

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 223**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08716201 .2**
96 Fecha de presentación: **04.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2137188**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.12.2009**

54 Título: **Imidazo- y triazolopirimidinas sustituidas**

30 Prioridad:
16.03.2007 DE 102007012645

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.09.2012

73 Titular/es:
**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
MÜLLERSTRASSE 178
13353 BERLIN, DE**

72 Inventor/es:
**SIEGEL, Stephan;
WILMEN, Andreas;
RÖHRIG, Susanne;
SVENSTRUP, Niels;
GNOTH, Mark, Jean;
HEITMEIER, Stefan;
RESTER, Ulrich;
ZUBOV, Dmitry;
STAYLE, Jochen y
SPERZEL, Michael**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 387 223 T3

DESCRIPCIÓN

Imidazo- y triazolopirimidinas sustituidas.

La invención se refiere a imidazo- y triazolopirimidinas sustituidas y a un procedimiento para su preparación, así como a su uso para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de enfermedades hematológicas, preferentemente de leucopenias y neutropenias.

La glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) pertenece a la familia de las serina/treonina-quinasas. Los sustratos específicos son, entre otros, proteínas del citoesqueleto y factores de transcripción. Se han identificado hasta la fecha dos isoformas GSK3 α y GSK3 β (Woodgett JR., Trends Biochem. Sci. (1991), 16(5), 177-81). Ambas isoformas son constitutivamente activas en células no proliferantes particularmente en reposo.

La GSK3 β tiene una importancia central dentro de la ruta de transducción de la señal Wnt/Wingless. Éste representa un sistema de señal importante conservado evolutivamente. Las señales Wnt controlan procesos formadores de modelos muy tempranos durante la embriogénesis, inducen la formación de mesodermis y muchos órganos y controlan la proliferación y diferenciación de células madre (Wodarz A., Nusse R., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. (1998), 14, 59-88; Kirstetter y col., Nat Immunol. (2006), 7(10), 1048-56). La ruta de señal Wnt está dividida intracelularmente, con lo que pueden controlarse procesos diferenciados. Dentro de la cascada Wnt está el componente glucógeno sintasa quinasa 3 de un complejo multiproteico, al que pertenecen, entre otros, la molécula estructural axina, la proteína supresora de tumores APC, así como el factor de transcripción 3-catenina. La 3-catenina es, a este respecto, el sustrato más importante para la GSK3 β . La consecuencia de esta fosforilación mediada por GSK3 β es la degradación proteasómica de β -catenina. La inhibición de la actividad de GSK3 β provoca por una parte la acumulación de β -catenina en la célula con una translocación posterior en las células. Allí funciona la β -catenina como un cofactor en complejos de transcripción y, con ello, es responsable de la expresión de genes objetivo definidos.

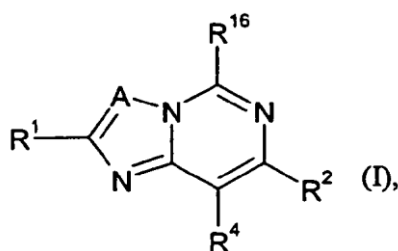
La radioterapia o la quimioterapia pertenecen a las preparaciones estándar en la lucha contra el cáncer. Ambas formas de terapia son, con relación a las células objetivo, no específicas, es decir, no sólo actúan sobre tumores, sino también sobre células proliferantes no transformadas. A estas células proliferantes no transformadas pertenecen también células progenitoras hematopoyéticas que se desarrollan dando, entre otros, granulocitos neutrófilos. Una reducción significativa del número de neutrófilos se denomina neutropenia. Una neutropenia inducida por quimioterapia o radioterapia da como resultado clínicamente una susceptibilidad por las infecciones aumentada. En caso de una neutropenia marcada aumenta la morbilidad y, en circunstancias, también la mortalidad de una terapia (O'Brien y col., British Journal of Cancer (2006), 95, 1632 - 1636).

La inhibición de la actividad de GSK3 β da como resultado una tasa de proliferación y de diferenciación aumentada de células madre hematopoyéticas y puede usarse correspondientemente para la intervención terapéutica con respecto a una neutropenia inducida por terapia.

El documento WO2006/044687 describe el uso de imidazopirimidinilaminas como inhibidores de quinasa para el tratamiento de cáncer y el documento WO01/083485 divulga imidazo- y triazolopirimidinas entre otras cosas para el tratamiento de asma y cáncer. El documento WO20051044793 divulga entre otras cosas el uso de imidazopirimidinilaminas como antagonista del receptor de CRF (factor de liberación de corticotropina) para el tratamiento de depresiones.

Un objetivo de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar nuevos compuestos como inhibidores de la GSK3 β para el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas, preferentemente de neutropenia en seres humanos y animales.

Un objeto de la invención son compuestos de la fórmula



en la que

A representa N o CR¹⁵,

en el que

R¹⁵ representa hidrógeno, bromo o cloro,

R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, dihidroxipropilaminocarbonilo, dihidroxibutilaminocarbonilo, dihidroxipentilaminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, heterociclil de 5 ó 6 miembros-carbonilo, -CH₂R¹³ o -CH₂CH₂R¹⁴,

pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino y heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar el heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

y

pudiendo estar el heterociclicarbonilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

y

representando

R¹³ hidroxilo, amino, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, heterociclilo de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino ,

y

pudiendo estar el heterociclilo y el heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

y

representando

R¹⁴ hidroxilo, amino, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, heterociclilo de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino ,

y

pudiendo estar el heterociclilo y el heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

R² representa arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

pudiendo estar el arilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por hidroxilo, hidroximetilo, amino, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-metilo, alquil C₁-C₄-amino,

alquil C₁-C₄-aminometilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, alquil C₁-C₄-aminosulfonilo, fenilo, benciloxi, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, heterociclil de 5 ó 6 miembros-carbonilo, heterociclil de 5 ó 6 miembros-metilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

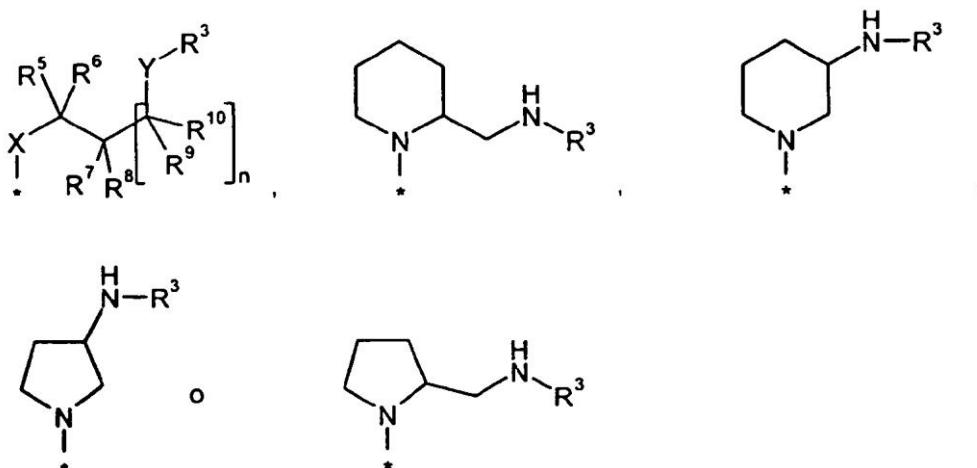
5 pudiendo estar el fenilo, benciloxi, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, heterociclilmetilo y heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

10 o

dos de los sustituyentes del arilo forman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos un 1,3-dioxolano o 1,4-dioxano,

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₃, metiltilo o ciclopropilo,

R¹⁶ representa un grupo de la fórmula



15

significando

* el punto de unión al heterociclo,

n representa el número 0 ó 1,

X representa NR¹¹, S u O,

20 representando

R¹¹ hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

Y representa NR¹², S u O,

representando

R¹² hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

25 R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropil-aminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo,

pudiendo estar el 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo y 1,3-tiazol-5-ilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y cicloalquil C₃-C₆-carbonilo,

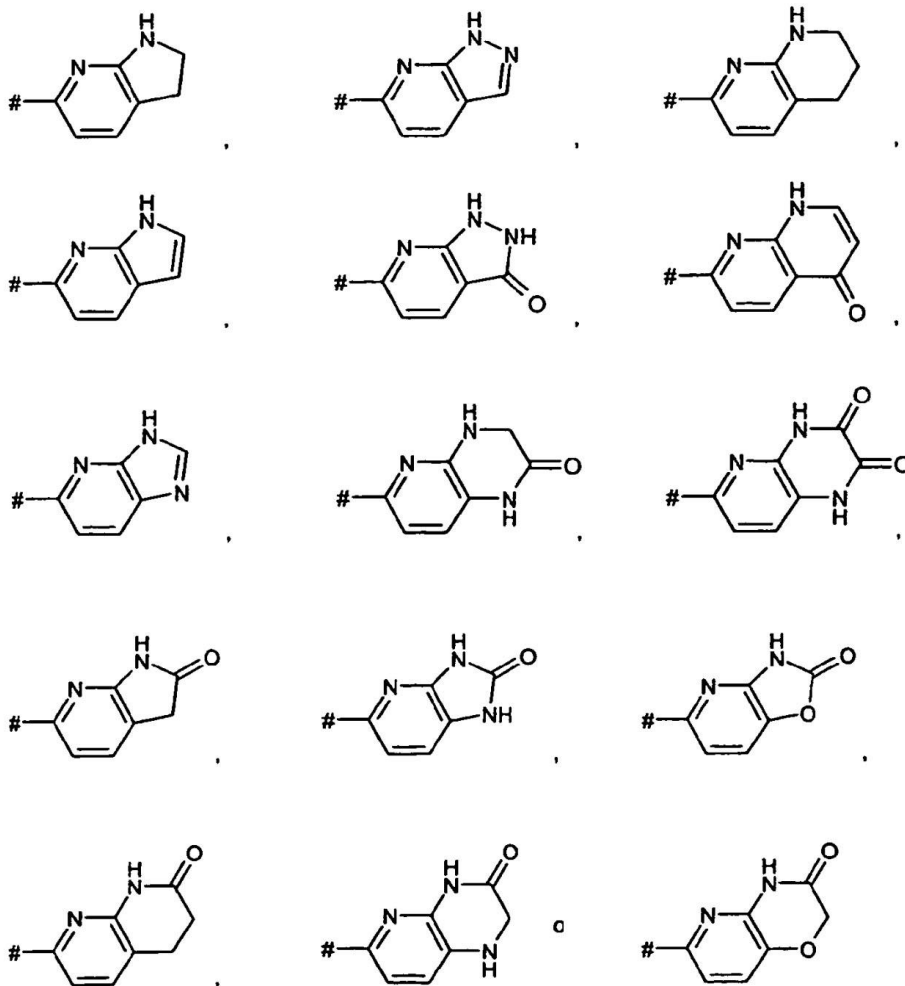
30

pudiendo estar el alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo y

cicloalquilcarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C₃-C₆,

o

R³ representa un grupo de la fórmula



5

significando

el punto de unión a Y,

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

10 R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

15 Compuestos según la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) que se mencionan más adelante como ejemplo(s) de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos por la fórmula (I) que se mencionan más adelante no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en formas estereoisómeras (enantiómeros, diastereómeros). La presente invención comprende, por ello, los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas correspondientes. De dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse los componentes estereoisómeros individuales de un modo conocido.

- 5 En tanto que los compuestos según la invención puedan estar presentes en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

Como sales son preferentes en el ámbito de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención. No obstante, también están comprendidas sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los

- 10 compuestos según la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

- 15

Las sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos, tales como, a modo de ejemplo y

- 20 preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trisetanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y colina.

Se denominan solvatos en el ámbito de la invención las formas de compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua.

- 25

Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que pueden ser por sí mismos biológicamente activos o inactivos, pero que durante su tiempo de permanencia en el organismo se convierten en compuestos según la invención (por ejemplo metabólica o hidrolíticamente).

- 30 En el ámbito de la presente invención, los sustituyentes tienen, siempre que no se especifique otra cosa, el significado siguiente:

Alquilo por sí mismo y "alc" y "alquil" en alcoxi, alquilamino, alquiltio, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi y alquilsulfonilo representan un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, que

- 35 representa, a modo de ejemplo y preferentemente, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Alcoxi representa, a modo de ejemplo y preferentemente, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi y terc-butoxi.

Alquilamino representa un resto alquilamino con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente uno de otro), que representa, a modo de ejemplo y preferentemente, metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-iso-propil-N-n-propilamino y N-terc-butil-N-metilamino. Alquil C₁-C₄-amino representa, por ejemplo, un resto monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono o representa un resto dialquilamino con, respectivamente, 1 a 4 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

- 40

Alquilcarbonilo representa, a modo de ejemplo y preferentemente, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, iso-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo y terc-butilcarbonilo.

- 45

Alcoxicarbonilo representa a modo de ejemplo y preferentemente metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, iso-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

Alquilaminocarbonilo representa un resto alquilaminocarbonilo con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente uno de otro), que representa, a modo de ejemplo y preferentemente, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, iso-propilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-n-propilaminocarbonilo, N-iso-propil-N-n-propilaminocarbonilo y N-terc-butil-N-metilamino. Alquil C₁-C₄-aminocarbonilo representa, por ejemplo, un resto monoalquilaminocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono o representa un resto dialquilaminocarbonilo con, respectivamente, 1 a 4 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

- 50

Alquilcarbonilamino representa, a modo de ejemplo y preferentemente, metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, iso-propilcarbonilamino, n-butilcarbonilamino y terc-butilcarbonilamino.

Alquilsulfonilo representa, a modo de ejemplo y preferentemente, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

- 5 Alquilaminosulfonilo representa un resto alquilaminosulfonilo con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente uno de otro), que representa, a modo de ejemplo y preferentemente, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, iso-propilaminosulfonilo, terc-butilaminosulfonilo, N,N-dimetilaminosulfonilo, N,N-dietilaminosulfonilo, N-etil-N-metilaminosulfonilo, N-metil-N-n-propilaminosulfonilo, N-iso-propil-N-n-propilaminosulfonilo y N-terc-butil-N-metilaminosulfonilo. Alquil C₁-C₄-aminosulfonilo representa, por ejemplo, un
- 10 resto monoalquilaminosulfonilo con 1 a 4 átomos de carbono o representa un resto dialquilaminosulfonilo con, respectivamente, 1 a 4 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

Alquilsulfonilamino representa, a modo de ejemplo y preferentemente, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, iso-propilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino y terc-butilsulfonilamino.

- 15 Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo monocíclico con, en general, 3 a 6 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente, para cicloalquilo se pueden mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- Heterocíclico representa un resto monocíclico heterocíclico con 5 ó 6 átomos de anillo y hasta 3, preferentemente hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos de la serie N, O, S, SO₂, pudiendo formar un átomo de nitrógeno también un N-óxido. Los restos heterocíclicos pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Son preferentes los restos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros monocíclicos saturados con hasta dos heteroátomos de la serie O, N y S, que
- 20 representan a modo de ejemplo y preferentemente pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piranilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tiopiranilo, morfolin-1-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo.

- Heteroarilo representa un resto aromático monocíclico o bicíclico con, en general, 5 a 10, preferentemente 5 ó 6, átomos de anillo y hasta 5, preferentemente 4, heteroátomos de la serie S, O y N, pudiendo formar un átomo de nitrógeno también un N-óxido, que representa, a modo de ejemplo y preferentemente, tienilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo.
- 25

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente representa flúor y cloro.

- 30 En las fórmulas del grupo que puede representar R³, el punto final de la línea, junto al cual se encuentra respectivamente un *, no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino un componente de la unión al átomo al que está unido R³.

En las fórmulas del grupo que puede representar R¹⁶, el punto final de la línea, junto al cual se encuentra respectivamente un *, no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino un componente de la unión al átomo al que está unido R¹⁶.

