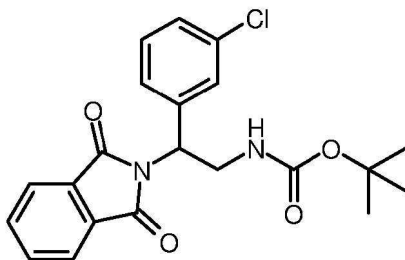
terc-butil-éster de ácido [2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etil]-carbámico



10 A una solución bajo agitación de 2-amino-1-(3-cloro-fenil)-etanol en bruto (2,86 g, 16,7 mmoles) en THF (100 ml) se añadió Boc_2O (4,3 g, 20 mmoles). Tras 1 horas, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (metanol: diclorometano, 1:100), proporcionando terc-butil-éster de ácido [2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-carbámico. (rendimiento: 3,9 g, 72%). CL-EM: $[M+Na]^+$ 294.

Etapas D

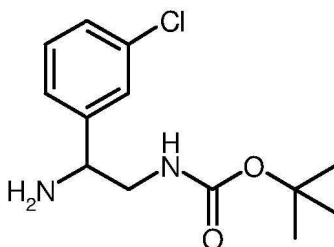
terc-butil-éster de ácido [2-(3-cloro-fenil)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-carbámico



20 A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido [2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-carbámico (20 g, 73,5 mmoles), ftalimida (11,1 g, 73,5 mmoles) y PPh_3 (25,1 g, 95,5 mmoles) en THF (500 ml) se añadió gota a gota DEAD (11,4 ml, 95,5 mmoles) gota a gota a una temperatura de entre -5°C y 0°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: éter de petróleo, 1:10), proporcionando terc-butil-éster de ácido [2-(3-cloro-fenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-carbámico. (rendimiento: 20 g, 69%). CL-EM: $[M+H]^+$ 401.

Etapas E

30 terc-butil-éster de ácido [2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil]-carbámico

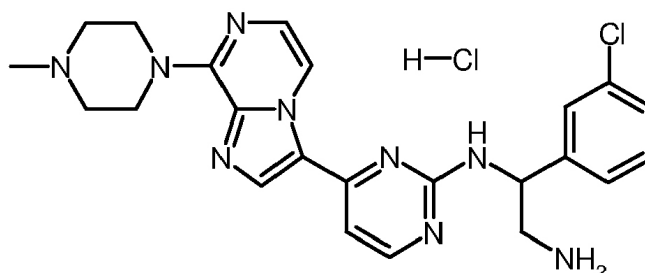


35 A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido [2-(3-cloro-fenil)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-carbámico (2,5 g, 6,2 mmoles) en THF (10 ml) y metanol (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (3,1 g, 62 mmoles). La mezcla se calentó a 55°C durante 1 hora. A continuación, se concentró a sequedad, se disolvió en H_2O (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La mezcla orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (metanol: diclorometano, 1:100), proporcionando terc-butil-éster de ácido [2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil]-carbámico. (rendimiento: 1,325 g, 79%). CL-EM: $[M+H]^+$ 271.

40

Ejemplo 79

1-(3-clorofenil)-N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-etano-1,2-diamina:
hidrocloruro



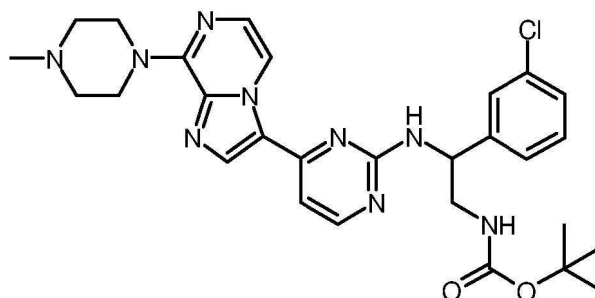
5

500,44

Etapa A

terc-butil-éster de ácido

10 (2-(3-cloro-fenil)-2-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino}-etil)-carbámico

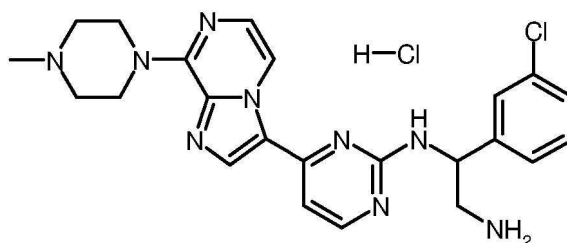


15 La mezcla de 3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazina (del Ejemplo 46, *supra*) (210 mg, 0,563 mmoles) y compuesto terc-butil-éster de ácido [2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil]-carbámico (del Ejemplo 78, *supra*) (611 mg, 2,25 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla 200-300, eluyendo con diclorometano: metanol, 10:1 a 4:1), proporcionando

20 (2-(3-cloro-fenil)-2-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino}-etil)-carbámico en bruto. (rendimiento: 150 mg). CL-EM: $[M+H]^+$ 564.

Etapa B

25 1-(3-clorofenil)-N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-etano-1,2-diamina:
hidrocloruro



30 A una solución de terc-butil-éster de ácido (2-(3-cloro-fenil)-2-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino}-etil)-carbámico en bruto (150 mg, 0,266 mmoles) en etanol (5 ml) se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y después se purificó el sólido mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con producto.

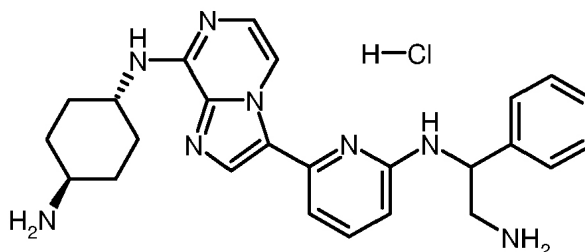
35 1-(3-cloro-fenil)-N1-{4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il}-etano-1,2-diamina; hidrocloruro. (rendimiento: 28 mg, 10,7%).

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,79 (*brs*, 1H), 8,59 (*s*, 1H), 8,30 (*d*, 1H, *J* = 6,3Hz), 7,59 -7,45 (*m*, 4H), 7,37 -7,27 (*m*, 2H), 5,62 (*brs*, 1H), 5,45 (*brs*, 2H), 3,64 -3,60 (*m*, 4H), 3,48 -3,38 (*m*, 4H), 2,89 (*s*, 3H). CL-EM: [M+H]⁺ 465.