- 35 Son preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa N o CR¹⁵,

en el que

R¹⁵ representa hidrógeno, bromo o cloro,

- 40 R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, dihidroxipropilaminocarbonilo, dihidroxibutilaminocarbonilo, dihidroxipentilaminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, heterocíclico de 5 ó 6 miembros-carbonilo, -CH₂R¹³ o -CH₂CH₂R¹⁴,

- 45 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino y heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar el heterocíclico sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

- 50 y

pudiendo estar el heterocíclicarbonilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes

independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

y

representando

5 R¹³ hidroxilo, amino, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, heterociclilo de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

10 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

y

15 pudiendo estar el heterociclilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

y

representando

20 R¹⁴ hidroxilo, amino, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, heterociclilo de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino ,

25 y

pudiendo estar el heterociclilo y el heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

R² representa arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

30 pudiendo estar el arilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por hidroxilo, hidroximetilo, amino, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-metilo, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-aminometilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, alquil C₁-C₄-aminosulfonilo, fenilo, benciloxi, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, heterociclil de 5 ó 6 miembros-carbonilo, heterociclil de 5 ó 6 miembros-metilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

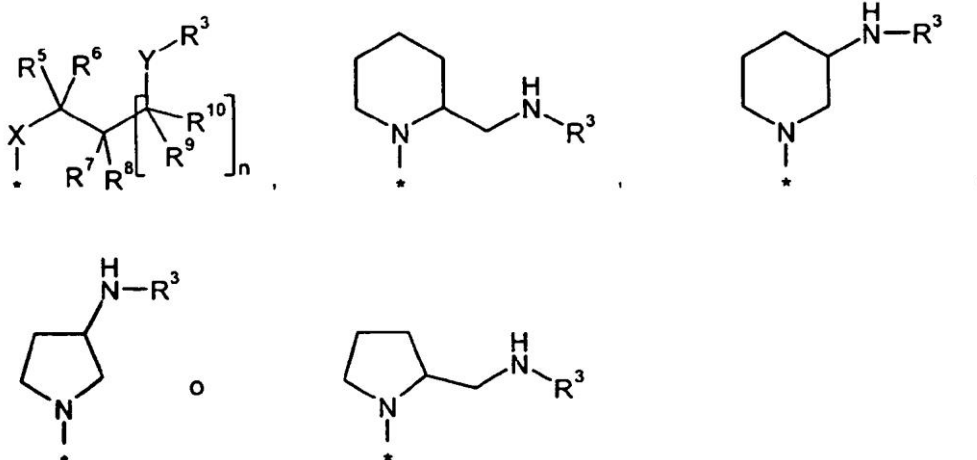
40 pudiendo estar el fenilo, benciloxi, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, heterociclilmetilo y heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

o

dos de los sustituyentes del arilo forman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos un 1,3-dioxolano o 1,4-dioxano,

45 R⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₃, metiltio o ciclopropilo,

R¹⁶ representa un grupo de la fórmula



significando

* el punto de unión al heterociclo,

n representa el número 0 ó 1,

5 X representa NR^{11} , S u O,

representando

R^{11} hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o ciclopropilo,

Y representa NR^{12} , S u O,

representando

10 R^{12} hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o ciclopropilo,

R^3 representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropil-aminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo,

15 pudiendo estar el 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo y 1,3-tiazol-5-ilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -amino, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -carbonilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ -carbonilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -aminocarbonilo y cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_6$ -carbonilo,

20 pudiendo estar el alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$,

R^5 representa hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o ciclopropilo,

R^6 representa hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$,

R^7 representa hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o ciclopropilo,

R^8 representa hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

25 R^9 representa hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o ciclopropilo,

R^{10} representa hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$,

y sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

Son también preferentes los compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa N o CR¹⁵,

en el que

5 R¹⁵ representa hidrógeno o cloro,

R¹ representa hidrógeno, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₆-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, dihidroxipropilaminocarbonilo, dihidroxibutilaminocarbonilo, dihidroxipentilaminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, heterociclil de 5 ó 6 miembros-carbonilo, -CH₂R¹³ o -CH₂CH₂R¹⁴,

10 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino y heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

15 pudiendo estar el heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

y

20 pudiendo estar el heterociclilcarbonilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

y

representando

25 R¹³ hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, heterociclilo de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

30 y

pudiendo estar el heterociclilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

y

35 representando

R¹⁴ hidroxilo, amino, ciano, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, heterociclilo de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

40 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

y

45 pudiendo estar el heterociclilo y el heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

R² representa arilo C₆-C₁₀, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzoxazolilo,

5 pudiendo estar el arilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, benzofuranilo y benzoxazolilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por hidroxilo, hidroximetilo, amino, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-metilo, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-aminometilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, alquil C₁-C₄-aminosulfonilo, fenilo, benciloxi, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, heterociclil de 5 ó 6 miembros-carbonilo, heterociclil de 5 ó 6 miembros-metilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

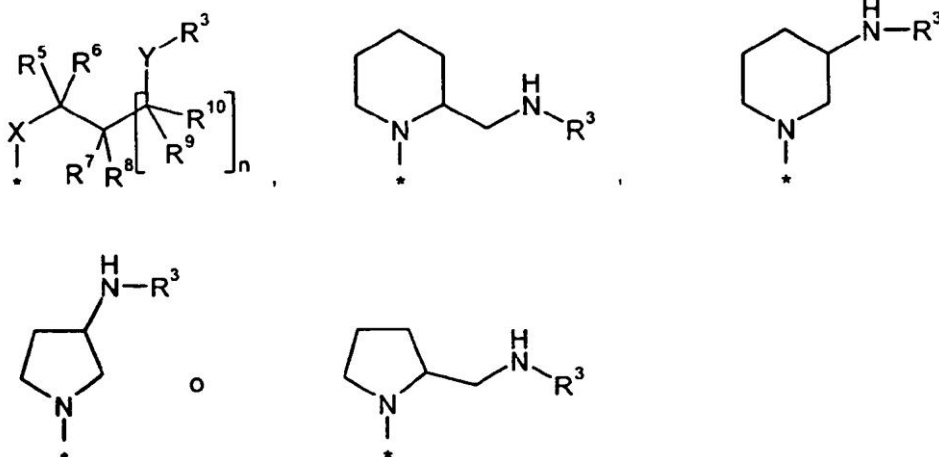
10 pudiendo estar el fenilo, benciloxi, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, heterociclilmetilo y heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

o

15 dos de los sustituyentes del arilo forman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos un 1,3-dioxolano o 1,4-dioxano,

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R¹⁶ representa un grupo de la fórmula



20 significando

* el punto de unión al heterociclo,

n representa el número 0 ó 1,

X representa NR¹¹, S u O,

representando

25 R¹¹ hidrógeno o metilo

Y representa NR¹², S u O,

representando

R¹² hidrógeno o metilo,

30 R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropil-aminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo,

pudiendo estar el 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo y 1,3-tiazol-5-ilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo,

trifluorometilcarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y cicloalquil C₃-C₆-carbonilo,

pudiendo estar el alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C₃-C₆,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno o metilo,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa hidrógeno o metilo.

R⁹ representa hidrógeno o metilo,

R¹⁰ representa hidrógeno o metilo,

Y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa N o CR¹⁵,

en el que

R¹⁵ representa hidrógeno,

R¹ representa hidrógeno, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, dihidroxipropilaminocarbonilo, dihidroxibutilaminocarbonilo, dihidroxipentilaminocarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, -CH₂R¹³ o -CH₂CH₂R¹⁴,

pudiendo estar el alquilaminocarbonilo sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo,

pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

y

pudiendo estar el pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo y piperazinilcarbonilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

y

representando

R¹³ hidroxycarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridilo,

pudiendo estar el alcoxi, alquilamino y alquilaminocarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

y

pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

y

representando

R¹⁴ hidroxycarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridilo,

pudiendo estar el alcoxi, alquilamino y alquilaminocarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

y

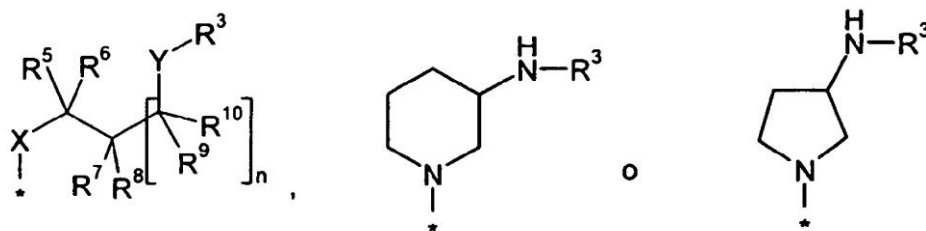
- 5 pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

R² representa fenilo,

- 10 pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-metilo, alquil C₁-C₄-aminometilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, alquil C₁-C₄-aminosulfonilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo,
- 15 pudiendo estar el fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo C₁-C₄,

R⁴ representa hidrógeno o cloro,

- 20 R¹⁶ representa un grupo de la fórmula



significando

* el punto de unión al heterociclo,

n representa el número 0,

- 25 X representa NR¹¹, S u O,

representando

R¹¹ hidrógeno o metilo,

Y representa NR¹², S u O,

representando

- 30 R¹² hidrógeno o metilo,

R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropil-aminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo,

- 35 pudiendo estar el 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo y 1,3-tiazol-5-ilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y cicloalquil C₃-C₆-carbonilo,

- 40 pudiendo estar el alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C₃-C₆,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa hidrógeno,

5 R⁹ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa N o CR¹⁵,

10 en el que

R¹⁵ representa hidrógeno,

R¹ representa hidrógeno, metilo o -CH₂R¹³,

representando

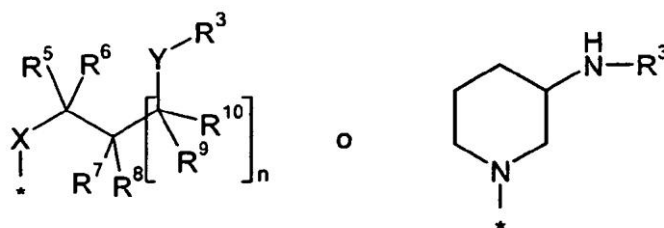
R¹³ morfolinilo,

15 R² representa fenilo,

pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R¹⁶ representa un grupo de la fórmula



20

significando

* el punto de unión al heterociclo,

n representa el número 0,

X representa NR¹¹ u O,

25 representando

R¹¹ hidrógeno,

Y representa NR¹² u O,

representando

R¹² hidrógeno,

30 R³ representa 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,

pudiendo estar el 2-piridilo y el 1,3-tiazol-2-ilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo y metilcarbonilo,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa hidrógeno,

5 R⁹ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa N o CR¹⁵,

10 en el que

R¹⁵ representa hidrógeno,

R¹ representa hidrógeno, metilo o -CH₂R¹³,

representando

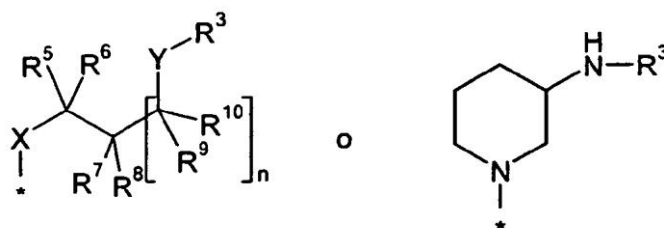
R¹³ morfolinilo,

15 R² representa fenilo,

pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R¹⁶ representa un grupo de la fórmula



20

significando

* el punto de unión al heterociclo,

n representa el número 0,

X representa NR¹¹,

25 representando

R¹¹ hidrógeno,

Y representa NR¹²,

representando

R¹² hidrógeno,

30 R³ representa 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,

pudiendo estar el 2-piridilo y el 1,3-tiazol-2-ilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo y metilcarbonilo,

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^6 representa hidrógeno,

R^7 representa hidrógeno o metilo,

R^8 representa hidrógeno,

5 R^9 representa hidrógeno,

R^{10} representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa N o CR^{15} ,

10 en el que

R^{15} representa hidrógeno,

R^1 representa hidrógeno, metilo o $-CH_2R^{13}$,

representando

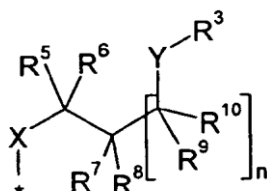
R^{13} morfolinilo,

15 R^2 representa fenilo,

pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilo,

R^4 representa hidrógeno,

R^{16} representa un grupo de la fórmula



20

significando

* el punto de unión al heterociclo,

n representa el número 0,

X representa NR^{11} ,

25 representando

R^{11} hidrógeno,

Y representa NR^{12} ,

representando

R^{12} hidrógeno,

30 R^3 representa 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,

pudiendo estar el 2-piridilo y el 1,3-tiazol-2-ilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo y metilcarbonilo,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa hidrógeno,

5 R⁹ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa N o CR¹⁵,

10 en el que

R¹⁵ representa hidrógeno,

R¹ representa hidrógeno, metilo o -CH₂R¹³,

representando

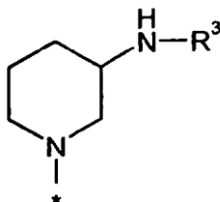
R¹³ morfolinilo,

15 R² representa fenilo,

pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R¹⁶ representa un grupo de la fórmula



20

significando

* el punto de unión al heterociclo,

R³ representa 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,

25 pudiendo estar el 2-piridilo y el 1,3-tiazol-2-ilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo y metilcarbonilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa N o CR¹⁵,

30 en el que

R¹⁵ representa hidrógeno,

R¹ representa alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, 1,3-dihidroxi-2-ilaminocarbonilo, piperidilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, -CH₂R¹³ o -CH₂CH₂R¹⁴,

pudiendo estar el alquilaminocarbonilo sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo,

- 5 pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

y

- 10 pudiendo estar el pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo y piperazinilcarbonilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

y

representando

R¹³ alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridilo,

- 15 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino y alquilaminocarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

y

- 20 pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

y

representando

- 25 R¹⁴ alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridilo,

pudiendo estar el alcoxi, alquilamino y alquilaminocarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

y

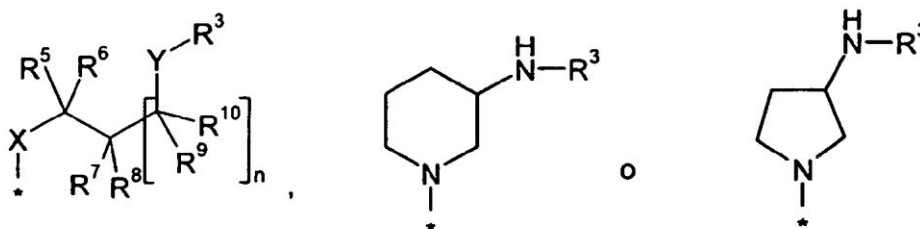
- 30 pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

R² representa fenilo,

- 35 pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R¹⁶ representa un grupo de la fórmula



significando

* el punto de unión al heterociclo,

n representa el número 0,

X representa NR^{11} , S u O,
representando

5 R^{11} hidrógeno o metilo,

Y representa NR^{12} , S u O,
representando

R^{12} hidrógeno o metilo,

R^3 representa 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,

10 pudiendo estar el 2-piridilo y el 1,3-tiazol-2-ilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo y metilcarbonilo,

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^6 representa hidrógeno,

15 R^7 representa hidrógeno o metilo,

R^8 representa hidrógeno,

R^9 representa hidrógeno,

R^{10} representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

20 También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa N o CR^{15} ,

en el que

R^{15} representa hidrógeno,

25 R^1 representa alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -aminocarbonilo, 1,3-dihidroxiprop-2-ilaminocarbonilo, piperazinilcarbonilo, $-\text{CH}_2\text{R}^{13}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{14}$,

pudiendo estar el alquilaminocarbonilo sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo,

pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,

30 y

pudiendo estar el piperazinilcarbonilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por oxo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ y alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -amino,

y

representando

35 R^{13} alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -amino, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -aminocarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo,

pudiendo estar el alcoxi, alquilamino y alquilaminocarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ y alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -amino,

y

40 pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,

y

representando

R¹⁴ alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo,

5 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino y alquilaminocarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

y

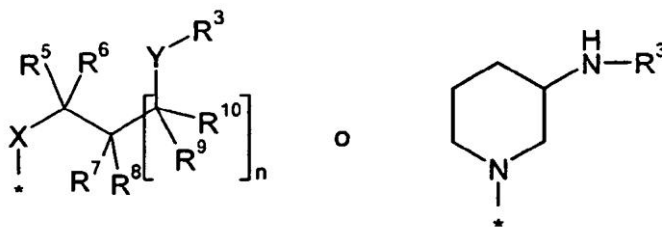
pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes alquilo C₁-C₄,

R² representa fenilo,

10 pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R¹⁶ representa un grupo de la fórmula



15 significando

* el punto de unión al heterociclo,

n representa el número 0,

X representa NR¹¹ u O,

representando

20 R¹¹ hidrógeno,

Y representa NR¹² u O,

representando

R¹² hidrógeno,

R³ representa 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,

25 pudiendo estar el 2-piridilo y el 1,3-tiazol-2-ilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo y metilcarbonilo,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno,

30 R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa hidrógeno,

R⁹ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa N o CR¹⁵,

en el que

R¹⁵ representa hidrógeno,

5 R¹ representa alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, 1,3-dihidroxi-2-propilaminocarbonilo, piperazinilcarbonilo, -CH₂R¹³ o -CH₂CH₂R¹⁴,

pudiendo estar el alquilaminocarbonilo sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, alquil C₁-C₄-amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo,

10 pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes alquilo C₁-C₄,

y

pudiendo estar el piperazinilcarbonilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

y

15 representando

R¹³ alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo,

pudiendo estar el alcoxi, alquilamino y alquilaminocarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

y

20 pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes alquilo C₁-C₄,

y

representando

R¹⁴ alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo,

25 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino y alquilaminocarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

y

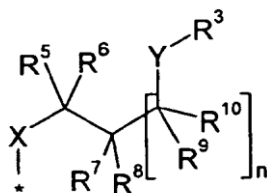
pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes alquilo C₁-C₄,

30 R² representa fenilo,

pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R¹⁶ representa un grupo de la fórmula



35

significando

* el punto de unión al heterociclo,

n representa el número 0,

X representa NR^{11} ,

representando

5 R^{11} hidrógeno,

Y representa NR^{12} ,

representando

R^{12} hidrógeno,

R^3 representa 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,

10 pudiendo estar el 2-piridilo y el 1,3-tiazol-2-ilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo y metilcarbonilo,

R^5 representa hidrógeno o metilo,

R^6 representa hidrógeno,

15 R^7 representa hidrógeno o metilo,

R^8 representa hidrógeno,

R^9 representa hidrógeno,

R^{10} representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

20 También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa N o CR^{15} ,

en el que

R^{15} representa hidrógeno,

25 R^1 representa alquil C_1 - C_4 -aminocarbonilo, 1,3-dihidroxi-2-propilaminocarbonilo, piperazinilcarbonilo, $-CH_2R^{13}$ o $-CH_2CH_2R^{14}$,

pudiendo estar el alquilaminocarbonilo sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, alquil C_1 - C_4 -amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo,

pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes alquilo C_1 - C_4 ,

30 y

pudiendo estar el piperazinilcarbonilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por oxo, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 y alquil C_1 - C_4 -amino,

y

representando

35 R^{13} alcoxi C_1 - C_4 , alquil C_1 - C_4 -amino, alquil C_1 - C_4 -aminocarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo,

pudiendo estar el alcoxi, alquilamino y alquilaminocarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, alcoxi C_1 - C_4 y alquil C_1 - C_4 -amino,

y

40 pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes alquilo C_1 - C_4 ,

y

representando

R^{14} alcoxi C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 -amino, alquil C_1-C_4 -aminocarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo,

5 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino y alquilaminocarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, alcoxi C_1-C_4 y alquil C_1-C_4 -amino,

y

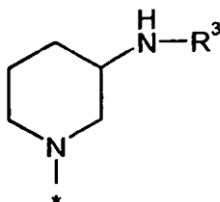
pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes alquilo C_1-C_4 ,

R^2 representa fenilo,

10 pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilo,

R^4 representa hidrógeno,

R^{16} representa un grupo de la fórmula



15 significando

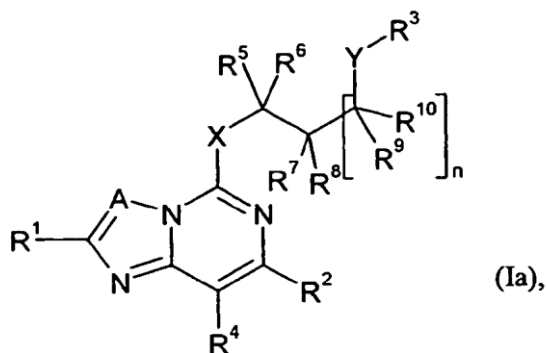
* el punto de unión al heterociclo,

R^3 representa 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,

20 pudiendo estar el 2-piridilo y el 1,3-tiazol-2-ilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo y metilcarbonilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) que corresponden a la fórmula



en la que

25 A representa N o CH,

n representa el número 0 ó 1,

X representa NR¹¹, S u O,

representando

R¹¹ hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

Y representa NR¹², S u O,

5 representando

R¹² hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, -CH₂R¹³ o -CH₂CH₂R¹⁴,

10 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

y

15 representando

R¹³ hidroxilo, amino, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino o heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

20 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

y

25 pudiendo estar el heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

y

representando

R¹⁴ hidroxilo, amino, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino o heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

30 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

y

35 pudiendo estar el heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

R² representa arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

40 pudiendo estar el arilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por hidroxilo, hidroximetilo, amino, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-metilo, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-aminometilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, alquil C₁-C₄-aminosulfonilo, fenilo, benciloxi, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, heterociclil de 5 ó 6 miembros-carbonilo, heterociclil de 5 ó 6 miembros-metilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

45 pudiendo estar el fenilo, benciloxi, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, heterociclilmetilo y heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil

C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

o

5 dos de los sustituyentes del arilo forman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos un 1,3-dioxolano o 1,4-dioxano,

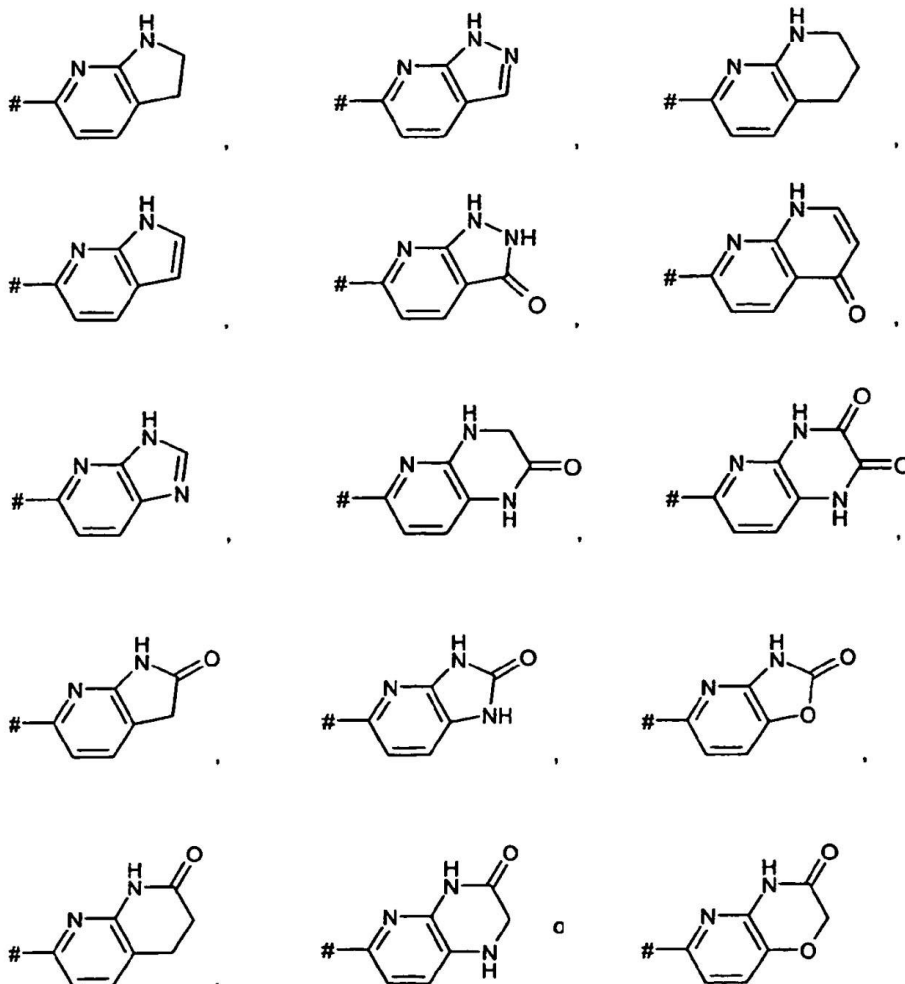
R³ representa 2-piridilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo,

10 pudiendo estar el 2-piridilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y cicloalquil C₃-C₆-carbonilo,

pudiendo estar el alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C₃-C₆,

o

15 R³ representa un grupo de la fórmula



significando

el punto de unión a Y,

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₃, metilto o ciclopropilo

20 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

5 R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de la fórmula (Ia) en la que

A representa N o CH,

n representa el número 0 ó 1,

10 X representa NR¹¹, S u O,

representando

R¹¹ hidrógeno o metilo

Y representa NR¹², S u O,

representando

15 R¹² hidrógeno o metilo,

R¹ representa hidrógeno, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, o -CH₂R¹³,

20 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

y

representando

25 R¹³ amino, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino o heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

30 y

pudiendo estar el heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

35 R² representa arilo C₆-C₁₀, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, benzofuranilo o benzoxazolilo,

pudiendo estar el arilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, benzofuranilo y benzoxazolilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por hidroxilo, hidroximetilo, amino, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-metilo, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-aminometilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, alquil C₁-C₄-aminosulfonilo, fenilo, benciloxi, heterociclilo de 5 ó 6 miembros, heterociclil de 5 ó 6 miembros-carbonilo, heterociclil de 5 ó 6 miembros-metilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

45 pudiendo estar el fenilo, benciloxi, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, heterociclilmetilo y heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo

constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

o

- 5 dos de los sustituyentes del arilo forman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos un 1,3-dioxolano o 1,4-dioxano,

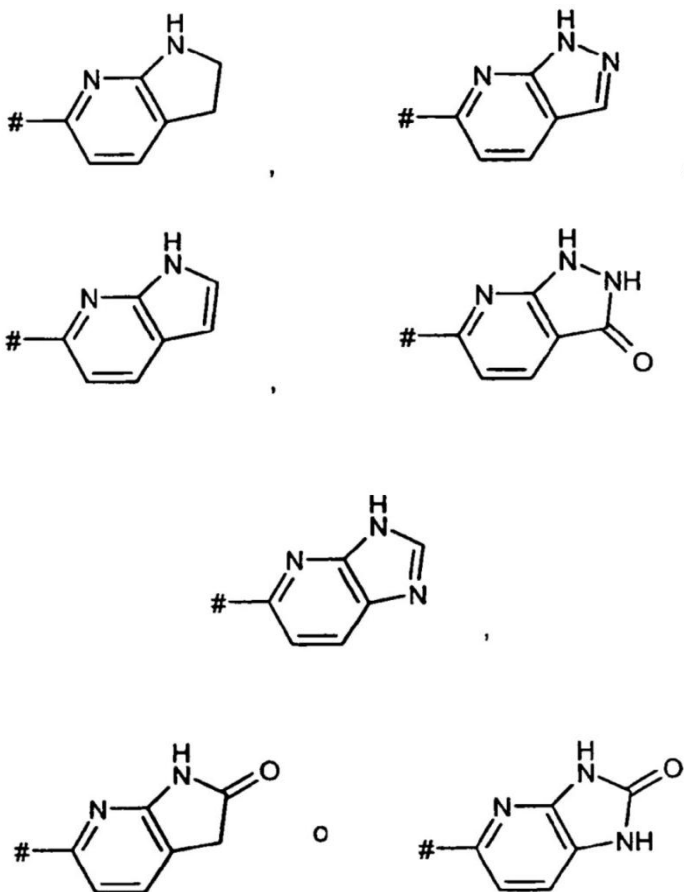
R³ representa 2-piridilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo,

- 10 pudiendo estar el 2-piridilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo y 1,3-tiazol-5-ilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y cicloalquil C₃-C₆-carbonilo,

pudiendo estar el alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C₃-C₆,

- 15 o

R³ representa un grupo de la fórmula



- 20

significando

el punto de unión a Y,

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano o trifluorometilo,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

- R⁶ representa hidrógeno o metilo,
 R⁷ representa hidrógeno o metilo,
 R⁸ representa hidrógeno o metilo.
 R⁹ representa hidrógeno o metilo,
 5 R¹⁰ representa hidrógeno o metilo,
 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.
 También son preferentes compuestos de la fórmula (Ia) en la que
 A representa N o CH,
 n representa el número 0,
 10 X representa NR¹¹, S u O,
 representando
 R¹¹ hidrógeno,
 Y representa NR¹², S u O,
 representando
 15 R¹² hidrógeno o metilo,
 R¹ representa hidrógeno, trifluorometilo, metilo o -CH₂R¹³,
 representando
 R¹³ pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo,
 R² representa fenilo, naftilo, tienilo, pirazolilo, piridilo, indolilo o quinolinilo,
 20 pudiendo estar el fenilo, naftilo, tienilo, pirazolilo, piridilo, indolilo y quinolinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, benciloxi, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y morfolinilcarbonilo,
 25 pudiendo estar el benciloxi sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno,
 o
 dos de los sustituyentes del fenilo forman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos un 1,3-dioxolano o 1,4-dioxano,
 30 R³ representa 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,
 pudiendo estar el 2-piridilo y el 1,3-tiazol-2-ilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilo y metilcarbonilo,
 R⁴ representa hidrógeno,
 35 R⁵ representa hidrógeno o metilo,
 R⁶ representa hidrógeno,
 R⁷ representa hidrógeno o metilo,
 R⁸ representa hidrógeno.
 R⁹ representa hidrógeno,
 40 R¹⁰ representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) o (Ia) en la que A representa CH.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) o (Ia) en la que A representa N.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) o (Ia) en la que n representa el número 0.

- 5 También son preferentes compuestos de la fórmula (I) o (Ia) en la que X representa NR^{11} , representando R^{11} hidrógeno.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) o (Ia) en la que Y representa NR^{12} , representando R^{12} hidrógeno.

- 10 También son preferentes compuestos de la fórmula (I) o (Ia) en la que R^1 representa hidrógeno, trifluorometilo o metilo.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) o (Ia) en la que R^1 representa hidrógeno o metilo.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) o (Ia) en la que R^1 representa $-\text{CH}_2\text{R}^{13}$, representando R^{13} morfolinilo.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) o (Ia) en la que

- 15 R^3 representa 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,
pudiendo estar el 2-piridilo y el 1,3-tiazol-2-ilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilo y metilcarbonilo.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) o (Ia) en la que

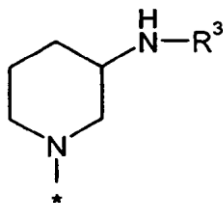
- 20 R^3 representa 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,
pudiendo estar el 2-piridilo y el 1,3-tiazol-2-ilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo y metilcarbonilo.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) o (Ia) en la que R^4 representa hidrógeno.

- 25 También son preferentes compuestos de la fórmula (I) o (Ia) en la que R^5 , R^6 , R^8 , R^9 y R^{10} representan hidrógeno y R^7 representa hidrógeno o metilo.

También son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

R^{16} representa un grupo de la fórmula



- 30 significando

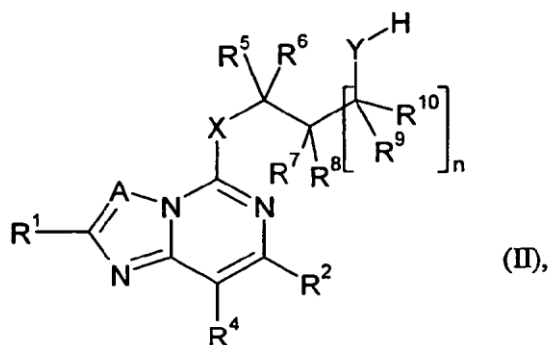
* el punto de unión al heterociclo,

R^3 representa 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,

- 35 pudiendo estar el 2-piridilo y el 1,3-tiazol-2-ilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo y metilcarbonilo.

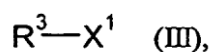
Un objeto de la invención es también un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) o de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, en el que

[A] se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula



5 en la que

A, n, X, Y, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado indicado anteriormente, con compuestos de la fórmula



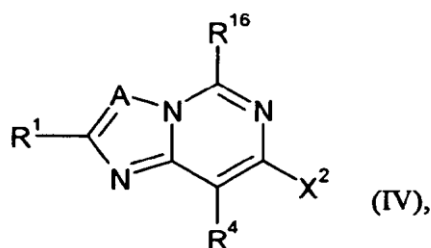
en la que

10 R³ tiene el significado indicado anteriormente y

X¹ representa halógeno, preferentemente cloro o flúor,

o

[B] se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula



15 en la que

A, R¹, R⁴ y R¹⁶ tienen el significado indicado anteriormente, y

X² representa yodo, bromo, cloro o trifluorometanosulfonilo, preferentemente yodo o bromo, con compuestos de la fórmula



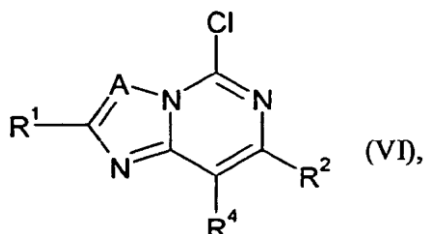
20 en la que

R² tiene el significado indicado anteriormente y

Q representa $-B(OH)_2$, un éster de ácido borónico, preferentemente éster pinacólico de ácido borónico o $-BF_3^-K^+$, con condiciones de acoplamiento de Suzuki,

o

[C] se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula



5

en la que

A, R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados indicados anteriormente,

con compuestos de la fórmula



10 en la que

R^{16} tiene el significado indicado anteriormente.

La reacción según el procedimiento [A] se realiza en general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, dado el caso en un microondas, preferentemente en un intervalo de temperatura de 50 °C a 200 °C a de presión normal a 300 kPa.

15 Bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos tales como, por ejemplo, carbonato de sodio, de potasio o de cesio, o bases orgánicas tales como trialkilaminas, por ejemplo trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, u otras bases tales como, por ejemplo, hidruro de sodio o terc-butilato de potasio, siendo preferente diisopropiletilamina o hidruro de sodio.

20 Disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno o triclorometano, alcoholes tales como metanol, etano, n-propanol o isopropanol, o éteres tales como dioxano o tetrahydrofurano, u otros disolventes tales como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o N-metilpirrolidona, o mezclas de estos disolventes, siendo preferente isopropanol o dimetilsulfóxido.

25 La reacción según el procedimiento [B] se realiza en general en disolventes inertes, en presencia de una base, dado el caso en presencia de un reactivo de adición, dado el caso en un microondas, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a 150 °C a de presión normal a 300 kPa.

30 Catalizadores son por lo ejemplo los catalizadores adecuados para las condiciones de reacción de Suzuki, siendo preferentes catalizadores tales como diclorobis(trifenilfosfina)-paladio, tetraquistrifenilfosfinapaladio (0), acetato de paladio (II)/trisciclohexilfosfina, cloruro de bis(difenilfosfanofenil)-paladio (II), dímero de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden(1,4-naftoquinona)paladio, alil(cloro)(1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-iliden)paladio o acetato de paladio(II)/dicrohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfina. Como fuente de paladio también puede usarse tris(dibencilidenacetona)dipaladio.

Reactivos de adición son, por ejemplo, acetato de potasio, carbonato de cesio, de potasio o de sodio, terc-butilato de potasio, fluoruro de cesio o fluoruro de potasio, siendo preferentes reactivos de adición tales como, por ejemplo, acetato de potasio y/o solución acuosa de carbonato de sodio.

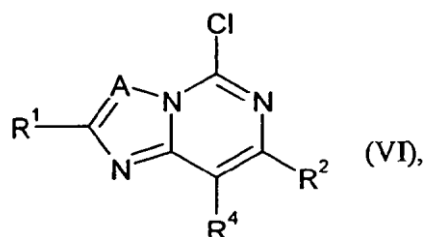
35 Disolventes inertes son, por ejemplo, éteres tales como dioxano, tetrahydrofurano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos tales como benceno, xileno o tolueno, o amidas de ácidos carboxílicos tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, o N-metilpirrolidona o acetonitrilo, o mezclas de disolventes con alcoholes tales como metanol o etanol y/o agua, siendo preferente dioxano o acetonitrilo o una mezcla de estos disolventes con agua.

La reacción según el procedimiento [C] se realiza en las condiciones de reacción indicadas para el procedimiento [A].

Los compuestos de las fórmulas (III), (V) y (IX) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

- 5 Los compuestos de la fórmula (VI) son conocidos, pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes o pueden prepararse análogamente al procedimiento descrito en la parte de los ejemplos (ejemplos 1A a 6A).

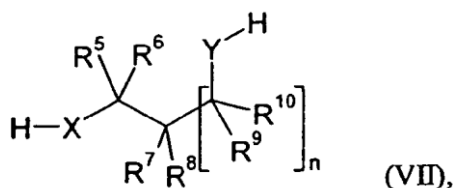
Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



10

en la que

A, R¹, R² y R⁴ tienen los significados indicados anteriormente, con compuestos de la fórmula



en la que

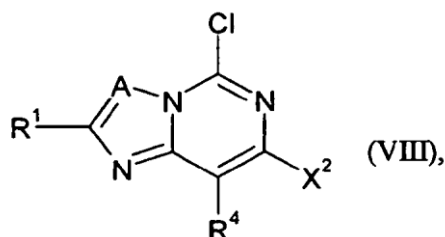
- 15 n, X, Y, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado indicado anteriormente.

La reacción se realiza en las condiciones de reacción indicadas para el procedimiento [A].

El resto Y se protege durante la reacción dado el caso con uno de los grupos de protección conocidos por el experto, que después de la reacción se disocia usando procedimientos estándar.

- 20 Los compuestos de la fórmula (VII) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de la fórmula (IV) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



en la que

A, R¹, R⁴ y X² tienen los significados indicados anteriormente,

con compuestos de la fórmula



5 en la que

R¹⁶ tiene el significado mencionado anteriormente,

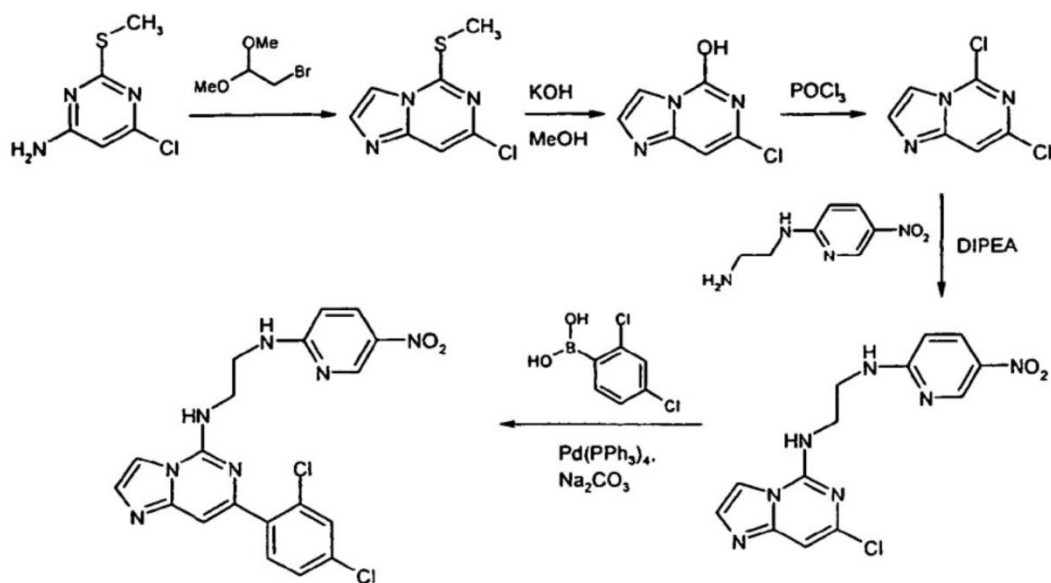
La reacción se realiza en las condiciones de reacción indicadas para el procedimiento [A].