Ejemplo 80

5

N-{3-[6-(2-amino-1-fenil-etilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto



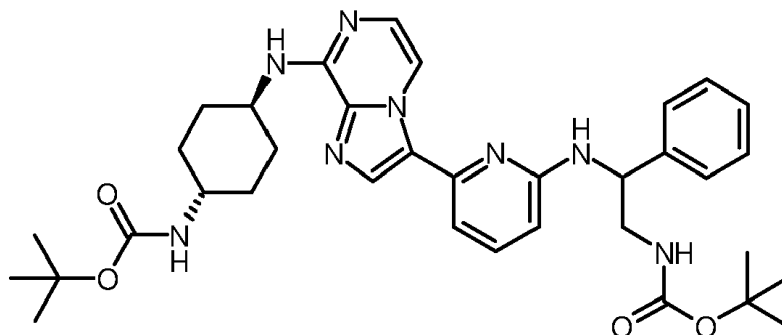
479,03

Etapa A

terc-butil-éster de ácido

(4-{3-[6-(2-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-etilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-carbámico

15

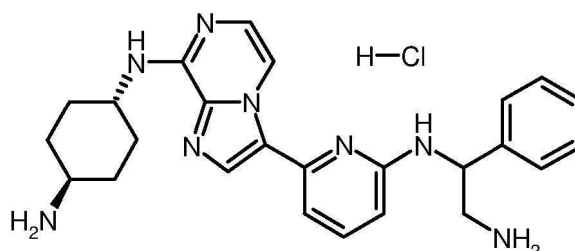


Un tubo sellado se cargó con la mezcla de terc-butil-éster de ácido {4-[3-(6-bromo-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (del Ejemplo 40, *supra*) (487 mg, 1,0 mmoles) y compuesto terc-butil-éster de ácido (2-amino-2-fenil-etil)-carbámico (del Ejemplo 51, *supra*) (354 mg, 1,5 mmoles), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0,05 mmoles), Davephos (78 mg, 0,2 mmoles), K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmoles) y dioxano (20 ml). La mezcla se burbujeó con N₂ durante varios minutos y después se calentó bajo N₂ a 135°C durante 17 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH, 100: 1), proporcionando terc-butil-éster de ácido (4-{3-[6-(2-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-etilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-carbámico. (rendimiento: 0,38g).

Etapa B

30

N-{3-[6-(2-amino-1-fenil-etilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto

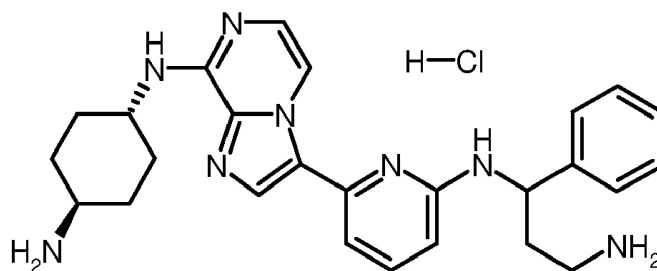


35

A una solución de terc-butil-éster de ácido (4-{3-[6-(2-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-etilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-carbámico en bruto (0,38 g, en bruto) en etanol (4 ml) se añadió HCl concentrado (8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep., proporcionando N-{3-[6-(2-amino-1-fenil-etilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto (rendimiento: 47 mg).
 RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,45 (*d*, 1H, *J* = 5,7Hz), 8,13 (*s*, 1H), 7,65 (*t*, 1H, *J* = 7,2Hz), 7,53 -7,51 (*m*, 2H), 7,43-7,06 (*m*, 5H), 6,85 (*d*, 1H, *J* = 8,7Hz), 5,47 -5,41 (*m*, 1H), 4,03 (*brs*, 1H), 3,43 -3,23 (*m*, 3H), 2,20 (*brs*, 4H), 1,73 (*brs*, 4H). CL-EM: [M+H]⁺ 443.

Ejemplo 81

N-{3-[6-(3-amino-1-fenil-propilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto

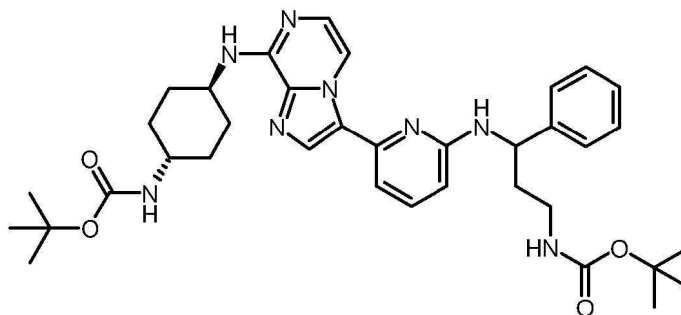


493,06

Etapa A

terc-butil-éster de ácido

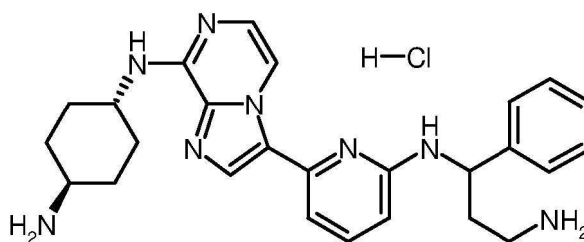
(4-{3-[6-(3-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-propilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-carbámico



Una mezcla de terc-butil-éster de ácido {4-[3-(6-bromo-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (del Ejemplo 40, *supra*) (0,487 g, 1,0 mmoles), terc-butil-éster de ácido (3-amino-3-fenil-propil)-carbámico (del Ejemplo 53, *supra*) (0,375 g, 1,5 mmoles), Pd₂(dba)₃ (60 mg), Davephos (80 mg), NaOtBu (207 mg, 1,5 mmoles) en dioxano (25 ml) en un tubo sellado se burbujeó con N₂ durante varios minutos y después se calentó bajo N₂ a 130°C durante 15 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en primer lugar mediante cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH, 100: 1), seguido de HPLC preparativa, proporcionando terc-butil-éster de ácido (4-{3-[6-(3-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-propilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-carbámico. (rendimiento: 250 mg). CL-EM: [M+H]⁺ 657.

Etapa B

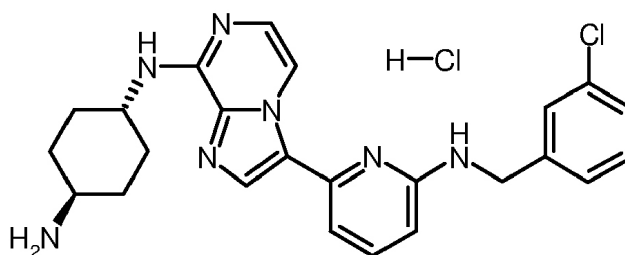
N-{3-[6-(3-amino-1-fenil-propilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto



La mezcla de terc-butil-éster de ácido
 (4-{3-[6-(3-terc-butoxicarbonilamino-1-fenil-propilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-carbá
 5 mico (250 mg, 0,38 mmoles) en etanol (4 ml) y HCl concentrado (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la
 noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante
 HPLC preparativa, proporcionando
 N-{3-[6-(3-amino-1-fenil-propilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto.
 (rendimiento: 18 mg).
 10 RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,20 (*brs*, 1H), 8,13 (*s*, 1H), 7,74 -7,70 (*m*, 1H), 7,50 -7,37 (*m*, 4H), 7,32 -7,30 (*m*, 1H),
 7,17 -7,07 (*m*, 2H), 6,89 (*d*, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,13 -5,10 (*m*, 1H), 4,05 (*brs*, 1H), 3,22 -3,17 (*m*, 3H), 2,26 -2,24 (*m*, 6H),
 1,73 (*brs*, 4H). CL-EM: [M+H]⁺ 457.