Los compuestos de la fórmula (VIII) son conocidos, pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes o pueden prepararse análogamente al procedimiento descrito en la parte de los ejemplos (ejemplos 9A a 11A y ejemplos 50A a 53A)

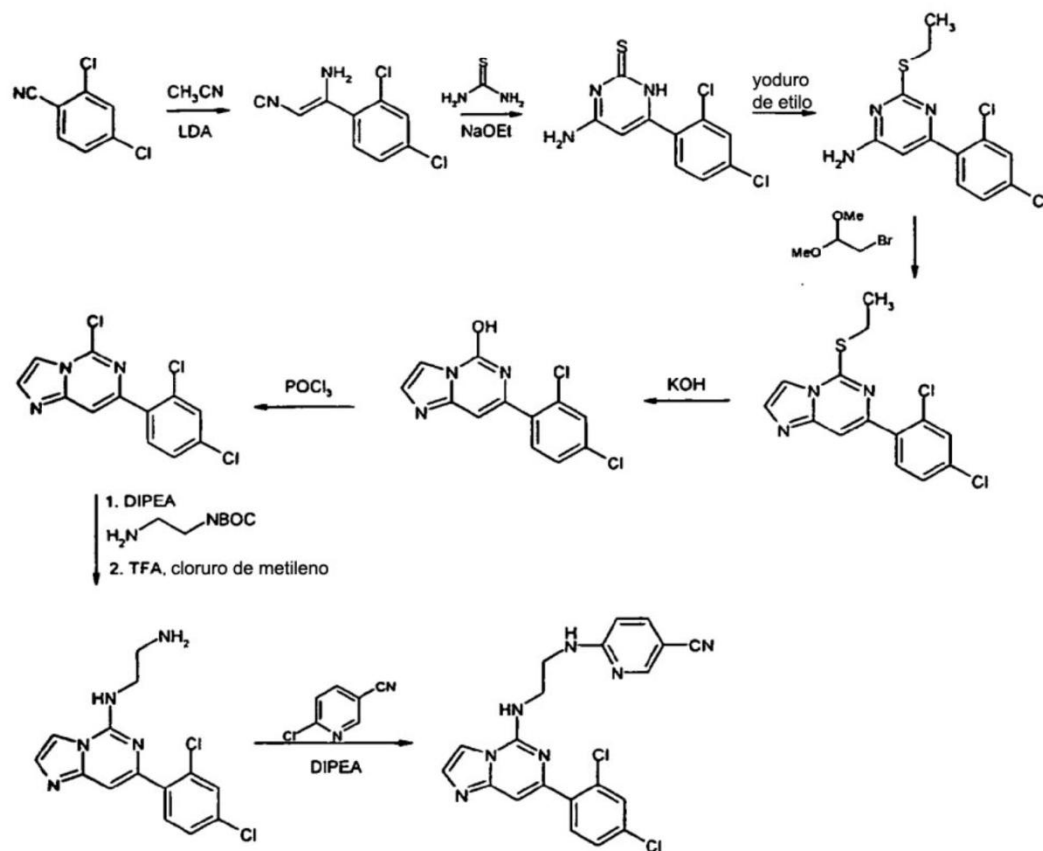
10

La preparación de los compuestos de partida y de los compuestos de la fórmula (I) puede representarse por medio de los esquemas de síntesis siguientes.

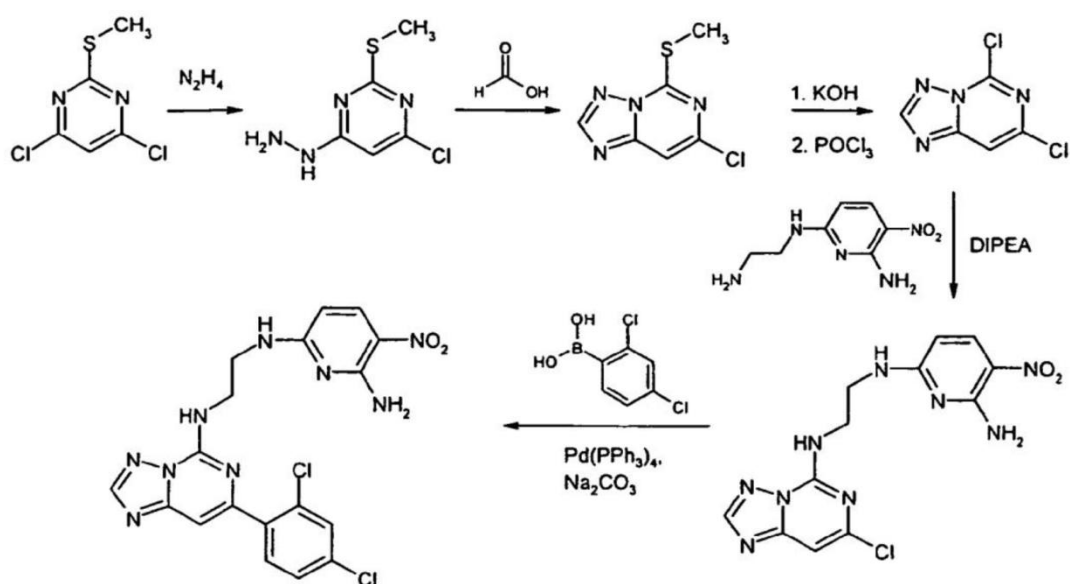
Esquema 1:



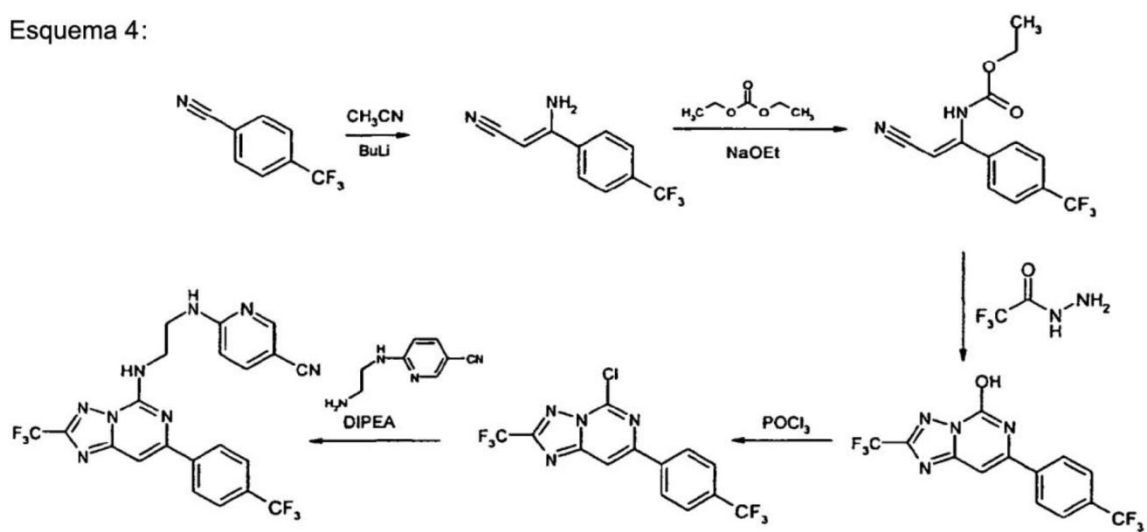
Esquema 2:



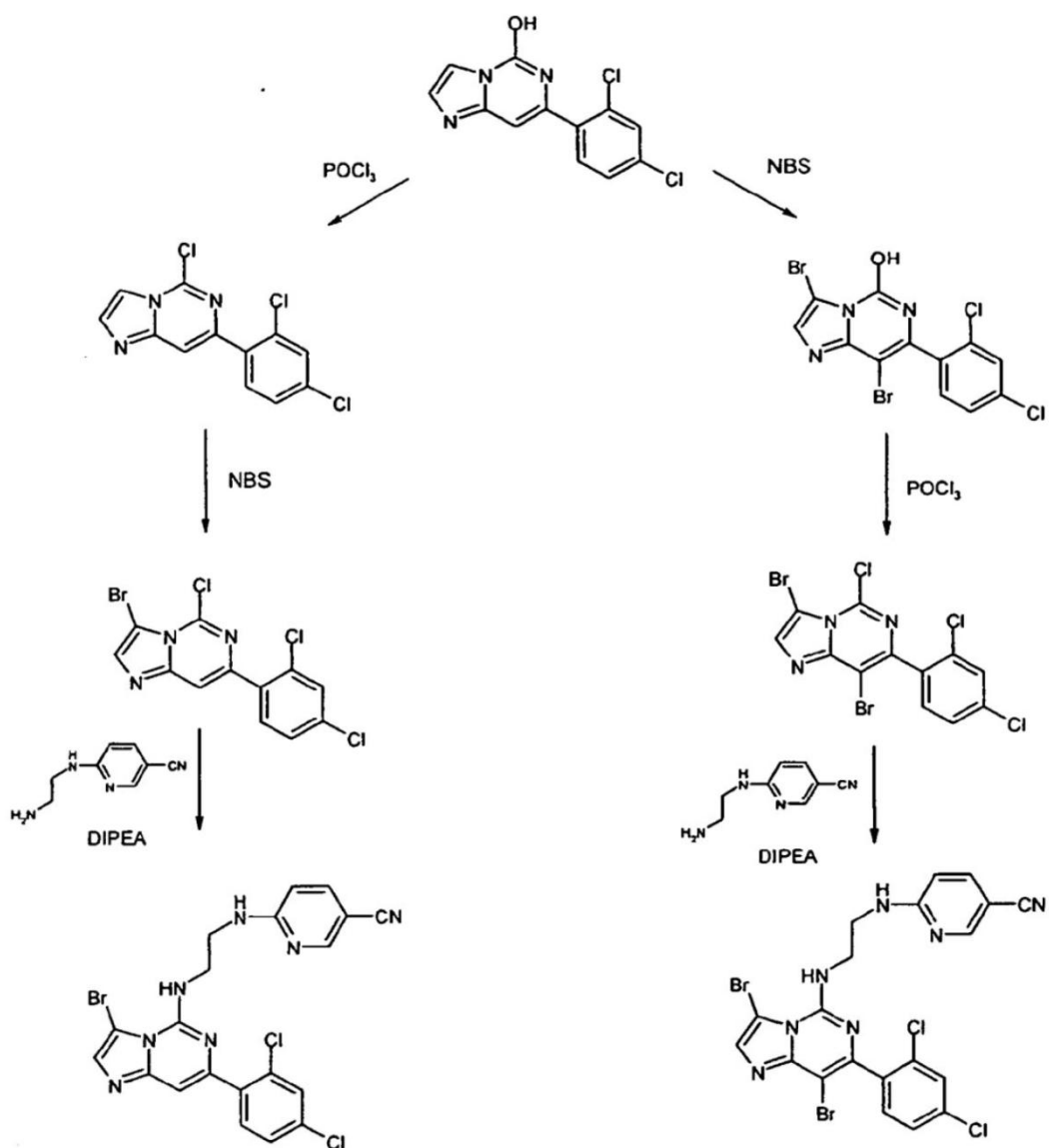
Esquema 3:



Esquema 4:



Esquema 5:



Los compuestos según la invención muestran un espectro de acción farmacológico y farmacocinético valioso y no previsible.

Son adecuados, por lo tanto, para usar como medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades en seres humanos y en animales.

- 5 Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, por ejemplo de enfermedades, preferentemente de enfermedades hematológicas, en particular de leucopenias y neutropenias.

Los compuestos según la invención son adecuados, por lo tanto, para la prevención y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, degeneración, demencia, depresiones; isquemia cerebrovascular, trastornos del sueño, corea de Huntington, enfermedades neurotraumáticas tales como, por ejemplo, apoplejía; diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades asociadas tales como, por ejemplo, el síndrome metabólico y obesidad, diabetes mellitus tipo 1, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, glomerulonefritis, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, malabsorción de glucosa-galactosa, disfunciones endocrinas generales tales como, por ejemplo, pancreatitis; enfermedades hematológicas tales como, por ejemplo, neutropenia adquirida y congénita, granulocitopenia, leucopenia adquirida y congénita, anemia adquirida y congénita, anemia hemolítica, anemia de células falciformes, trombocitopenia adquirida y congénita, trastornos en la función de los leucocitos, trastornos en la coagulación de la sangre, multiplicación *ex vivo* de células madre embrionarias y adultas, diferenciación *ex vivo* de células madre embrionarias y adultas, médula ósea, reacción de huésped contra injerto; cánceres tales como, por ejemplo, glaucoma, carcinoma de mama, tumor de colon, tumores gastrointestinales, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, tumor de hígado, tumor de páncreas, tumor de piel, tumor de médula ósea, leucemias tales como, por ejemplo, leucemia linfática, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, tumores de próstata, cáncer de pulmón, tumores renales; asma, obstrucción no totalmente reversible progresiva de las vías respiratorias, inflamación de pulmón, disfunción de pulmón; enfermedades inflamatorias tales como, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, infecciones por bacterias gram-negativas y gram-positivas, infecciones víricas, infecciones por hongos tales como, por ejemplo, por *Candida albicans*, infecciones por VIH y asociadas a VIH, hepatitis de los tipos A, B y C, infecciones parasitarias; caída de cabello, movilidad reducida de los espermatozoides, cicatrización de heridas; osteoporosis, enfermedades de la médula ósea, enfermedades de huesos y articulaciones; enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, fallo cardíaco, insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco, infarto de miocardio, cardiotoxicidad inducida por medicamentos o sustancias, aterosclerosis, tensión arterial alta.

Los compuestos según la invención también pueden usarse, además, para la multiplicación *ex vivo* eficaz de células madre hematopoyéticas adultas a partir de médula ósea, de sangre periférica o de sangre del cordón umbilical.

- 35 Las células expandidas de este modo pueden usarse después para reducir las citopenias inducidas por terapias mieloablativas o en el marco de procedimientos de trasplante terapéuticos o en enfermedades del sistema hematológico tales como, por ejemplo, leucemias o con células modificadas por ingeniería genética después de la expansión para terapias génicas.

- 40 Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

- 45 Otro objeto de la presente invención son medicamentos, que contienen un compuesto según la invención y uno o varios de otros principios activos, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Se pueden mencionar como principios activos adecuados para combinación, a modo de ejemplo y preferentemente:

Una combinación de los compuestos según la invención con los agentes quimioterapéuticos usados clínicamente puede causar en distintas enfermedades tumorales un éxito de tratamiento significativamente mejorado. Los agentes quimioterapéuticos son sustancias que bien inhiben la tasa de distribución de células tumorales y/o previenen la neovascularización de tumores sólidos. A ellos pertenecen, entre otros, sustancias del grupo de los taxanos tales como, por ejemplo, paclitaxel o docetaxel, sustancias que inhiben la mitosis de células tumorales tales como, por ejemplo, vinblastina, vincristina, vindesina o vinorelbina. Sustancias de la clase de los derivados de platino tales como, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino o lobaplatino. Además, a los agentes quimioterapéuticos pertenecen sustancias de la clase de los agentes alquilantes tales como, por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, meifalan, clorambucilo, pipobroman, trietilen-melamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptozina, dacarbazina o temozolomida. Entre los agentes quimioterapéuticos también se cuentan antimetabólitos tales como, por ejemplo, antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina o inhibidores de adenosina desaminasa. A esta clase de sustancias pertenecen entre otros metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, pentostatina y gemcitabina. Como agentes quimioterapéuticos se usan también sustancias naturales o sus derivados, entre los que se cuentan entre otros enzimas, anticuerpos antitumorales y linfocinas. A ellos

pertenecen, por ejemplo, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ara-V, paclitaxel, mitramicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (por ejemplo IFN-alfa) y etopósido. Otros agentes quimioterapéuticos con actividad antiproliferante y/ antiangiogénica son sorafenib, sunitinib, bortezomib, inhibidor de DAST (BAY 73-4506), entre otros.

- 5 Además, los compuestos según la invención pueden usarse en un procedimiento para la multiplicación *ex vivo* de células madre hematopoyéticas adultas de la médula ósea a partir de sangre periférica o sangre del cordón umbilical, que está caracterizado porque se añade una cantidad activa del compuesto según la invención.

Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular.

- 10 Para estos modos de administración, pueden administrarse los compuestos según la invención en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral son adecuados según el estado de la técnica formas de administración de buen funcionamiento que suministran los compuestos según la invención rápida y/o modificadamente, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o retardantes o insolubles que controlan la liberación de los compuestos según la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda) grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

- 15 La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con inclusión de una reabsorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

- 25 Es preferente la administración oral.

Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo las formas farmacéuticas para inhalación (inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o aerosoles nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas y oftalmológicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

- 30 Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración indicadas. Esto puede realizarse de forma conocida mezclando con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Estos coadyuvantes incluyen, entre otras cosas, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicol líquido), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes, como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxido de hierro) y correctores del sabor y/o el aroma.

- 40 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, preferentemente conjuntamente con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

En general, se ha demostrado que es ventajoso administrar en caso de administración parenteral cantidades de aproximadamente 5 a 500 mg cada 24 horas para lograr un resultado eficaz. En caso de administración oral, la cantidad es de aproximadamente 5 a 100 mg cada 24 horas.

- 45 No obstante, puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades mencionadas y, concretamente, en función del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de preparado y del punto temporal o del intervalo en el que se realiza la administración.

Los datos de porcentajes en los ensayos y ejemplos siguientes son, a menos de que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de diluyentes y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen. La indicación "p/v" significa "peso/volumen". De este modo, "10 % p/v" significa: solución o suspensión de 100 ml que contiene 10 g de sustancia.

- 50

A) Ejemplos

Abreviaturas

	abs.	absoluto
	Boc	terc-butoxicarbonilo
5	CDCl ₃	deuterocloroformo
	CO ₂	dióxido de carbono
	conc.	concentrado
	d	día
	DIEA	N,N-diisopropiletilamina
10	DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetil sulfóxido
	EDC	N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida × HCl
	eq.	equivalente
15	IEP	ionización por electropulverización (en EM)
	h	hora
	HOBt	1-hidroxi-1H-benzotriazol × H ₂ O
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alta resolución
	CL-EM	cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas
20	min.	minutos
	EM	espectrometría de masas
	PM	peso molecular [g/mol]
	NMP	N-metilpirrolidona
	RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
25	PyBOP	hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxitripirrolidinofosfonio
	R _f	índice de retención (en TLC)
	sat.	saturado
	RP-HPLC	HPLC de fase inversa
	TA	temperatura ambiente
30	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
	TBTU	fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilo
	TFA	ácido trifluoracético
	THF	tetrahidrofurano

Procedimientos de CL-EM:

- 35 **Procedimiento 1:** instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5μ MAX-RR 100A mercury 20 mm×4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% gradiente: 0,0 min 90% de A→0,1 min 90% de A→3,0 min 5% de A→4,0 min 5% de A→4,1 min 90% de A; caudal: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 2: tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm×4,6 mm; eluyente A: agua + 500 µl de ácido fórmico al 50%/l; eluyente B: acetonitrilo + 500 µl de ácido fórmico al 50%/l; gradiente: 0,0 min 10% de B→7,0 min 95% de B→9,0 min 95% de B; horno: 35 °C; caudal: 0,0 min 1,0 ml/min→7,0 min 2,0 ml/min→9,0 min 2,0 ml/min; detección UV: 210 nm

Procedimiento 3: tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3µ 30 mm×3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% gradiente: 0,0 min 90% de A→2,5 min 30% de A→3,0 min 5% de A→4,5 min 5% de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4: instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20 mm×4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% gradiente: 0,0 min 100% de A→0,2 min 100% de A→2,9 min 30% de A→3,1 min 10% de A→5,5 min 10% de A; horno: 50 °C; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5: tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm×3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% gradiente: 0,0 min 90% de A→2 min 65% de A→4,5 min 5% de A→6 min 5% de A; caudal: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6: tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5µ MAX-RP 100 A mercury 20 mm×4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% gradiente: 0,0 min 90% de A→0,1 min 90% de A→3,0 min 5% de A→4,0 min 5% de A→4,01 min 90% de A; caudal: 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7: instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm×3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% gradiente: 0,0 min 90% de A→2 min 65% de A→4,5 min 5% de A→6 min 5% de A; caudal: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 8: instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9µ 50 mm×1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% gradiente: 0,0 min 90% de A→0,1 min 90% de A→1,5 min 10% de A→2,2 min 10% de A; horno: 50 °C; caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

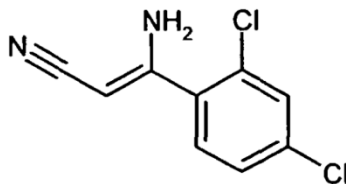
Procedimiento 9: instrumento: Micromass Quattro Micro EM HPLC Agilent serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20 mm×4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% gradiente: 0,0 min 100% de A→3,0 min 10% de A→4,0 min 10% de A→4,01 min 100% de A (caudal: 2,5 ml/min)→5,00 min 100% A; horno: 50 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 10: tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Agilent 1100 serie; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20 mm×4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% gradiente: 0,0 min 100% de A→3,0 min 10% de A→4,0 min 10% de A→4,1 min 100% (caudal: 2,5 ml/min); horno: 55 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida

Ejemplo 1A

3-Amino-3-(2,4-diclorofenil)acrilonitrilo



Se introducen 90 g (889,46 mmol) de diisopropilamina en 1660 ml de THF a -70 °C en un matraz de tres bocas con agitador mecánico bajo argón. Se añaden 124,66 ml de solución de N-butil litio (2,5M en hexano, 758,66 mmol) gota a gota a una velocidad tal que la temperatura no supera los -60 °C. La mezcla se agita durante 10 min y luego se añade lentamente gota a gota una solución de 32,22 g (784,82 mmol) de acetonitrilo en 340 ml de THF, y la suspensión se agita durante 30 min. A continuación se añade gota a gota una solución de 90 g (523,21 mmol) de

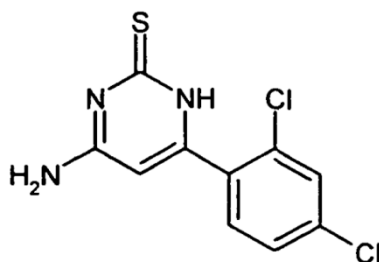
2,4-diclorobenzonitrilo en 340 ml de THF, y la mezcla se agita a -70°C durante 20 min. Esta se deja que alcance lentamente TA y se agita a TA durante otras 16 h. Se añaden 600 ml de agua, se elimina por destilación la mayor parte del THF, y se añaden agua y diclorometano. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico. La eliminación del disolvente da lugar a cristales oscuros que se purifican agitando con éter dietílico. Se obtienen 76,5 g (69% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 5): $R_t=3,07$ minutos ($m/z = 213$ ($M+H$) $^{+}$)

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7,70$ (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,02 (s ancho, 2H), 3,79 (s, 1H).

Ejemplo 2A

4-Amino-6-(2,4-diclorofenil)pirimidin-2(1H)-tione



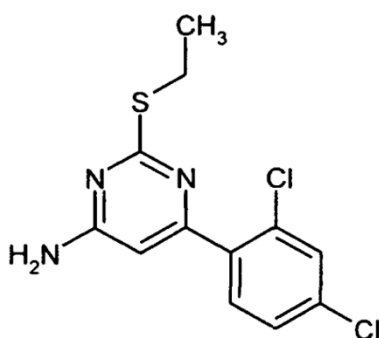
Se disuelven 16,51 g (718,08 mmol) de sodio en 353 ml de etanol, y se añaden 40,996 g (538,56 mmol) de tiourea a la solución de etanolato sódico preparada de este modo, seguido por 76,5 g (359,04 mmol) de 3-amino-3-(2,4-diclorofenil)acrilonitrilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 h y, después de enfriar, se añaden 500 ml de agua. La mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico 1M, y el precipitado se separa por filtración con succión. Este último se lava con agua, se suspende en THF y de nuevo se separa por filtración con succión. Se lava con 300 ml de éter de petróleo y luego se seca a alto vacío. Se obtienen 67,5 g (55% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,54$ minutos ($m/z = 272$ ($M+H$) $^{+}$)

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 12,30$ (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,62 (s ancho, 1H), 7,53 (m, 2H), 5,89 (s, 1H).

Ejemplo 3A

6-(2,4-Diclorofenil)-2-(etiltio)pirimidin-4-amina



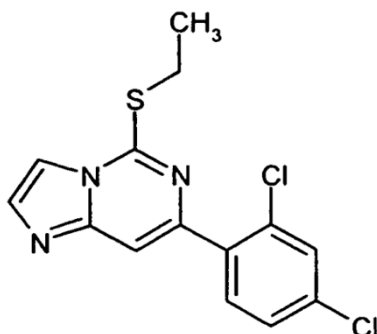
Se disuelven 67,5 g (248 mmol) de 4-amino-6-(2,4-diclorofenil)pirimidin-2(1H)-tione y 77,37 g (496,04 mmol) de yodoetano en 560 ml de DMSO seco y, a TA, se añaden lentamente 270 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se agita a TA durante 5 h y a continuación se añaden 440 ml de agua. El precipitado se separa por filtración con succión, se lava con agua y se seca con succión. Se agita dos veces con 100 ml de isopropanol cada vez y de nuevo se separa por filtración con succión. Se lava una vez más con éter de petróleo y el residuo se seca a alto vacío. Se obtienen 50,0 g (67% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 5): $R_t=3,49$ minutos ($m/z = 300$ ($M+H$) $^{+}$)

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7,73$ (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,01 (q, 2H), 1,29 (t, 3H).

Ejemplo 4A

7-(2,4-Diclorofenil)-5-(etiltio)imidazo[1,2-c]pirimidina



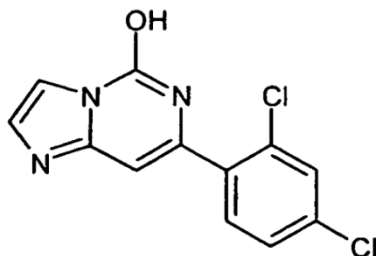
Se introducen 48,5 g (161,55 mmol) de 6-(2,4-diclorofenil)-2-(etiltio)pirimidin-4-amina (Ejemplo 3A) y 163,84 g (969,32 mmol) de dimetil acetal de bromoacetaldehído en una mezcla de 1164 ml de dioxano y 291 ml de agua y se calienta a reflujo durante 16 h. El dioxano se elimina sustancialmente a vacío y se añaden con cuidado 1000 ml de acetato de etilo y 1000 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separan las fases y se lleva a cabo una nueva extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y luego se elimina el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 16,6 g (27% del teórico) del producto y se hacen reaccionar seguidamente de este modo.

CLEM (procedimiento 5): $R_t=3,84$ minutos ($m/z = 324 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,92$ (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 3,41 (q, 2H), 1,43 (t, 3H).

Ejemplo 5A

15 7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol



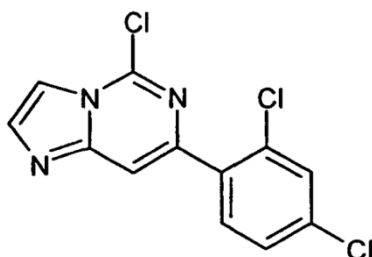
Se disuelven 16,6 g (51,19 mmol) de 7-(2,4-diclorofenil)-5-(etiltio)imidazo[1,2-c]pirimidina en 330 ml de metanol, y se añaden 77 ml de una solución acuosa 2 molar de hidróxido potásico. La mezcla se agita a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de enfriar, se añaden 300 ml de agua y luego, mientras se enfría en hielo, 140 ml de ácido clorhídrico 0,1 molar. La mezcla se neutraliza entonces con solución acuosa saturada de cloruro amónico y se agita durante 10 min, y el sólido se separa por filtración con succión. Este se lava cuidadosamente con agua y se seca a alto vacío. Se obtienen 13,6 g (92% del teórico) del producto como un sólido.

EM (EP+): $m/z=280 (M)^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11,90$ (s, 1H), 7,83 (dd, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,69 (s, 1H).

Ejemplo 6A

5-Cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina



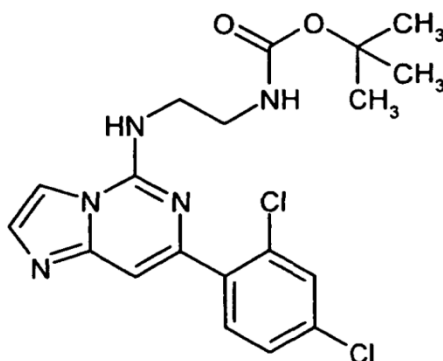
- Se introducen 12,0 g (42,84 mmol) de 7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol en 131,6 g (858,27 mmol) de cloruro de fosforilo y se calienta a 120 °C durante 5 h. Se produce una solución transparente después de 10 min. La mezcla se deja enfriar, y luego se añaden cuidadosamente 2000 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Casi al final se añaden también aproximadamente 100 g de bicarbonato sódico sólido, y la mezcla se agita a pH 7 durante 10 min. El precipitado se separa por filtración con succión, se lava intensamente con agua, se suspende en un poco de isopropanol y se seca por succión. Este se lava entonces una vez más con éter de petróleo y se seca a alto vacío a 50 °C. Se obtienen 11 g (81% del teórico) del producto como un sólido.

EM (IQ+): $m/z=298$ (M)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H).

Ejemplo 7A

(2-([7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino)etil)carbamato de terc-butilo



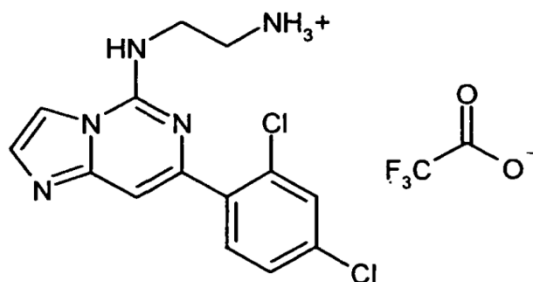
- 15 Se disuelven 3,0 g (10,05 mmol) de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina, 2,41 g (15,07 mmol) de N-Boc-etilendiamina y 3,89 g (30,15 mmol) de diisopropiletilamina en 50 ml de DMSO y se calienta a 120 °C durante 16 h. Se añaden agua y acetato de etilo, y la fase orgánica extraída se lava dos veces más con agua. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio. La eliminación del disolvente da lugar a 4,49 g (99% del teórico) de producto.

CLEM (procedimiento 5): R_t=2,80 minutos ($m/z = 422$ (M+H)⁺)

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,04 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,95 (t, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,2-3,32 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

Ejemplo 8A

Trifluoroacetato de N-[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]etano-1,2-diamina



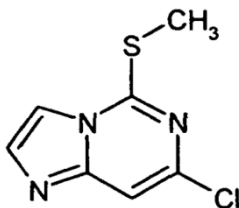
Se disuelven 4,42 g (10,47 mmol) de (2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil)carbamato de terc-butilo en 160 ml de diclorometano, y se añaden 16 ml (209 mmol) de ácido trifluoracético. La mezcla se agita a TA durante 2 h y luego se eliminan todos los volátiles a vacío. Se obtienen 4,56 g (99% del teórico) de producto y se emplean sin purificación posterior.

CLEM (procedimiento 4): $R_t=2,23$ minutos ($m/z = 322$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,90$ (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (s ancho, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,80 (dd, 2H), 3,18 (dd, 2H).

Ejemplo 9A

10 7-Cloro-5-(metiltio)imidazo[1,2-c]pirimidina



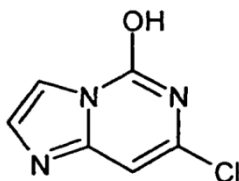
Se disuelven 75 g (427 mmol) de 4-amino-6-cloro-2-(metiltio)pirimidina en 3000 ml de dioxano y 750 ml de agua. Se añaden 101,05 g (597,81 mmol) de dimetil acetal de bromoacetaldehído, y la mezcla se calienta a reflujo durante 24 h. Después de completarse la reacción, se elimina el dioxano a vacío y la suspensión acuosa se suspende en THF, se filtra con succión y se lava con algo de THF. El secado del sólido a 40 °C bajo alto vacío da lugar a 56,5 g (66% del teórico) del producto.

EM (EP+): $m/z=200$ ($M+H$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,12$ (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 2,80 (s, 3H).

Ejemplo 10A

20 7-Cloroimidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol



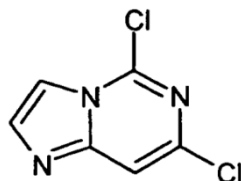
Se disuelve una solución de 73,25 g (366,87 mmol) de 7-cloro-5-(metiltio)imidazo[1,2-c]pirimidina en 732 ml de metanol, y se añaden 1275 ml de una solución acuosa 2 molar de hidróxido potásico. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 h. Después de completarse la reacción, el metanol se elimina a vacío, la mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico semiconcentrado y los cristales que se separan se separan por filtración con succión. Se lavan con metanol y agua y luego se seca a alto vacío. Se obtienen 40,0 g (64% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 4): $R_t=1,32$ minutos ($m/z = 170$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,98$ (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,63 (s, 1H).

Ejemplo 11A

5,7-Dicloroimidazo[1,2-c]pirimidina



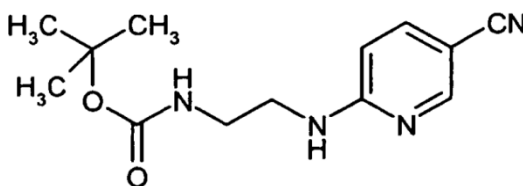
- 5 Se suspenden 38,3 g (225,86 mmol) de 7-cloroimidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol en 450,2 g (2936 mmol) de cloruro de fosforilo bajo argón y se calienta a 120 °C durante 4 h. Después de este tiempo, el exceso de cloruro de fosforilo se elimina a vacío, y el residuo se destila junto con tolueno. El residuo se suspende en agua, el pH se lleva hasta 7 con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y el sólido precipitado se separa por filtración con succión. El último se lava con agua y se seca sobre pentóxido de fósforo durante 18 h. Se obtienen 33,5 g (67% del teórico) del producto como un sólido.

- 10 CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,01$ minutos ($m/z = 189 (M+H)^+$).

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,11$ (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

Ejemplo 12A

{2-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]etil}carbamato de terc-butilo

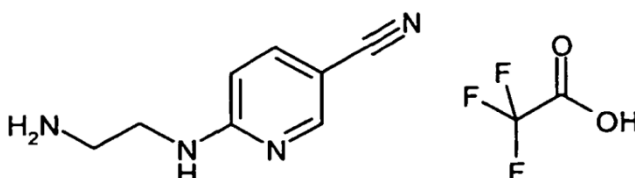


- 15 Se suspenden 3,0 g (18,73 mmol) de N-Boc-etilendiamina, 5,19 g (37,45 mmol) de 6-cloronicotinonitrilo y 3,75 g (37,45 mmol) de bicarbonato potásico en 360 ml de DMF y se calienta a 90 °C durante 16 h. Se añade agua a la mezcla, que a continuación se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se elimina el disolvente. El secado a alto vacío da lugar a 3,58 g (68% del teórico) del producto.
- 20 CLEM (procedimiento 7): $R_t=2,63$ minutos ($m/z = 263 (M+H)^+$).

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,37$ (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,60 (s ancho, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,31 (dd, 2H), 3,08 (dd, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 13A

Trifluoracetato de 6-[(2-aminoetil)amino]nicotinonitrilo



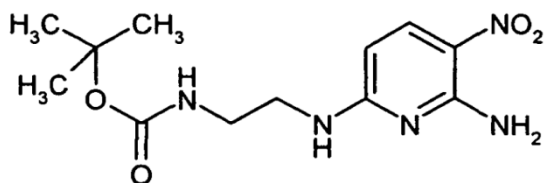
- 25 Se disuelven 4,0 g (15,25 mmol) de {2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 12A) en 150 ml de diclorometano, y se inyectan lentamente 17,39 g (152,5 mmol) de ácido trifluoracético. La mezcla se agita a TA durante 16 h y luego se eliminan todos los volátiles a vacío. Se obtienen 4,3 g (91% del teórico) del producto como una resina.