Ejemplo 82

N-{3-[6-(3-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto

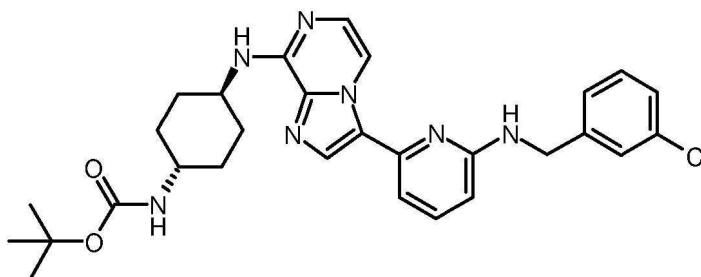


484,43

Etapa A

terc-butil-éster de ácido

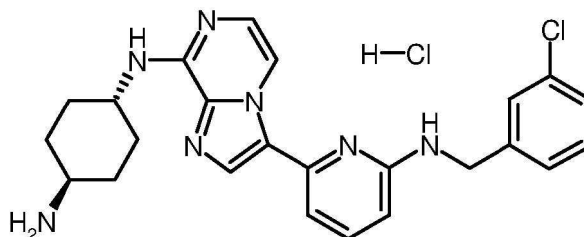
(4-{3-[6-(3-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-carbámico



Una mezcla de terc-butil-éster de ácido
 {4-[3-(6-bromo-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil)-carbámico (del Ejemplo 40, *supra*) (0,487 g, 1,0
 30 mmoles), bencilamina (0,283 g, 2,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (60 mg), Davephos (80 mg), NaOtBu (200 mg, 0,2 mmoles) en
 dioxano (25 ml) en un tubo sellado se burbujeó con N₂ durante varios minutos y después se calentó bajo N₂ a 110°C
 durante 15 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró
 bajo presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando
 terc-butil-éster de ácido
 (4-{3-[6-(3-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-carbámico. (rendimiento: 430
 35 mg). CL-EM: [M+H]⁺ 548.

Etapa B

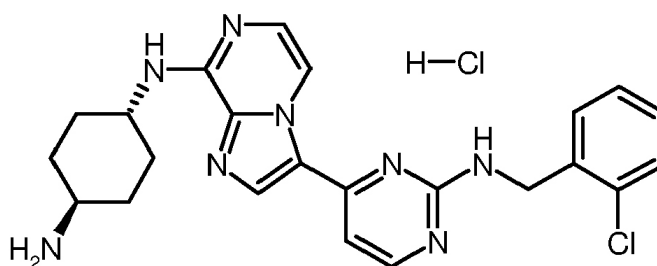
N-{3-[6-(3-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto



5 La mezcla de terc-butil-éster de ácido
(4-{3-[6-(3-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-carbámico (430 mg, 0,78
mmoles) en etanol (4 ml) y HCl concentrado (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación,
la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante HPLC
preparativa, proporcionando
10 N-{3-[6-(3-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto.
(rendimiento: 100 mg).
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,16 -8,13 (*m*, 2H), 7,91 (*t*, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,46 (*s*, 1H), 7,38 -7,31 (*m*, 3H), 7,22 -7,17
(*m*, 2H), 7,04 (*d*, 1H, *J* = 8,7 Hz), 4,69 (*s*, 2H), 4,06 (*s*, 1H), 3,23 (*brs*, 1H), 2,21 (*brs*, 4H), 1,76 -1,70 (*m*, 4H). CL-EM:
[M+H]⁺ 448.

15 Ejemplo 83

N-{3-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto

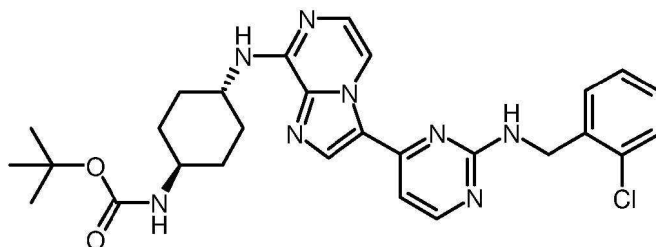


20 485,42

Etapas A

terc-butil-éster de ácido

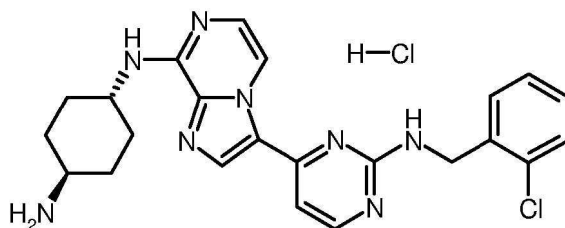
25 (4-{3-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-carbámico



30 La mezcla de terc-butil-éster de ácido
{4-[3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (del Ejemplo 48, *supra*) y
(2-clorobencilamina) (120 mg, 0,84 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó
mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla 200~300, eluyendo con diclorometano: metanol, 50:1 a 30:1),
proporcionando (4-{3-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-carbámico en
bruto. (rendimiento: 60 mg).

35 Etapas B

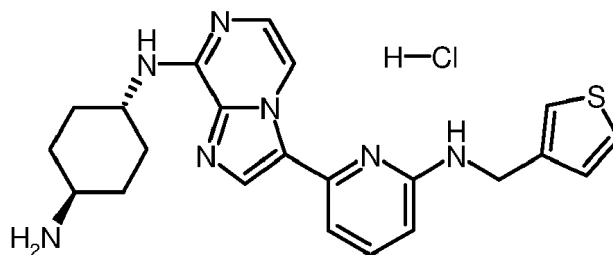
N-{3-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto



5 A una solución de terc-butil-éster de ácido (4-{3-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil)-carbámico en bruto (60 mg, 0,11 mmoles) en etanol (5 ml) se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y después se purificó el sólido mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con producto. Tras sonicar
10 durante varios minutos, la solución se concentró bajo presión reducida, proporcionando N-{3-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto. (rendimiento: 23 mg, 24,2%).
RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,70 (s, 1H), 8,44 (brs, 2H), 7,60 -7,49 (m, 3H), 7,35 (brs, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,06 (brs, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,25 -2,19 (m, 4H), 1,78 -1,68 (m, 4H). CL-EM: [M+H]⁺ 449.

Ejemplo 84

N-(3-{6-[(tiofén-3-ilmetil)-amino]-piridín-2-il}-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto

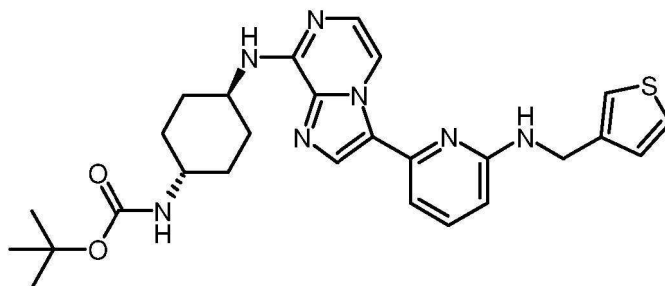


456,02

Etapas A

terc-butil-éster de ácido

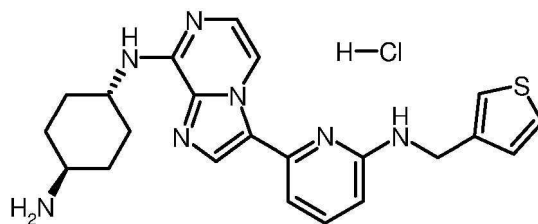
4-(3-{6-[(tiofén-3-ilmetil)-amino]-piridín-2-il}-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino)-ciclohexil)-carbámico



30 Una mezcla de terc-butil-éster de ácido {4-[3-(6-bromo-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil)-carbámico (del Ejemplo 40, *supra*) (0,244 g, 0,5 mmoles), compuesto tiofén-3-il-metilamina (0,113 g, 1,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (30 mg), Davephos (40 mg), NaOtBu (100 mg, 0,1 mmoles) en dioxano (12 ml) en un tubo sellado se burbujeó con N₂ durante varios minutos y después se calentó bajo N₂ a 110°C durante 16 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂: MeOH, 100:
35 1), proporcionando terc-butil-éster de ácido 4-(3-{6-[(tiofén-3-ilmetil)-amino]-piridín-2-il}-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino)-ciclohexil)-carbámico. (rendimiento: 70 mg, 27%).