- 30 CLEM (procedimiento 4): $R_t=0,91$ minutos ($m/z = 161 (M-H)^+$).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,53 (s ancho, 3H), 8,44 (d, 1H), 7,84 (s ancho, 1H), 7,75 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,0 (dd, 2H).

Ejemplo 14A

{2-[(6-Amino-5-nitropiridin-2-il)amino]etil}carbamato de terc-butilo



5

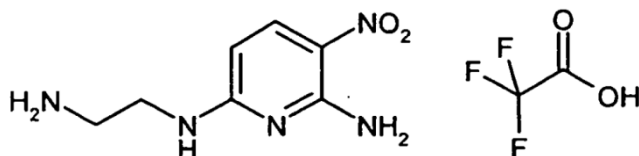
De forma análoga a la preparación de la cianopiridina (Ejemplo 12A), se obtienen 5,5 g (86% del teórico) del producto a partir de 3,0 g (18,73 mmol) de N-Boc-etilendiamina y 6,5 g (37,4 mmol) de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice.

CLEM (procedimiento 4): R_t =3,05 minutos (m/z = 296 ($M-H$) $^+$).

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,13 (s ancho, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,71 (s ancho, 1H), 6,87 (s ancho, 1H), 5,94 (d, 1H), 3,37 (dd, 2H), 3,11 (dd, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 15A

Trifluoracetato de N⁶-(2-aminoetil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



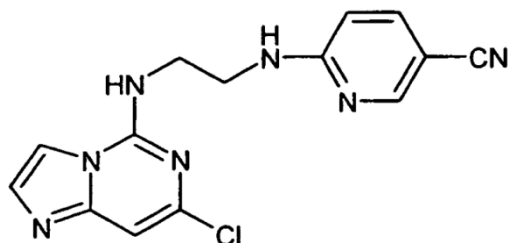
- 15 De forma análoga a la preparación de la cianopiridina (Ejemplo 13A), se obtienen 4,98 g (99% del teórico) del producto a partir de 5,5 g (16,1 mmol) de la aminopiridina (Ejemplo 14A) y 18,7 g (160,9 mmol) de ácido trifluoracético después de eliminar todos los constituyentes volátiles.

EM (IQ): m/z =198 ($M+H$) $^+$.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,15 (s ancho, 2H), 8,03 (s ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,79 (s ancho, 2H), 5,97 (d, 1H), 3,51 (dd, 2H), 3,06 (dd, 2H).

Ejemplo 16A

6-({2-[(7-Cloroimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino]etil}amino)nicotinonitrilo



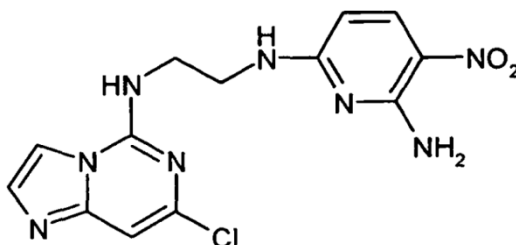
- 25 Se suspenden 707 mg (3,20 mmol) de 5,7-dicloroimidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 11A) en 25 ml de 2-propanol, y se añaden 1,35 g (3,52 mmol) de trifluoracetato de 6-[(2-aminoetil)amino]nicotinonitrilo (Ejemplo 13A) y 1,03 g (7,99 mmol) de DIPEA. La mezcla se calienta a 80 °C durante 16 h. Después de este tiempo, se añade agua y el precipitado que se forma se separa por filtración con succión. Este se lava con un poco de 2-propanol/agua y el sólido resultante se seca a alto vacío. Se obtienen 523 mg (50% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 3): R_t =1,31 minutos (m/z = 314 ($M+H$) $^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,37 (d, 1H), 8,33 (t, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,56 (s ancho, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,31 (m, 2H).

Ejemplo 17A

N^6 -{2-[7-Cloroimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}etil}-3-nitropiridin-2,6-diamina



5

Se suspenden 800 mg (4,13 mmol) de 5,7-dicloroimidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 11A) en 20 ml de DMSO, y se añaden 1,62 g (4,54 mmol) de trifluoracetato de N^6 -(2-aminoetil)-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 15A) y 1,6 g (12,38 mmol) de DIPEA. La mezcla se calienta a 120 °C durante 16 h. Después de este tiempo, se añade agua, y el precipitado que se separa se separa por filtración con succión. Este se lava con un poco de 2-propanol/agua y el sólido resultante se seca a alto vacío. Se obtienen 1,34 g (92% del teórico) del producto como un sólido.

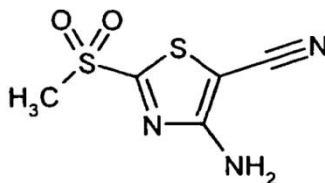
10

CLEM (procedimiento 7): R_t =1,44 minutos (m/z = 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,29 (t, 1H), 8,15 (s ancho, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 3,67 (m, 4H).

Ejemplo 18A

15 4-Amino-2-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo



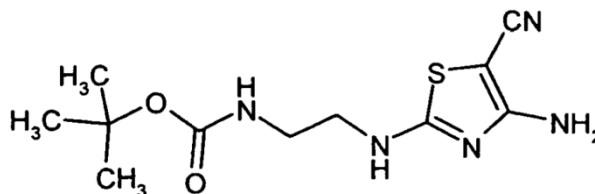
Se disuelven 2,7 g (15,77 mmol) de 4-amino-2-(metiltio)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo en 200 ml de diclorometano, y se añaden 11,97 g (34,7 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico. La mezcla se agita a TA durante 30 min y luego se añaden 6 ml de DMSO, y luego solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrae tres veces con diclorometano. El secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y eliminación del disolvente da 2,22 g (46% del teórico) del producto como un aceite, que se emplea sin purificación posterior.

20

CLEM (procedimiento 3): R_t =1,19 minutos (m/z = 204 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

Ejemplo 19A

{2-[(4-Amino-5-ciano-1,3-tiazol-2-il)amino]etil}carbamato de terc-butilo



25

Se disuelven 2,2 g (7,22 mmol) de 4-amino-2-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 18A) en 24 ml de DMSO, y se añaden 1,74 g (10,84 mmol) de N-Boc-etilendiamina y 933 mg (7,22 mmol) de DIPEA. La mezcla se agita a 120 °C durante 16 h y, después de completarse la reacción, se añaden agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 633 mg (31% del teórico) del producto.

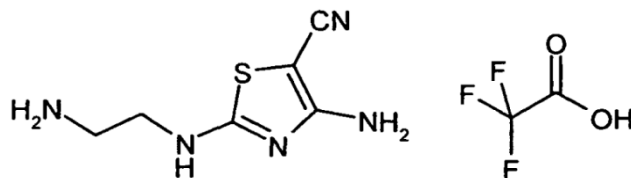
30

CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,45$ minutos ($m/z = 284$ ($M+H$)⁺)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,35$ (s ancho, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,22 (s ancho, 2H), 3,07 (dd, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 20A

- 5 Trifluoracetato de 4-amino-2-[(2-aminoetil)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo



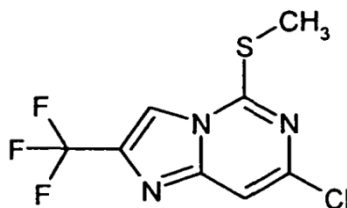
De forma análoga a la preparación de la cianopiridina (Ejemplo 13A), se obtienen 130 mg (96% del teórico) del producto a partir de 130 mg (0,46 mmol) de la amina protegida con Boc (Ejemplo 19A) y 1,05 g (9,18 mmol) de ácido trifluoroacético después de eliminar todos los constituyentes volátiles.

- 10 CLEM (procedimiento 4): $R_t=0,61$ minutos ($m/z = 184$ ($M+H$)⁺)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,45$ (t, 1H), 7,84 (s ancho, 2H), 6,80 (s ancho, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,43 (dd, 2H), 3,01 (dd, 2H).

Ejemplo 21A

7-Cloro-5-(metiltio)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina



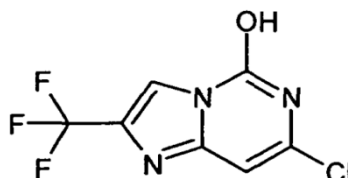
- 15 Se disuelven 5 g (28,5 mmol) de 6-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-amina y 6,26 g (42,7 mmol) de 3-cloro-1,1,1-trifluoropropanona en 200 ml de DMF y se calienta a 120 °C durante 16 h. Después de completarse la reacción, se añade agua y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y el producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. El secado a alto vacío da 3,5 g (45% del teórico) del producto como un sólido.
- 20

CLEM (procedimiento 5): $R_t=3,40$ minutos ($m/z = 268$ ($M+H$)⁺)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,65$ (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 2,78 (s, 3H).

Ejemplo 22A

7-Cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol



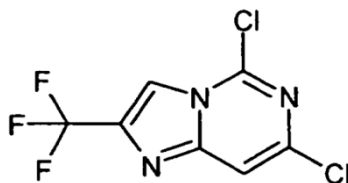
- 25 De forma análoga a la preparación de la hidroxipirimidina (Ejemplo 10A), se obtienen 2,27 g (67% del teórico) del producto a partir de 3,8 g (14,2 mmol) de 7-cloro-5-(metiltio)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 21A) y 33 ml de solución acuosa 2 molar de hidróxido potásico en 100 ml de metanol.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,73$ minutos ($m/z = 238$ ($M+H$)⁺)

- 30 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,40$ (s, 1H), 6,94 (s, 1H).

Ejemplo 23A

5,7-Dicloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina



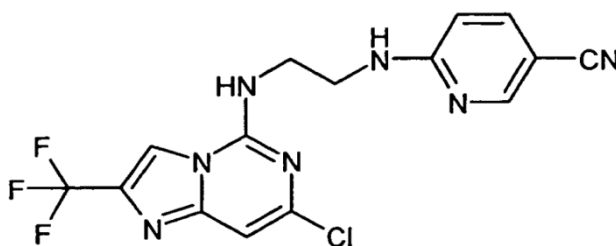
De forma análoga a la preparación de (Ejemplo 11A), se obtienen 1,11 g (40% del teórico) del producto a partir de 2,76 g (8,95 mmol) de 7-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 22A) y 38,7 g (252 mmol) de cloruro de fosforilo.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,29$ minutos ($m/z = 256$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,84$ (s, 1H), 8,09 (s, 1H).

Ejemplo 24A

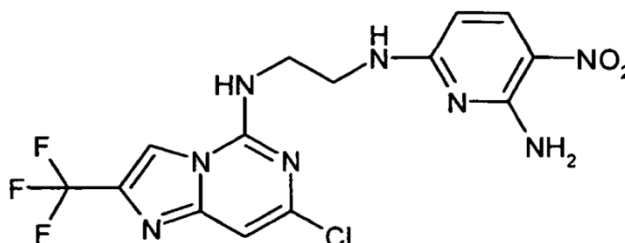
6-[(2-[[7-Cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil)amino]-nicotinonitrilo



De forma análoga a la preparación de (Ejemplo 16A), se obtienen 29 mg (19% del teórico) del producto a partir de 140 mg (0,41 mmol) de 5,7-dicloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 23A) y 173,1 mg (0,45 mmol) de trifluoracetato de 6-[(2-aminoetil)amino]nicotinonitrilo (Ejemplo 13A).

CLEM (procedimiento 5): $R_t=3,12$ minutos ($m/z = 382$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,55$ (t, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,64 (m, 4H).

Ejemplo 25AN⁶-(2-[[7-Cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina

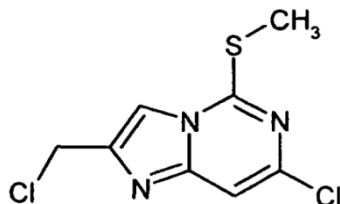
De forma análoga a la preparación de (Ejemplo 16A), se obtienen 69 mg (38% del teórico) del producto a partir de 140 mg (0,41 mmol) de 5,7-dicloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 23A) y 161 mg (0,45 mmol) de trifluoracetato de N⁶-(2-aminoetil)-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 15A).

CLEM (procedimiento 7): $R_t=3,21$ minutos ($m/z = 417$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,55$ (s, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,13 (s ancho, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,67 (s ancho, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,90 (d, 1H), 3,67 (m, 4H).

Ejemplo 26A

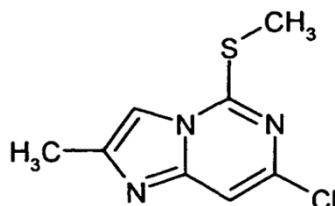
7-Cloro-2-(clorometil)-5-(metiltio)imidazo[1,2-c]pirimidina



- 5 Se disuelven 8 g (45,5 mmol) de 6-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-amina y 5,78 g (45,55 mmol) de 1,3-dicloroacetona en 53 ml de ácido acético glacial y se calienta a 105 °C durante 16 h. Después de completarse la reacción, se añade agua y el precipitado se separa por filtración con succión. El producto bruto se purifica adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice. El secado a alto vacío da 5,53 g (49% del teórico) de producto.

CLEM (procedimiento 4): $R_t=3,33$ minutos ($m/z = 248$ ($M+H$)⁺)RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,99$ (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,76 (s, 3H).10 **Ejemplo 27A**

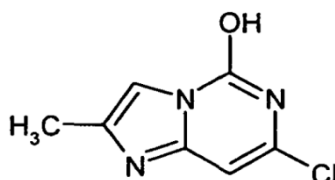
7-Cloro-2-(clorometil)-5-(metiltio)imidazo[1,2-c]pirimidina



- 15 Se disuelven 640 mg (2,58 mmol) de 7-cloro-2-(clorometil)-5-(metiltio)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 26A) en 32 ml de THF y se añaden 6 g de níquel Raney (suspensión en agua) y se calienta a reflujo durante 16 h. Después de completarse la reacción, se elimina el disolvente y el producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. El secado a alto vacío da 344,8 mg (63% del teórico) de producto.

CLEM (procedimiento 7): $R_t=1,99$ minutos ($m/z = 214$ ($M+H$)⁺)RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,66$ (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).**Ejemplo 28A**

- 20 7-Cloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol

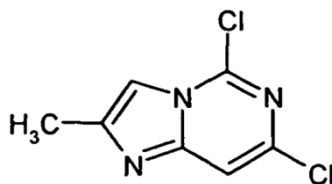


De forma análoga a la preparación de la hidroxipirimidina (Ejemplo 10A), se obtienen 652 mg (89% del teórico) del producto a partir de 850 mg (3,98 mmol) de 7-cloro-2-(clorometil)-5-(metiltio)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 27A) y 10 ml de solución acuosa 2 molar de hidróxido potásico en 33 ml de metanol.

- 25 CLEM (procedimiento 4): $R_t=1,89$ minutos ($m/z = 185$ ($M+H$)⁺)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 13,07$ (s ancho, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,27 (s, 3H).**Ejemplo 29A**

5,7-Dicloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidina



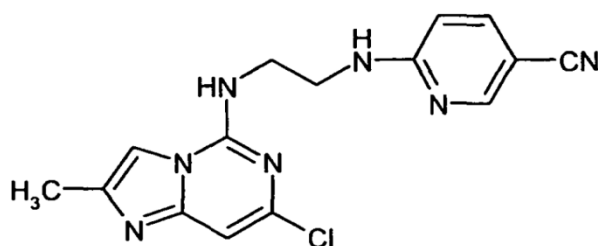
De forma análoga a la preparación del Ejemplo 11A, se obtienen 501,6 mg (64% del teórico) del producto a partir de 716 mg (3,9 mmol) de 7-cloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 28A) y 10,0 g (65,5 mmol) de cloruro de fosforilo.

- 5 CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,22$ minutos ($m/z = 203$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,87$ (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 30A

6-({2-[(7-Cloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino]etil}amino)nicotinonitrilo



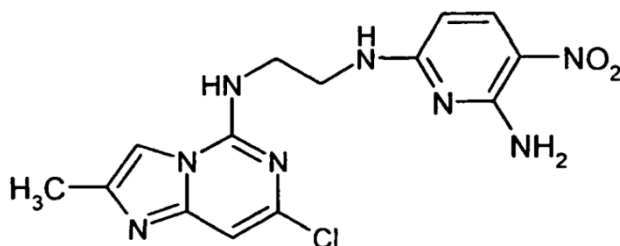
- 10 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 17A, se obtienen 129,9 mg (52% del teórico) del producto a partir de 150 mg (0,74 mmol) de 5,7-dicloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 29A) y 313,3 mg (0,82 mmol) de trifluoracetato de 6-[(2-aminoetil)amino]nicotinonitrilo (Ejemplo 13A).

CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,01$ minutos ($m/z = 328$ ($M+H$)⁺)

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,36$ (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,56 (s ancho, 1H), 3,60 (s ancho, 4H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 31A

N⁶-{2-[(7-Cloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino]etil}-3-nitropiridin-2,6-diamina



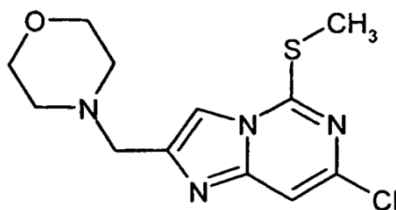
- 20 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 16A, se obtienen 320,9 mg (87% del teórico) del producto a partir de 200 mg (0,99 mmol) de 5,7-dicloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 29A) y 389,5 mg (1,09 mmol) de trifluoracetato de N⁶-(2-aminoetil)-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 15A).

CLEM (procedimiento 6): $R_t=0,96$ minutos ($m/z = 363$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,16$ (s ancho, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,68 (s ancho, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 3,65 (s ancho, 4H), 2,27 (s, 3H).

25 Ejemplo 32A

7-Cloro-5-(metiltio)-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-c]pirimidina



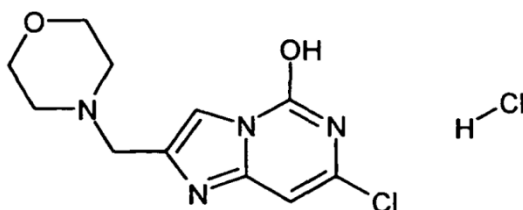
- Se introducen 158 mg (1,81 mmol) de morfolina en 10 ml de DMF a 0 °C, y se añaden 367 mg (3,63 mmol) de trietilamina y una cantidad catalítica de yoduro potásico. Se añade entonces lentamente y gota a gota una solución de 300 mg de 7-cloro-2-(clorometil)-5-(metiltio)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 26A) en DMF. Se deja que la mezcla alcance la TA y se agita a esta temperatura durante otras 16 h. La purificación del producto bruto por HPLC preparativa y secado bajo alto vacío da 221,8 mg (41% del teórico) de producto.

CLEM (procedimiento 6): $R_t=0,52$ minutos ($m/z = 299$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,73$ (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,57 (dd, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,45 (dd, 4H).

10 Ejemplo 33A

Clorhidrato de 7-cloro-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol



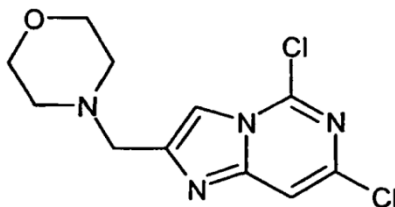
- De forma análoga a la preparación de la hidroxipirimidina del Ejemplo 10A, se obtienen 194 mg (95% del teórico) del producto a partir de 200 mg (0,67 mmol) de 7-cloro-5-(metiltio)-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 32A) y 1,7 ml de solución acuosa 2 molar de hidróxido potásico en 3 ml de metanol y acidificación final con ácido clorhídrico.

CLEM (procedimiento 4): $R_t=3,33$ minutos ($m/z = 248$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,97$ (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,00-4,0 (m, 8H).

Ejemplo 34A

- 20 5,7-Dicloro-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-c]pirimidina



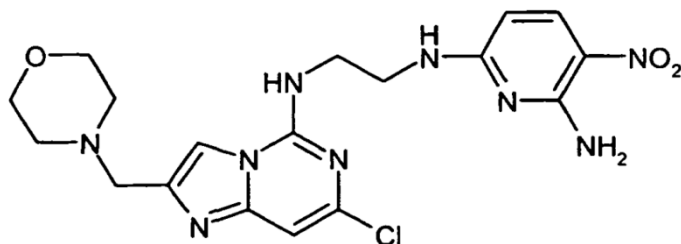
De forma análoga a la preparación de (Ejemplo 11A), se obtienen 120,5 mg (71% del teórico) del producto a partir de 180 mg (3,9 mmol) de clorhidrato de 7-cloro-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 33A) y 1,06 g (6,9 mmol) de cloruro de fosforilo.

- 25 CLEM (procedimiento 4): $R_t=2,02$ minutos ($m/z = 287$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,95$ (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,59 (dd, 4H), 3,32 (s ancho, 4H).

Ejemplo 35A

N⁶-(2-[[7-Cloro-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



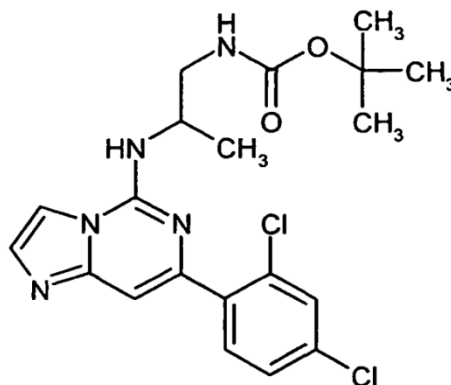
De forma análoga a la preparación del Ejemplo 17A, se obtienen 74,6 mg (82% del teórico) del producto a partir de 60 mg (0,2 mmol) de 5,7-dicloro-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo-[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 34A) y 79,8 mg (0,22 mmol) de trifluoracetato de N⁶-(2-aminoetil)-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 15A).

5 CLEM (procedimiento 6): R_t=0,86 minutos (m/z = 448 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,18 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (s ancho, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 3,65 (s ancho, 4H), 3,58 (dd, 4H), 3,54 (s, 2H).

Ejemplo 36A

(2-[[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]propil)carbamato de terc-butilo



10

Se disuelven 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) (800 mg, 2,7 mmol), (2-aminopropil)carbamato de terc-butilo (700 mg, 4,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,00 g, 8,0 mmol) en DMSO (13 ml) y se agita a 120 °C bajo argón durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (3×75 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. La eliminación del disolvente da lugar a una espuma que se recoge en éter dietílico. El producto precipita como sólido en la solución de éter dietílico y se separa por filtración con succión y se seca. Se obtienen 800 mg (68% del teórico) del producto como un sólido.

15

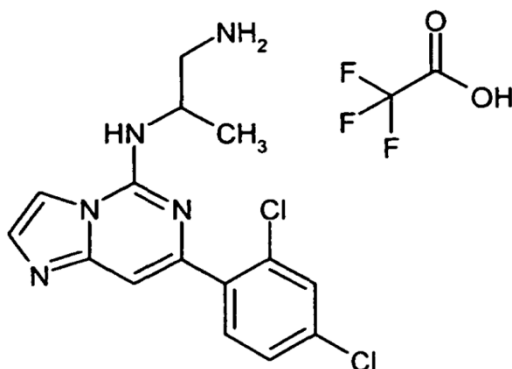
CLEM (procedimiento 3): R_t=2,04 minutos (m/z = 437 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,04 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,23 (d, 3H).

20

Ejemplo 37A

Trifluoracetato de N²-[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]propano-1,2-diamina



Se disuelve (2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]propil)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 36A) (700 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (20 ml), y se añade ácido trifluoroacético (2,5 ml, 32 mmol). La solución resultante se agita a TA durante 1 h, se concentra en un evaporador rotatorio y se seca en una línea de vacío. Se

5

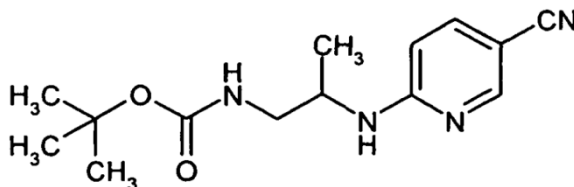
obtiene 1 g del producto.

CLEM (procedimiento 4): R_t=2,31 minutos (m/z = 337 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,58 (d ancho, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,94 (s ancho, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 1,35 (d, 3H).

Ejemplo 38A

10 {2-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]propil}carbamato de terc-butilo



Se disuelven 2-cloro-5-cianopiridina (477 mg, 3,4 mmol), (2-aminopropil)carbamato de terc-butilo (300 mg, 1,7 mmol) y bicarbonato potásico (345 mg, 3,4 mmol) en DMF (10 ml) y se agita a 90 °C bajo argón durante 12 h. La mezcla de reacción se diluye con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (3×75 ml). Las fases orgánicas reunidas se

15

lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 265 mg (55% del teórico) del producto como un sólido.

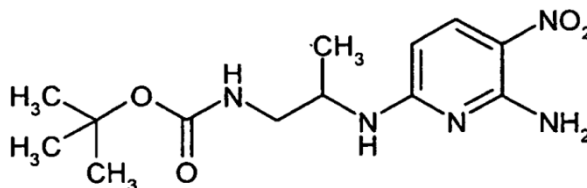
CLEM (procedimiento 4): R_t=3,21 minutos (m/z = 277 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,37 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,87 (t ancho, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,07 (d, 3H).

20

Ejemplo 39A

{2-[(6-Amino-5-nitropiridin-2-il)amino]propil}carbamato de terc-butilo



Se prepara {2-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)amino]propil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 39A) de forma análoga al Ejemplo 38A a partir de 2-amino-6-cloro-3-nitropiridina (637 mg, 3,7 mmol), (2-aminopropil)carbamato de terc-butilo (320 mg, 1,8 mmol) y bicarbonato potásico (368 mg, 3,7 mmol). Se obtienen 561 mg (98% del teórico) del producto como un sólido.

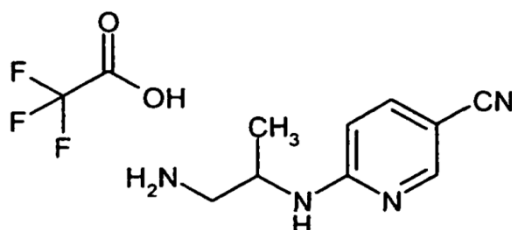
25

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,10$ minutos ($m/z = 312 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,13$ (m ancho, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (m ancho), 6,86 (s ancho, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,19 (m ancho, 1H), 3,06 (m ancho, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,09 (d, 3H).

Ejemplo 40A

- 5 Trifluoracetato de 6-[(2-amino-1-metiletil)amino]nicotinonitrilo



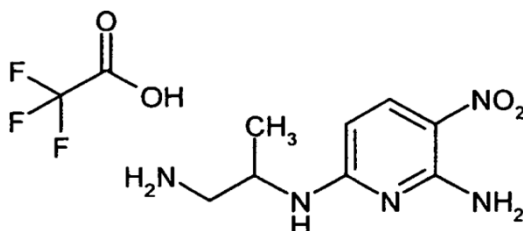
- 10 Se introduce {2-[(5-cianopiridin-2-il(amino)propil]carbamato de terc-butilo (Ejemplo 38A) (262 mg, 0,9 mmol) en diclorometano (12 ml), se añade ácido trifluoracético (1,0 ml, 14 mmol), y la mezcla de reacción se agita a TA durante 1 h. El disolvente se evapora y el producto se seca en una línea de vacío. El producto bruto aislado de este modo contiene todavía TFA, pero se puede hacer reaccionar en esta forma. Se obtienen 400 mg del producto.

CLEM (procedimiento 4): $R_t=1,25$ minutos ($m/z = 177 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,44$ (d, 1H), 7,83 (s ancho, 3H), 7,74 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,29 (t ancho, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

Ejemplo 41A

- 15 Trifluoracetato de N^6 -(2-amino-1-metiletil)-3-nitropiridin-2,6-diamina

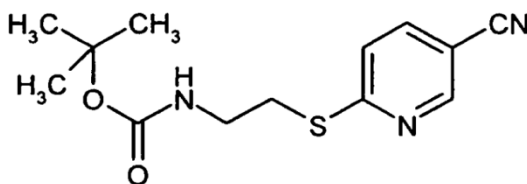


- 20 Se prepara trifluoracetato de N^6 -(2-amino-1-metiletil)-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 40A) de forma análoga al Ejemplo 40A a partir de {2-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il(amino)propil]carbamato de terc-butilo (Ejemplo 39A) (560 mg, 1,8 mmol), ácido trifluoracético (2,0 ml, 27 mmol) en diclorometano (20 ml). Se obtienen así 900 mg del producto bruto como un sólido.

CLEM (procedimiento 4): $R_t=1,82$ minutos ($m/z = 212 (M+H)^+$)

Ejemplo 42A

{2-[(5-Cianopiridin-2-il)tio]etil}carbamato de terc-butilo



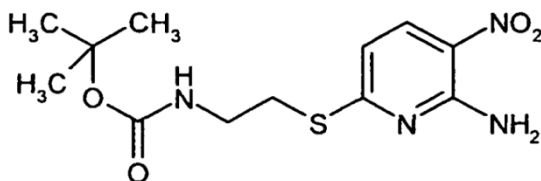
- 25 Se disuelven 2-cloro-5-cianopiridina (500 mg, 3,6 mmol), (2-mercaptoetil)carbamato de terc-butilo (426 mg, 2,4 mmol) y 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (549 mg, 3,6 mmol) en DMF (5 ml) y se agita a TA bajo argón durante 12 h. La mezcla de reacción se diluye con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (3x75 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purifica por RP-HPLC preparativa (gradiente de eluyente: 30 agua/acetonitrilo 90:10 a 10:90). Se obtienen 612 mg (91% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,80$ minutos ($m/z = 280 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,86$ (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,08 (s ancho, 1H), 3,24 (m, 4H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 43A

- 5 {2-[(6-Amino-5-nitropiridin-2-il)tio]etil}carbamato de terc-butilo



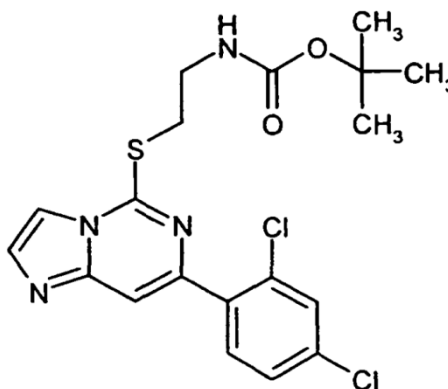
- 10 Se prepara {2-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)tio]etil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 43A) de forma análoga al Ejemplo 42A a partir de 2-amino-6-cloro-3-nitropiridina (500 mg, 2,9 mmol), (2-mercaptoetil)carbamato de terc-butilo (255 mg, 1,4 mmol) y 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (439 mg, 2,9 mmol). Se obtienen 422 mg (93% del teórico) de producto.

CLEM (procedimiento 1): $R_t=2,10$ minutos ($m/z = 315 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,17$ (d, 1H), 8,07 (s ancho, 1H), 7,03 (t ancho, 1H), 6,64 (d, 1H), 3,22 (m, 4H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 44A

- 15 (2-[[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]tio]etil)carbamato de terc-butilo

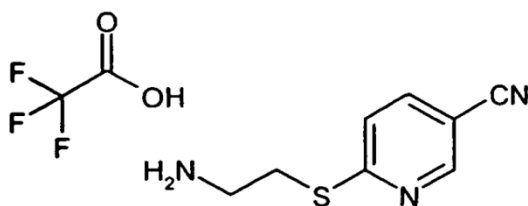


- 20 Se sintetiza (2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]tio]etil)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 44A) Se sintetiza de forma análoga a la preparación del Ejemplo 42A a partir de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) (500 mg, 17 mmol), (2-mercaptoetil)carbamato de terc-butilo (445 mg, 2,5 mmol) y 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (382 mg, 2,5 mmol). El producto bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo), y se obtienen 422 mg (93% del teórico) del producto después de evaporar el disolvente.

CLEM (procedimiento 1): $R_t=2,40$ minutos ($m/z = 439 (M+H)^+$)

Ejemplo 45A

- 25 Trifluoracetato de 6-[(2-aminoetil)tio]nicotinonitrilo



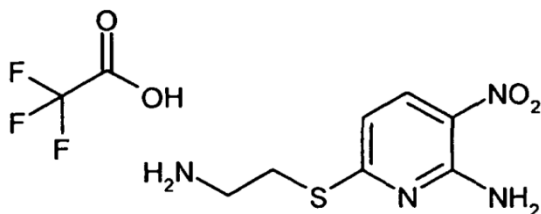
Se prepara trifluoroacetato de 6-[(2-aminoetil)tio]nicotinonitrilo (Ejemplo 45A) de forma análoga al Ejemplo 40A a partir de {2-[(5-cianopiridin-2-il)tio]etil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 42A) (580 mg, 2,1 mmol) y ácido trifluoroacético (3,2 ml, 42 mmol) en diclorometano (20 ml). Se obtienen 500 mg del producto.

- 5 CLEM (procedimiento 4): $R_t=1,01$ minutos ($m/z = 180 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,89$ (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,03 (s ancho, 3H), 7,62 (d, 1H), 3,43 (t, 2H), 3,14 (m, 2H).

Ejemplo 46A

Trifluoroacetato de 6-[(2-aminoetil)tio]-3-nitropiridin-2-amina



10

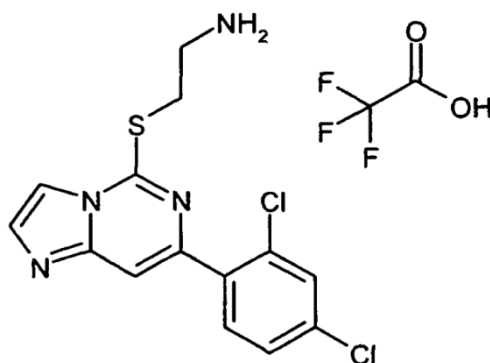
Se prepara trifluoroacetato de 6-[(2-aminoetil)tio]-3-nitropiridin-2-amina (Ejemplo 46A) de forma análoga al Ejemplo 40A a partir de {2-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)tio]etil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 43A) (380 mg, 1,2 mmol) y ácido trifluoroacético (1,9 ml, 24 mmol) en diclorometano (20 ml). Se obtienen 400 mg del producto.

CLEM (procedimiento 4): $R_t=2,03$ minutos ($m/z = 215 (M+H)^+$)

- 15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,20$ (d, 1H), 8,12 (s ancho, 2H), 7,92 (s ancho, 3H), 6,69 (d, 1H), 3,35 (t, 2H), 3,16 (m, 2H).

Ejemplo 47A

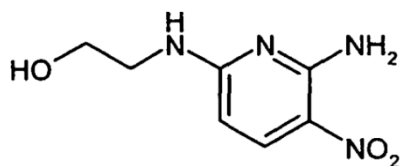
Trifluoroacetato de 2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]tio]etanamina



- 20 Se prepara trifluoroacetato de 2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]tio]etanamina (Ejemplo 47A) de forma análoga al Ejemplo 40A a partir de (2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]tio]etil)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 44A) (950 mg, 2,2 mmol) y ácido trifluoroacético (3,3 ml, 43 mmol) en diclorometano (20 ml). El producto bruto consiste en una mezcla 50:50 del Ejemplo 47A y el producto regioisomérico 2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etanotiol. La mezcla se procesa sin purificación posterior.

- 25 **Ejemplo 48A**

2-[(6-Amino-5-nitropiridin-2-il)amino]etanol



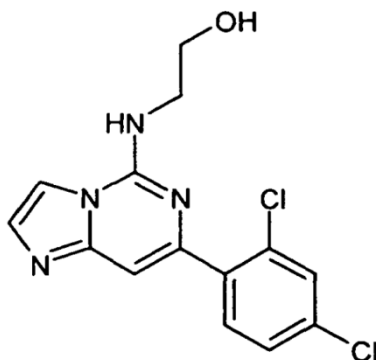
Se prepara 2-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)amino]etanol (Ejemplo 48A) de forma análoga al Ejemplo 36A a partir de 2-amino-6-cloro-3-nitropiridina (400 mg, 2,3 mmol) y 2-aminoetanol (282 mg, 4,6 mmol) en DMSO (110 °C, 4 h). La eliminación del disolvente da lugar a un producto bruto que precipita en diclorometano. El producto se separa por filtración con succión y se seca. Se obtienen 283 mg (62% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 1): $R_t=0,51$ minutos ($m/z = 199$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,15$ (s ancho, 1H), 8,02 (t ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,74 (m ancho, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,79 (t, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,43 (m, 2H).

Ejemplo 49A

2-[[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etanol



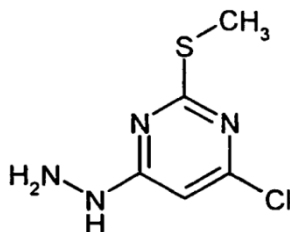
Se prepara 2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etanol (Ejemplo 49A) de forma análoga al Ejemplo 36A a partir de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) (200 mg, 0,7 mmol) y 2-aminoetanol (82 mg, 1,3 mmol) en DMSO (80 °C, 4 h). La eliminación del disolvente da lugar a un producto bruto que precipita en diclorometano. El producto se separa por filtración con succión y se seca. Se obtienen 216 mg (99% del teórico) de producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,44$ minutos ($m/z = 323$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,15$ (s, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,90 (s ancho, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,85 (t, 2H).