Etapla B

N-(3-{6-[(tiofén-3-ilmetil)-amino]-piridín-2-il}-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto

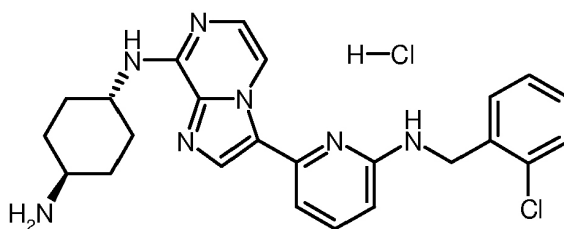


La mezcla de terc-butil-éster de ácido [4-{3-[6-[(tiofén-3-ilmetil)-amino]-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (70 mg, 0,135 mmoles) en etanol (4 ml) y HCl concentrado (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando N-(3-{6-[(tiofén-3-ilmetil)-amino]-piridín-2-il}-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreto. (rendimiento: 83 mg).

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,06 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,87 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 7,39 -7,34 (m, 2H), 7,16 -7,03 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 3,98 (brs 1H), 3,14 (brs, 1H), 2,14-2,09 (brs, 4H), 1,70 -1,60 (m, 4H). CL-EM: [M+H]⁺+420.

Ejemplo 85

N-{3-[6-(2-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto

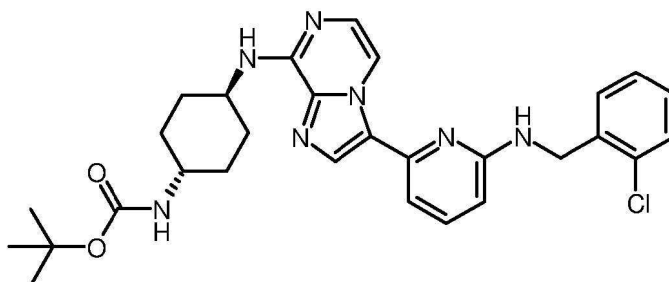


484,43

Etapla A

terc-butil-éster de ácido

(4-{3-[6-(2-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico

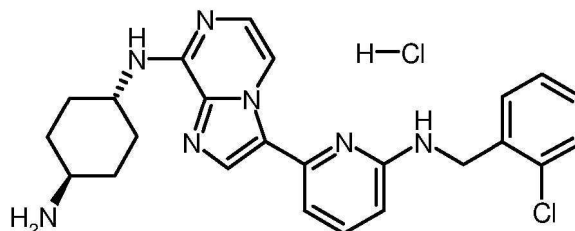


Una mezcla de terc-butil-éster de ácido {4-[3-(6-bromo-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (del Ejemplo 40, *supra*) (0,244 g, 0,5 mmoles), Pd₂(dba)₃ (30 mg), Davephos (40 mg), NaOtBu (100 mg, 0,1 mmoles) en dioxano (12 ml) en un tubo sellado se burbujeó con N₂ durante varios minutos y después se calentó bajo N₂ a 110°C durante la noche. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂: MeOH, 100:1), proporcionando terc-butil-éster de ácido (4-{3-[6-(2-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico. (rendimiento: 227 mg, 83%).

Etapa B

N-{3-[6-(2-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto

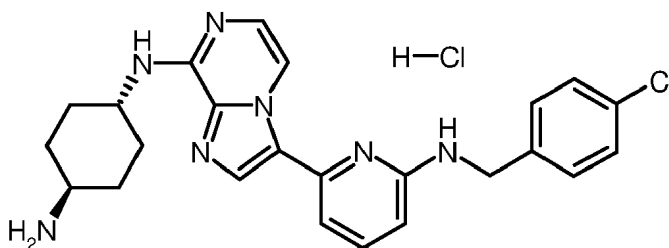
5



La mezcla de terc-butil-éster de ácido
 10 (4-{3-[6-(2-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-carbámico (227 mg, 0,41 mmoles) en etanol (4 ml) y HCl concentrado (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando N-{3-[6-(2-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto. (rendimiento: 60 mg).
 15 RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,25 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,19 (s, 1H), 7,88 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 7,53 -7,50 (m, 2H), 7,35 -7,22 (m, 3H), 7,10 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,77 (s, 2H), 4,05 (brs, 1H), 3,32 (brs, 1H), 2,23 (brs, 4H), 1,81 -1,74 (m, 4H). CL-EM: [M+H]⁺ 448.

Ejemplo 86

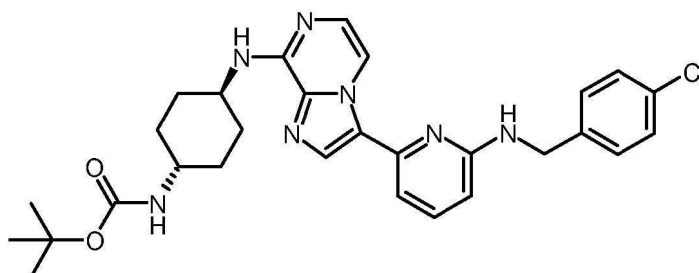
20 N-{3-[6-(4-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto



484,43

Etapa A

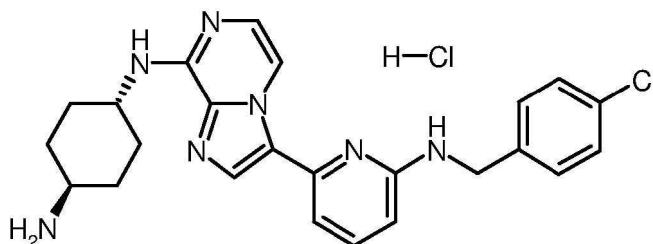
25 terc-butil-éster de ácido
(4-{3-[6-(4-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-carbámico



30 Una mezcla de terc-butil-éster de ácido
 {4-[3-[6-(4-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (del Ejemplo 40, *supra*) (0,244 g, 0,5 mmoles), 4-cloro-bencilamina (0,143 g, 1,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (30 mg), Davephos (40 mg), NaOtBu (100 mg, 0,1 mmoles) en dioxano (12 ml) en un tubo sellado se burbujeó con N₂ durante varios minutos y después se calentó bajo N₂ a 110°C durante 14 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado
 35 se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂: MeOH, 100: 1), proporcionando terc-butil-éster de ácido
 (4-{3-[6-(4-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino}-ciclohexil)-carbámico. (rendimiento: 214 mg, 78%).

Etapla B

N-{3-[6-(4-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreuro

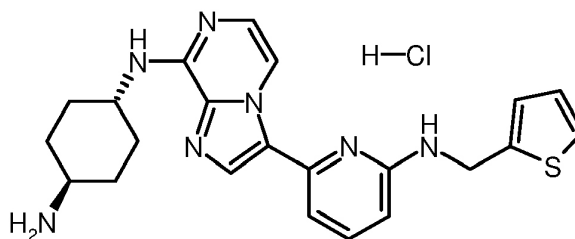


La mezcla de terc-butil-éster de ácido (4-{3-[6-(4-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (214 mg, 0,39 mmoles) en etanol (4 ml) y HCl concentrado (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando N-{3-[6-(4-cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreuro. (rendimiento: 80 mg).

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,22 (*d*, 1H, *J* = 5,7 Hz), 8,19 (*s*, 1H), 7,89 (*t*, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,46 -7,39 (*m*, 4H), 7,23 (*d*, 1H, *J* = 6,9 Hz), 7,17 (*d*, 1H, *J* = 5,7 Hz), 7,02 (*d*, 1H, *J* = 8,7 Hz), 4,70 (*s*, 2H), 4,04 (*brs*, 1H), 3,25 (*brs*, 1H), 2,23 (*brs*, 4H), 1,81 -1,71 (*m*, 4H). CL-EM: [M+H]⁺ 448.

Ejemplo 87

N-{3-[6-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreuro

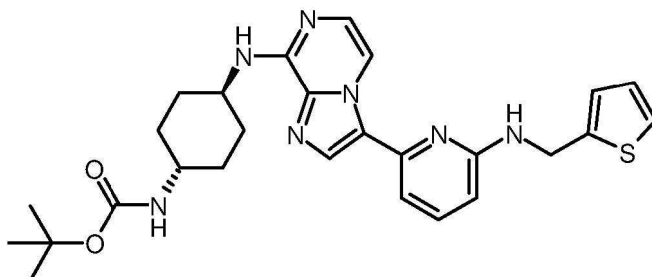


456,02

Etapla A

terc-butil-éster de ácido

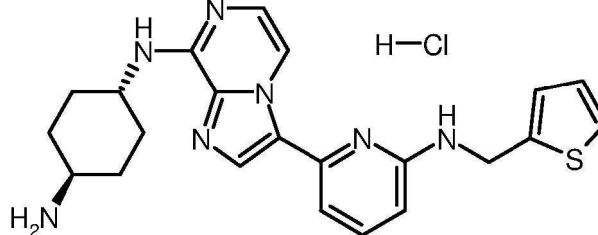
[4-{3-[6-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico



Una mezcla de terc-butil-éster de ácido {4-[3-(6-bromo-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (del Ejemplo 40, *supra*) (0,244 g, 0,5 mmoles), tiofén-2-il-metilamina (0,113 g, 1,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (30 mg), Davephos (40 mg), NaOtBu (100 mg, 0,1 mmoles) en dioxano (15 ml) en un tubo sellado se burbujeó con N₂ durante varios minutos y después se calentó bajo N₂ a 110°C durante 16 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en primer lugar mediante cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH, 100:1), seguido de HPLC preparativa, proporcionando terc-butil-éster de ácido [4-{3-[6-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-ciclohexil}-carbámico. (rendimiento: 100 mg, 38%). CL-EM: [M+H]⁺ 520.

Etapa B

N-(3-{6-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-piridín-2-il}-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto

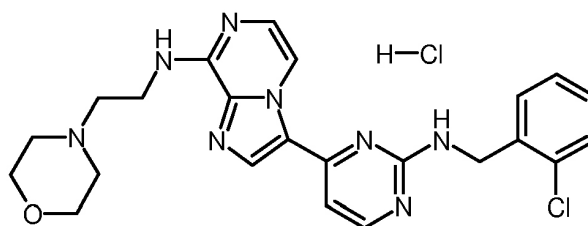


La mezcla de terc-butil-éster de ácido [4-(3-{6-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-piridín-2-il}-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino)-ciclohexil]-carbámico (100 mg, 0,193 mmoles) en etanol (4 ml) y HCl concentrado (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep., proporcionando N-(3-{6-[(tiofén-2-ilmetil)-amino]-piridín-2-il}-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-ciclohexano-1,4-diamina; hidrocloreto (rendimiento: 30 mg).

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,59 -8,56 (*m*, 1H), 8,38 (*brs*, 1H), 7,82 (*d*, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,42 -7,34 (*m*, 1H), 7,16 -7,04 (*m*, 2H), 6,98 -6,85 (*m*, 2H), 6,43 -6,39 (*m*, 1H), 4,70 (*d*, 2H, *J* = 5,1 Hz), 3,89 -3,85 (*m*, 1H), 3,23 -3,07 (*m*, 1H), 2,20 -2,05 (*m*, 4H), 1,60 -1,37 (*m*, 4H). CL-EM: [M+H]⁺ 420.

Ejemplo 88

{3-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-(2-morfolín-4-il-etil)-amina; hidrocloreto



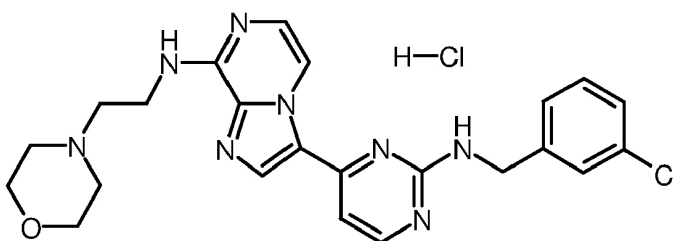
501,42

Una mezcla de [3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-(2-morfolín-4-il-etil)-amina (del Ejemplo 50, *supra*) (200 mg, 0,50 mmoles) y 2-clorobencilamina (281 mg, 1,99 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla 200-300, eluyendo con diclorometano: metanol, 50:1 a 20:1), proporcionando el producto en bruto (110 mg). A continuación, el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con producto. Tras sonicar durante varios minutos, la solución se concentró bajo presión reducida, proporcionando {3-[2-(2-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-(2-morfolín-4-il-etil)-amina; hidrocloreto. (rendimiento: 58 mg, 25,1%).

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,72 (*s*, 1H), 8,51 (*s*, 1H), 8,35 (*s*, 1H), 7,59 (*d*, 1H, *J* = 6,9Hz), 7,46 -7,28 (*m*, 5H), 4,75 (*brs*, 2H), 4,17 (*brs*, 2H), 3,93 (*brs*, 4H), 3,59 -3,28 (*m*, 5H). CL-EM: [M+H]⁺ 466.

Ejemplo 89

{3-[2-(3-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-(2-morfolín-4-il-etil)-amina; hidrocloreto



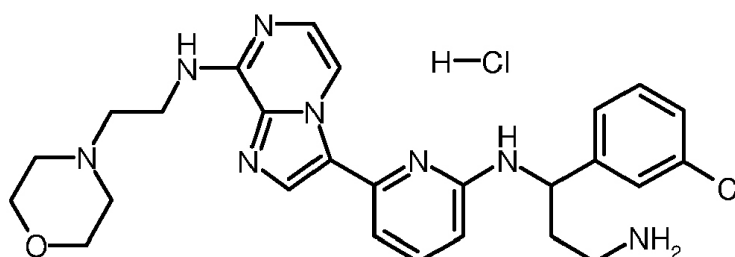
501,42

Una mezcla de [3-(2-metanosulfonil-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolín-4-il-etil)-amina (del Ejemplo 50, *supra*) (200 mg, 0,50 mmoles) y 3-clorobencilamina (281 mg, 1,99 mmoles) se calentó a 140°C bajo agitación durante 2 horas. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 10 g, malla 200~300, eluyendo con diclorometano: metanol, 50:1~20:1), proporcionando el producto en bruto (125 mg). A continuación, el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado a las fracciones con producto. Tras sonicar durante varios minutos, la solución se concentró bajo presión reducida, proporcionando [3-[2-(3-cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolín-4-il-etil)-amina; hidrocloreuro. (rendimiento: 60 mg, 26,0%).

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,71 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 6,6Hz), 7,49 -7,28 (m, 5H), 4,87 (brs, 2H), 4,16 (brs, 2H), 3,93 (brs, 4H), 3,58 -3,28 (m, 5H). CL-EM: [M+H]⁺ 466.

Ejemplo 90

1-(3-clorofenil)-N1-[6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-propano-1,3-diamina; hidrocloreuro

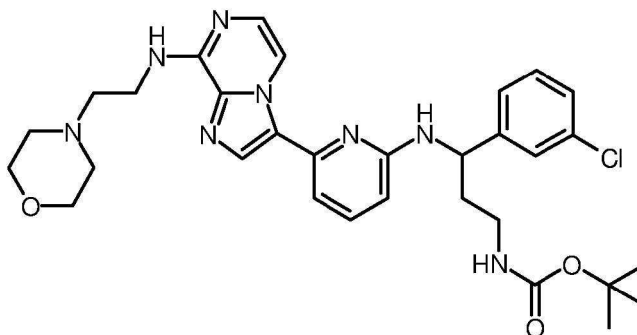


543,5

Etapla A

terc-butil-éster de ácido

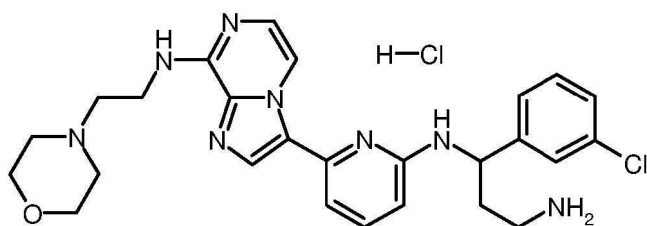
(3-(3-cloro-fenil)-3-[6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-ilamino]-propil)-carbámico



Una mezcla de [3-(6-bromo-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolín-4-il-etil)-amina (del Ejemplo 41, *supra*) (0,403 g, 1,0 mmoles), terc-butil-éster de ácido [3-amino-3-(3-cloro-fenil)-propil]-carbámico (del Ejemplo 62, *supra*) (0,427 g, 1,5 mmoles), Pd₂(dba)₃ (60 mg), Davephos (80 mg), NaOtBu (207 mg, 1,5 mmoles) en dioxano (25 ml) en un tubo sellado se burbujeó con N₂ durante varios minutos y después se calentó bajo N₂ a 130°C durante la noche. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa, proporcionando terc-butil-éster de ácido (3-(3-cloro-fenil)-3-[6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-ilamino]-propil)-carbámico. (rendimiento: 50 mg). CL-EM: 607 [M+H]⁺.

Etapla B

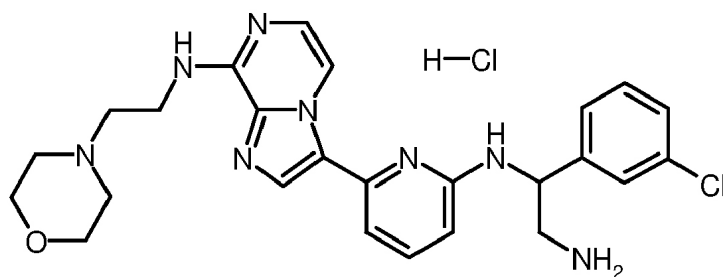
1-(3-clorofenil)-N1-[6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-propano-1,3-diamina; hidrocloreuro



La mezcla de terc-butil-éster de ácido (3-(3-clorofenil)-3-{6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-ilamino}-propil)-carbámico (50 mg, 0,08 mmoles) en etanol (4 ml) y HCl concentrado (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando 1-(3-cloro-fenil)-N1-{6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-propano-1,3-diamina; hidrocloreuro. (rendimiento: 50 mg). RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,51 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,66 -7,63 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 -7,19 (m, 5H), 6,84 -6,80 (m, 1H), 5,11 (brs, 1H), 4,24 (brs, 2H), 4,00 (brs, 4H), 3,65 -3,49 (m, 6H), 3,24 -3,10 (m, 2H), 2,23 (brs, 2H). CL-EM: 508 [M+H]⁺.

Ejemplo 91

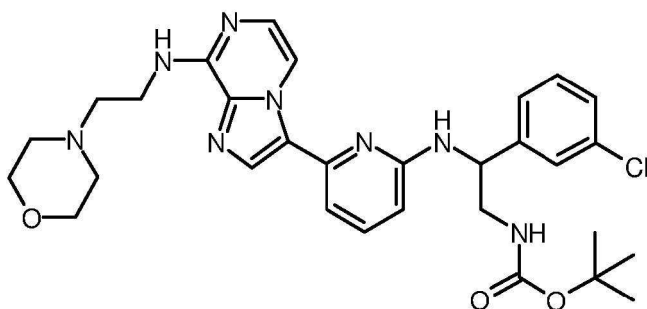
1-(3-clorofenil)-N1-{6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-etano-1,2-diamina; hidrocloreuro



529,47

Etapas A

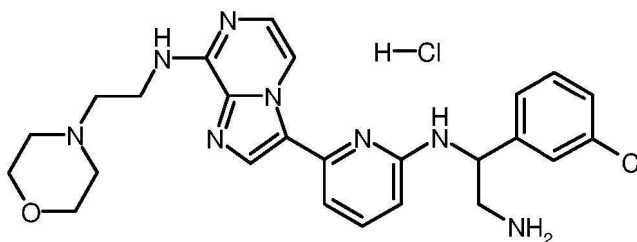
terc-butil-éster de ácido
(2-(3-cloro-fenil)-2-{6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-ilamino}-etil)-carbámico



Una mezcla de [3-(6-bromo-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolín-4-il-etil)-amina (del Ejemplo 41, *supra*) (0,403 g, 1,0 mmoles), terc-butil-éster de ácido [2-amino-2-(3-cloro-fenil)-etil]-carbámico (del Ejemplo 78, *supra*) (0,406 g, 1,5 mmoles), Pd₂(dba)₃ (60 mg), Davephos (80 mg), NaOtBu (207 mg, 1,5 mmoles) en dioxano (25 ml) en un tubo sellado se burbujeó con N₂ durante varios minutos y después se calentó bajo N₂ a 130°C durante la noche. A continuación, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂: metanol, 50:1 a 20:1), proporcionando terc-butil-éster de ácido (2-(3-cloro-fenil)-2-{6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-ilamino}-etil)-carbámico en bruto. (rendimiento: 210 mg). CL-EM: [M+H]⁺ 593.

Etapas B

1-(3-clorofenil)-N1-{6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-etano-1,2-diamina; hidrocloreuro



La mezcla de terc-butil-éster de ácido (2-(3-clorofenil)-2-{6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-ilamino}-etil)-carbámico (210 mg, 0,35 mmoles) en etanol (4 ml) y HCl concentrado (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando 1-(3-cloro-fenil)-N1-{6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-etano-1,2-diamina; hidrocloreuro. (rendimiento: 150 mg).

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,58 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,68 -7,63 (m, 2H), 7,51 -7,39 (m, 3H), 7,31 -7,27 (m, 2H), 6,73 (d, 1H, J = 8,4Hz), 5,48 -5,41 (m, 1H), 3,99 -3,92 (m, 6H), 3,53-3,24 (m, 8H). CL-EM: [M+H]⁺ 493.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos. Los ensayos anti-actividad proliferativa ejemplificados proporcionados a continuación se llevaron a cabo con compuestos según la invención.

Ejemplo 92

Ensayo de quinasa FLT3

El ensayo de quinasa FLT3 se obtuvo de Claiper Life Sciences (nº de catálogo 200-0423). El ensayo se llevó a cabo con FLT3 recombinantes humanas (0,287 nM), la fluorescencia en el sustrato péptido marcado (con una secuencia peptídica de EAIYAAPFAKKK, 1,5 mM) y de los compuestos de ensayo (en dilución seriada) utilizando placas de 384 pocillos se cuantificó utilizando tecnología Caliper. La reacción de quinasa se llevó a cabo en HEPES 100 mM, pH 7,5, DMSO al 4%, Brij-35 al 0,003%, Tween al 0,004%, MgCl₂ 10 mM y ATP 100 mM (para la determinación de la IC₅₀), incubada a 28°C durante 90 minutos. Tras la incubación, el producto de reacción se analizó mediante el desplazamiento de la movilidad electroforética en el Caliper siguiendo el protocolo del fabricante.

La IC₅₀ es la cantidad de compuesto de ensayo que inhibe el 50% de la actividad de FLT3 en el presente ensayo. En algunos casos en los que no se determinaron los valores de IC₅₀, en su lugar se proporciona el % de inhibición con una concentración de compuesto de ensayo de 10 mM. Los resultados del presente ensayo para los compuestos de muestra de la invención se proporcionan en la Tabla 1, posteriormente.

Ejemplo 93

Ensayo de viabilidad Cell Glo (luminiscencia)

Las células Molm13, una línea celular de leucemia monocítica aguda humana, y las células MV4-11, una línea celular de leucemia humana que es conocido que expresa células FLT3 mutadas (ambas de la ATCC) se sembraron separadamente a razón de 2.000 células en cada pocillo en 90 µl de medio RPMI 1640 complementado con FBS al 10% en placas de paredes negras de 96 pocillos (BD Falcon). Se diluyeron los compuestos de ensayo diez veces las concentraciones de ensayo y se añadieron 10 µl a los pocillos por duplicado. Las placas se incubaron a 37°C con 5% de CO₂ durante 5 días. La viabilidad celular se sometió a ensayo mediante el ensayo luminiscente de viabilidad celular CellTiter-Glo® (Promega) siguiendo el protocolo del fabricante.

Los resultados del presente ensayo, proporcionados como valores de EC₅₀, indican la concentración de compuesto de ensayo que inhibe la proliferación de células tumorales al 50%. Los resultados del presente ensayo para los compuestos de muestra de la invención también se proporcionan en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1

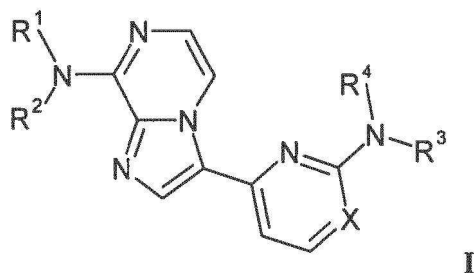
Enzima quinasa y actividad celular			
	Enzima	Celular	Celular
	IC ₅₀ (µM)	EC ₅₀ (µM)	EC ₅₀ (µM)
Ejemplo	FLT3	Molm13	MV4-11

ES 2 590 928 T3

12	NSE	NSE	NSE
13	NSE	NSE	NSE
14	0,045	NSE	NSE
15	NSE	NSE	NSE
16	NSE	NSE	NSE
17	NSE	NSE	NSE
18	NSE	NSE	NSE
19	NSE	NSE	NSE
20	<0,005	0,052	0,041
21	0,122	NSE	NSE
22	NSE	NSE	NSE
23	1,29	NSE	NSE
24	NSE	NSE	NSE
25	NSE	NSE	NSE
26	0,105	2,557	1,118
27	NSE	NSE	NSE
28	NSE	NSE	NSE
29	0,589	NSE	NSE
30	0,166	2,188	0,745
31	0,218	NSE	NSE
32	0,102	NSE	NSE
33	NSE	NSE	NSE
34	NSE	NSE	NSE
35	0,025	NSE	NSE
52	0,539	NSE	NSE
54	4,93	NSE	NSE
55	0,54	NSE	NSE
56	7,155	NSE	NSE
57	1,281	NSE	NSE
58	1,355	NSE	NSE
59	29,2%	NSE	NSE
60	5,78	NSE	NSE
61	1,096	NSE	NSE
63	1,83	NSE	NSE
64	33,5%	NSE	NSE
65	1,33	NSE	NSE
66	0,868	NSE	NSE
67	<0,005	0,049	0,017
68	<0,005	0,061	0,052
70	0,051	NSE	NSE
71	13,2%	NSE	NSE
72	0,008	0,171	0,124
73	0,006	0,077	0,04
75	0,082	1,693	0,878
76	<0,005	0,301	0,232
77	<0,005	0,08	0,015
79	0,321	1,966	1,012
80	<0,005	0,041	<0,014
81	0,003	0,255	0,288
82	0,01	0,119	0,049
83	<0,005	0,021	0,016
84	<0,005	0,056	0,068
85	<0,005	<0,014	<0,014
86	0,064	0,353	0,385
87	0,006	0,074	0,07
88	0,006	0,037	0,055
89	0,019	0,075	0,06
90	<0,005	0,034	<0,014
91	<0,005	<0,014	<0,014
NSE: no sometido a ensayo			

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



I

5 en la que:

X se selecciona de entre CH o N,

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de:

(a) H,

(b) alquilo C₁₋₄,

(c) alquilo C₁₋₄ sustituido con hasta 3 grupos seleccionados de entre cicloalquilo, heterociclo, OR⁵, NR⁵R⁶, SO₂R⁷ o CN,

(d) heterociclo,

(e) heterociclo sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre alquilo C₁₋₄, OR⁸, NR⁸R⁹ o CN,

(f) cicloalquilo y

(g) cicloalquilo sustituido con hasta tres grupos seleccionados de entre alquilo C₁₋₄, OR⁸, NR⁸R⁹ o CN, o alternativamente, NR¹R² conjuntamente puede ser un heterociclo que opcionalmente puede sustituirse con alquilo C₁₋₄,

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste de:

(a) alquilo C₁₋₆,

(b) alquilo C₁₋₆ sustituido con hasta 3 grupos seleccionados de entre arilo, arilo sustituido con Cl, F, CH₃, o CF₃, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, OH, OCH₃, NR⁸R⁹ y CN,

(c) arilo,

(d) arilo sustituido con Cl, F, alquilo C₁₋₄ o CF₃,

(e) heteroarilo,

(f) cicloalquilo sustituido opcionalmente con OR⁵, y

(g) heterociclo,

R⁴, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de:

(a) H, y

(b) alquilo C₁₋₄, o

alternativamente, NR³R⁴ conjuntamente puede ser un heterociclo que opcionalmente puede sustituirse con alquilo C₁₋₄,

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de:

(a) H, y

(b) alquilo C₁₋₄ y R⁷ se selecciona de entre el grupo (a) alquilo C₁₋₄ y (b) cicloalquilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que cualquier X es N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que ambos X son CH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R¹ es alquilo C₁₋₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹ es alquilo C₁₋₄ que se encuentra opcionalmente sustituido con heterociclo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹ es alquilo C₁₋₄ que se encuentra opcionalmente sustituido con OH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹ es alquilo C₁₋₄ que se encuentra opcionalmente sustituido con SO₂R⁷ y R⁷ es alquilo C₁₋₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R¹ es cicloalquilo que se encuentra opcionalmente sustituido con NR⁸R⁹, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que NR^8R^9 es NH_2 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 10. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R^1 es heterociclo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R^1 es piperazina o morfolina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 12. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que R^2 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que R^2 es alquilo C_{1-4} o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 14. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que NR^1R^2 conjuntamente con un heterociclo que opcionalmente puede sustituirse con alquilo C_{1-4} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que NR^1R^2 es piperazina que se encuentra opcionalmente sustituida con metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
16. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en los que R^3 es alquilo C_{1-6} que opcionalmente puede sustituirse con arilo, heteroarilo o heterociclo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que R^3 es alquilo C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados de entre tiofeno y fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en los que R^3 es cicloalquilo que se encuentra opcionalmente sustituido con OR^5 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 19. Compuesto según la reivindicación 18, en el que R^3 es ciclohexano que opcionalmente puede sustituirse con OH.
20. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en los que R^3 es arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que R^3 es un fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 22. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en los que R^4 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
23. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en los que NR^3R^4 conjuntamente son un heterociclo que opcionalmente puede sustituirse con alquilo C_{1-4} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 24. Compuesto según la reivindicación 23, en el que NR^3R^4 es morfolina o piperazina que opcionalmente puede sustituirse con metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
- 50 25. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en los que R^5 y R^6 son, independientemente, H o CH_3 , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
26. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en los que R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre grupos de alquilo C_{1-4} , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 55 27. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R^1 es alquilo C_{1-4} , que se encuentra no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de entre -OH, $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{CH}_3$ y morfolinilo, -piperidinilo, -ciclohexilo, que se encuentra no sustituido o sustituido con $-\text{NH}_2$, y R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo piperazina, y R^3 es -ciclohexilo, que se encuentra no sustituido o sustituido con -OH, -tetrahidro-piraniilo, -fenilo, -alquilo C_{1-6} , que se encuentra no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de entre fenilo, clorofenilo, tiofenilo y $-\text{NH}_2$, y R^4 es hidrógeno, o
- 60 65

R³ y R⁴, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo morfolina, y X es tal como se define en la reivindicación 1, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 28. Compuestos según la reivindicación 27, en los que X es un átomo de nitrógeno.

29. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que comprende:
 Isopropil-[3-(2-fenilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina,
 2-[3-(2-Fenilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol,
 10 (2-Metanosulfonil-etil)-[3-(2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina,
 (2-Metanosulfonil-etil)-[3-(2-morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina,
 [3-(2-Isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-metanosulfonil-etil)-amina,
 4-[4-(8-Isopropilamino-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il)-pirimidín-2-ilamino]-ciclohexanol,
 Isopropil-[3-(2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina,
 15 Isopropil-[3-(2-morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina,
 Metil-[3-(2-fenilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina,
 Metil-[3-(2-morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina,
 Piperidín-4-il-[3-(2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina,
 [3-(2-Morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-piperidín-4-il-amina,
 20 [3-(2-Isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-piperidín-4-il-amina,
 Isopropil-[3-(2-isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina,
 [3-(2-Metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-piperidín-4-il-amina,
 4-[4-(8-(2-Metanosulfonil-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il)-pirimidín-2-ilamino]-ciclohexanol,
 2-[3-(2-(Tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol,
 25 2-[3-(2-Morfolín-4-il-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol,
 2-[3-(2-Isopropilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol,
 2-[3-(2-Metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-ilamino]-etanol,
 Isopropil-[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina,
 (2-Metanosulfonil-etil)-[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina,
 30 Metil-[3-(2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina,
 Metil-[3-(2-metilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-amina,
 N1-[4-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-1-fenil-etano-1,2-diamina,
 hidrocloreuro,
 N1-[4-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-1-fenil-propano-1,3-diamina,
 35 hidrocloreuro,
 N1-[6-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il]-1-fenil-etano-1,2-diamina, hidrocloreuro,
 Bencil-[6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il]-amina,
 Bencil-[4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-amina,
 (2-Cloro-bencil)-[4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-amina, hidrocloreuro,
 40 (4-Cloro-bencil)-[4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-amina, hidrocloreuro,
 N1-[6-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il]-1-fenil-propano-1,3-diamina, hidrocloreuro,
 [4-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-tiofén-3-ilmetil-amina,
 1-(3-Cloro-fenil)-N1-[4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-propano-
 1,3-diamina, hidrocloreuro,
 45 [4-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-tiofén-2-ilmetil-amina, hidrocloreuro,
 (2-Cloro-bencil)-[6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il]-amina, hidrocloreuro,
 (3-Cloro-bencil)-[4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-amina, hidrocloreuro,
 N-[3-[2-(3-Cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro,
 N-[3-(2-Bencilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro,
 50 N1-[4-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-1-tiofén-3-il-propano-1,3-di-
 amina, hidrocloreuro,
 (4-Cloro-bencil)-[6-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il]-amina, hidrocloreuro,
 [3-(2-Bencilamino-pirimidín-4-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-(2-morfolín-4-il-etil)-amina, hidrocloreuro,
 N-[3-(6-Bencilamino-piridín-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro,
 55 N1-[4-[8-(4-Metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-1-tiofén-3-il-etano-1,2-di-
 amina, hidrocloreuro,
 N-[3-[2-(3-Amino-1-fenil-propilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-di-
 amina, hidrocloreuro,
 N-[3-[2-(2-Amino-1-fenil-etilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina,
 60 hidrocloreuro,
 1-(3-Cloro-fenil)-N1-[4-[8-(4-metil-piperazín-1-il)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-pirimidín-2-il]-etano-1,2-
 diamina, hidrocloreuro,
 N-[3-[6-(2-Amino-1-fenil-etilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro,
 N-[3-[6-(3-Amino-1-fenil-propilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il]-ciclohexano-1,4-diamina,
 65 hidrocloreuro,

- N-{3-[6-(3-Cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro,
N-{3-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro,
N-(3-{6-[(Tiofén-3-ilmetil)-amino]-piridín-2-il}-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro,
5 N-{3-[6-(2-Cloro-bencilamino)-piridín-2-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro,
N-(3-{6-[(Tiofén-2-ilmetil)-amino]-piridín-2-il}-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il)-ciclohexano-1,4-diamina, hidrocloreuro,
{3-[2-(2-Cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-(2-morfolín-4-il-etil)-amina, hidrocloreuro,
{3-[2-(3-Cloro-bencilamino)-pirimidín-4-il]-imidazo[1,2-a]pirazín-8-il}-(2-morfolín-4-il-etil)-amina, hidrocloreuro,
10 1-(3-Cloro-fenil)-N1-{6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-propano-1,3-diamina
hidrocloreuro y
1-(3-Cloro-fenil)-N1-{6-[8-(2-morfolín-4-il-etilamino)-imidazo[1,2-a]pirazín-3-il]-piridín-2-il}-etano-1,2-diamina
hidrocloreuro, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriormente indicados.
30. Composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 29, o
15 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a modo de ingrediente activo y un portador o excipiente
farmacéuticamente aceptable.
31. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para la utilización a modo de medicamento.
- 20 32. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, para la utilización como medicamento para el
tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la LMA.
33. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente
25 aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la
LMA.