Ejemplo 50A

4-Cloro-6-hidrazino-2-(metiltio)pirimidina



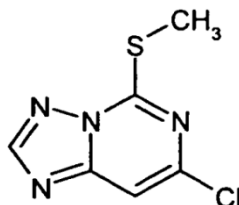
Se introducen 33 g (169,2 mmol) de 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina en 300 ml de THF a -20 °C, y se añaden 169 ml de una solución 1M de hidrazina en THF gota a gota a una velocidad tal que la temperatura no supera -15 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante otras 2 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se elimina por destilación y el residuo se agita con éter dietílico. Se obtienen 18,4 g (57% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 4): $R_t=2,43$ minutos ($m/z = 191 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,26$ (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,39 (s ancho, 1H), 3,82 (s ancho, 2H), 2,51 (s, 3H).

Ejemplo 51A

7-Cloro-5-(metiltio)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



5

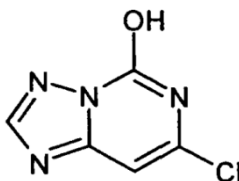
Se disuelven 10 g (52,5 mmol) de 4-cloro-6-hidrazino-2-(metiltio)pirimidina (Ejemplo 50A) en 30 ml de ácido fórmico y se calienta a reflujo durante 16 h. Se eliminan de la mezcla bruta todos los constituyentes volátiles a vacío, y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 10+1). Se obtienen 2,58 g (24% del teórico) del producto.

10 CLEM (procedimiento 6): $R_t=0,97$ minutos ($m/z = 201 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,78$ (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 2,84 (s, 3H).

Ejemplo 52A

7-Cloro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol



15 Una solución de 2,58 g (12,9 mmol) de 7-cloro-5-(metiltio)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 51A) se disuelve en 300 ml de metanol, y se añaden 28 ml de una solución acuosa 2 molar de hidróxido potásico. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 h. Después de completarse la reacción, el metanol se elimina a vacío, la mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico semiconcentrado, y los cristales que han precipitado se separan filtrando con succión. Estos se lavan con agua y metanol y luego se seca a alto vacío. Se obtienen 1,82 g (83% del teórico) del producto.

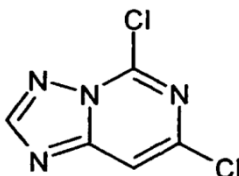
20

CLEM (procedimiento 4): $R_t=1,72$ minutos ($m/z = 171 (M+H)^+$).

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,40$ (s, 1H), 7,06 (s, 1H).

Ejemplo 53A

5,7-Dicloro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



25

Se suspenden 927 mg (4,19 mmol) de 7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 52A) en 16,9 g (110,13 mmol) de cloruro de fosforilo bajo argón y se calienta a 120 °C durante 4 h. Después de este tiempo, el exceso de cloruro de fosforilo se elimina a vacío, y el residuo se destila junto con tolueno. El residuo se suspende en agua, el pH se lleva hasta 7 con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y el sólido precipitado se separa por filtración con succión. El último se lava con agua y se seca sobre pentóxido de fósforo durante 18 h. Se obtienen 389 mg (49% del teórico) del producto.

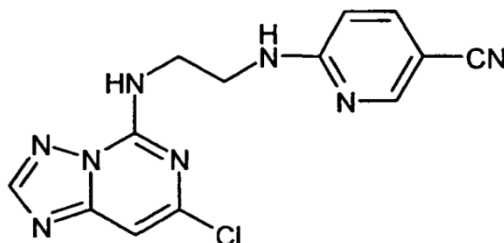
30

CLEM (procedimiento 4): $R_t=2,55$ minutos ($m/z = 189 (M+H)^+$).

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,79$ (s, 1H), 8,26 (s, 1H).

Ejemplo 54A

6-({2-[(7-Cloro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)amino]etil}amino)nicotinonitrilo



5

Se suspenden 707 mg (3,20 mmol) de 5,7-dicloroimidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 53A) en 25 ml de 2-propanol, y se añaden 1,35 g (3,52 mmol) de trifluoracetato de 6-[(2-aminoetil)amino]nicotinonitrilo (Ejemplo 13A) y 1,03 g (7,99 mmol) de DIPEA. La mezcla se calienta a 80 °C durante 16 h. Después de este tiempo, se añade agua y el precipitado que se ha formado se separa por filtración con succión. Este se lava con un poco de 2-propanol/agua, y el sólido resultante se seca a alto vacío. Se obtienen 523 mg (50% del teórico) del producto como un sólido.

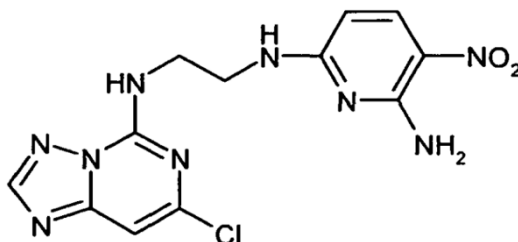
10

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,31$ minutos ($m/z = 314 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,37$ (d, 1H), 8,33 (t, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,56 (s ancho, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,31 (m, 2H).

Ejemplo 55A

15 N^6 -{2-[(7-Cloro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)amino]etil}-3-nitropiridin-2,6-diamina



Se suspenden 194 mg (3,20 mmol) de 5,7-dicloroimidazo[1,2-c]pirimidina en 8 ml de 2-propanol, y se añaden 403,9 mg (1,13 mmol) de trifluoracetato de N^6 -(2-aminoetil)-3-nitropiridin-2,6-diamina y 331,7 mg (2,57 mmol) de DIPEA. La mezcla se calienta a 80 °C durante 16 h. Después de este tiempo, se añade agua, y el precipitado que se ha formado se separa por filtración con succión. Este se lava con un poco de 2-propanol/agua, y el sólido resultante se seca a alto vacío. Se obtienen 265 mg (74% del teórico) del producto como un sólido.

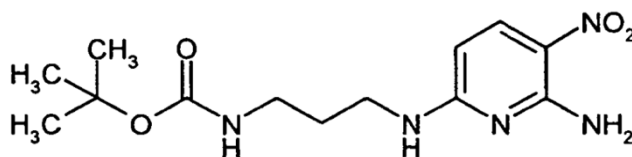
20

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,97$ minutos ($m/z = 350 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,81$ (t, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,16 (s ancho, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,67 (s ancho, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,90 (d, 1H), 3,57-3,73 (m, 4H).

Ejemplo 56A

{3-[(6-Amino-5-nitropiridin-2-il)amino]propil}carbamato de terc-butilo



Se suspenden 150,6 mg (0,864 mmol) de (3-aminopropil)carbamato de terc-butilo, 300 mg (1,73 mmol) de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina y 173 mg (1,73 mmol) de bicarbonato potásico en 10 ml de DMF y se calienta a 90 °C durante 16 h. Se añade agua a la mezcla, que a continuación se extrae tres veces con acetato de etilo. La purificación del

30

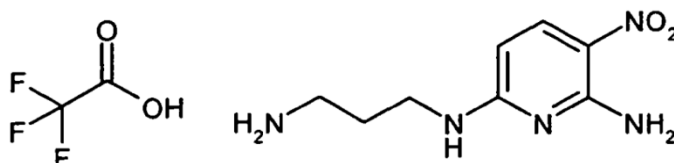
producto bruto por HPLC preparativa y secado bajo alto vacío da 195 mg (65% del teórico) de producto.

CLEM (procedimiento 7): $R_t=2,85$ minutos ($m/z = 312 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,12$ (s ancho, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,73 (s ancho, 1H), 6,84 (t, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,97 (q, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

5 Ejemplo 57A

Trifluoracetato de N⁶-(3-aminopropil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



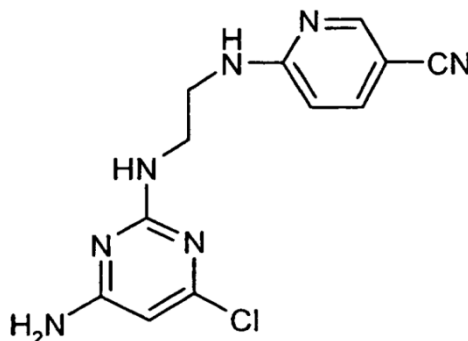
- 10 Se disuelven 195 mg (0,56 mmol) de {3-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)amino]propil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 56A) en 6 ml de diclorometano, y se inyectan lentamente 656 mg (5,6 mmol) de ácido trifluoracético. La mezcla se agita a TA durante 16 h y luego se eliminan a vacío todos los constituyentes volátiles a vacío. Se obtienen 185 mg (96% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 4): $R_t=1,41$ minutos ($m/z = 212 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,18$ (s ancho, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (s ancho, 3H), 5,94 (d, 1H), 3,40 (dd, 2H), 2,82 (dd, 2H), 1,80 (pent, 2H).

15 Ejemplo 58A

6-({2-[(4-Amino-6-cloropirimidin-2-il)amino]etil}amino)piridin-3-carbonitrilo

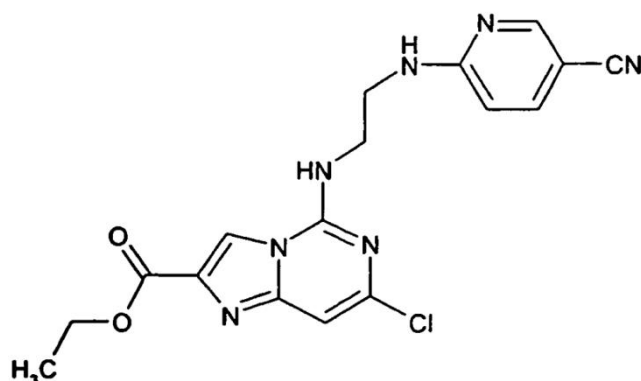


- 20 Se disuelven 10,3 g (63 mmol) de 2,6-dicloropirimidin-4-amina y 10,22 g (63 mmol) de 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo en 164 ml acetonitrilo y se calienta bajo condiciones de reflujo durante 24 h. Después de enfriar, la cantidad mayoritaria del producto precipitado se separa por filtración con succión. Se obtienen 11,9 g (50% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=0,75$ minutos ($m/z = 290 (M+H)^+$)

Ejemplo 59A

7-Cloro-5-({2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil}amino)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo



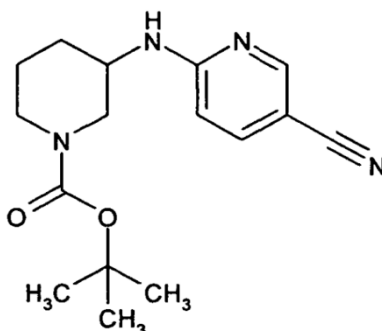
Se disuelven 480 mg (1,66 mmol) de 6-({2-[(4-amino-6-cloropirimidin-2-il)amino]etil}amino)piridin-3-carbonitrilo y 538 mg (2,49 mmol) de bromopiruvato de etilo en 8 ml de DMF y se calienta a 100 °C durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla bruta se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 190 mg (27% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 1): $R_t=1,69$ minutos ($m/z = 486$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,64$ (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,31 (q, 2H), 3,63 (m, 4H), 1,30 (t, 3H).

Ejemplo 60A

3-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

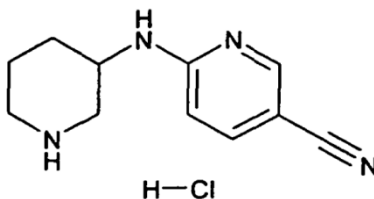


Se suspenden 1,0 g (4,99 mmol) de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 1,383 g (9,99 mmol) de 6-cloropiridin-3-carbonitrilo y 1,29 g (9,99 mmol) de diisopropiletilamina en 40 ml de DMSO y se calienta en un microondas a 140 °C durante 45 min. La mezcla queda sustancialmente exenta de DMSO por destilación de tubo en bolas, se añade agua, y el precipitado que se ha formado se separa por filtración. El secado a alto vacío da 2,24 g (46% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,23$ minutos ($m/z = 303$ ($M+H$)⁺).

Ejemplo 61A

Clorhidrato de 6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo



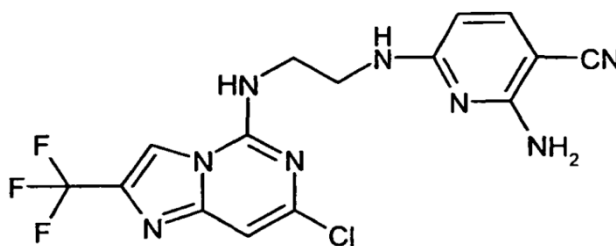
Se disuelven 2,24 g (3,4 mmol) de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 60A) en 4,3 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M) y se agita a TA durante 3 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se elimina totalmente. Se obtienen 1,74 g (90% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=0,27$ minutos ($m/z = 203 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,13$ (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,58 (s, ancho), 4,19 (s ancho, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,7-2,81 (m, 1H), 1,82-2,0 (m, 2H), 1,63-1,79 (m, 1H), 1,48-1,59 (m, 1H).

5 Ejemplo 62A

2-Amino-6-[(2-[[7-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil)amino]piridin-3-carbonitrilo



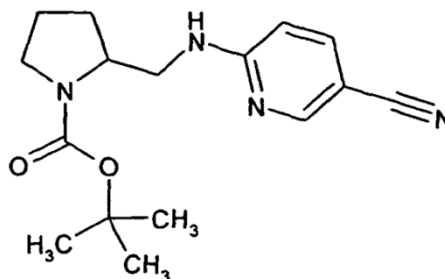
De forma análoga a la preparación del Ejemplo 16A, se obtienen 433 mg (84% del teórico) del producto como un sólido a partir de 338 mg (1,29 mmol) de 5,7-dicloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 23A) y 338,4 mg (1,55 mmol) de 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 111A).

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,12$ minutos ($m/z = 397 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,56$ (s, 1H), 8,49 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,23 (s ancho, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 3,59-3,67 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H).

Ejemplo 63A

15 2-[[[(5-Cianopiridin-2-il)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



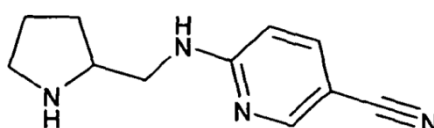
De forma análoga a la preparación del Ejemplo 60A, se obtienen 214,5 mg (57% del teórico) del producto como un sólido a partir de 250 mg (1,25 mmol) de 2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y 345,9 mg (2,5 mmol) de 6-cloropiridin-3-carbonitrilo.

20 CLEM (procedimiento 9): $R_t=2,13$ minutos ($m/z = 303 (M+H)^+$).

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,34$ (s, 1H), 7,68 (s ancho, 2H), 6,56 (d, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,52 (s ancho, 1H), 3,23 (m, 2H), 1,65-1,9 (m, 5H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 64A

Diclorhidrato de 6-[(pirrolidin-2-ilmetil)amino]piridin-3-carbonitrilo



2 x HCl

25

De forma análoga a la preparación del Ejemplo 61A, se obtienen 117 mg (99% del teórico) del producto como un

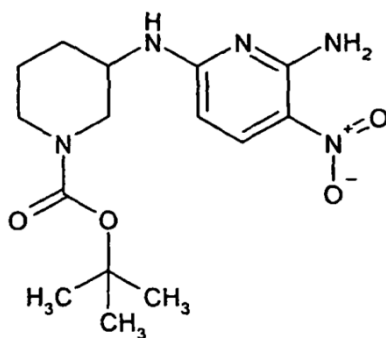
sólido a partir de 190 mg (0,43 mmol) de 2-[[[5-cianopiridin-2-il)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y 10 ml de ácido clorhídrico en dioxano (4M).

CLEM (procedimiento 9): $R_t=0,84$ minutos ($m/z = 203 (M+H)^+$).

5 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,35$ (s ancho, 1H), 8,98 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,10 (s, ancho), 3,71 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,08-3,25 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 1H), 1,80-1,98 (m, 2H), 1,59-1,70 (m, 1H).

Ejemplo 65A

3-[(6-Amino-5-nitropiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



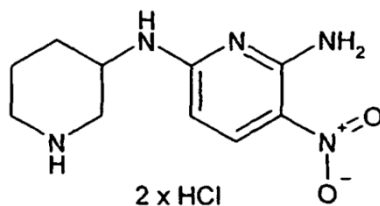
10 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 60A, se obtienen 615 mg (81% del teórico) del producto como un sólido a partir de 500 mg (2,11 mmol) de clorhidrato de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 771,7 mg (4,2 mmol) de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina.

CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,77$ minutos ($m/z = 338 (M+H)^+$)

15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,11$ (s ancho, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (s ancho, 1H), 6,0 (d, 1H), 3,49 (s ancho, 1H), 3,48 (s, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,2-1,55 (s, 11H).

Ejemplo 66A

Diclorhidrato de 3-nitro-N⁶-piperidin-3-ilpiridin-2,6-diamina



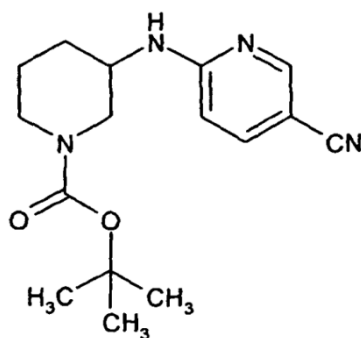
20 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 61A, se obtienen 500 mg (99% del teórico) del producto como un sólido a partir de 610 mg (1,62 mmol) de 3-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 40 ml de ácido clorhídrico en dioxano (4M).

CLEM (procedimiento 9): $R_t=0,86$ minutos ($m/z = 238 (M+H)^+$).

25 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,13$ (s ancho, 1H), 8,99 (s ancho, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,7 (s ancho, 1H), 6,0 (d, 1H), 4,18 (s ancho, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 1,83-2,01 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 1H).

Ejemplo 67A

3-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



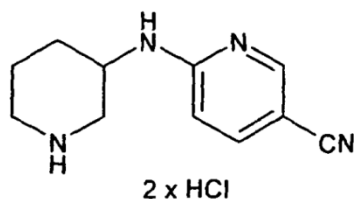
De forma análoga a la preparación del Ejemplo 60A, se obtienen 85 mg (56% del teórico) del producto como un sólido a partir de 100 mg (0,49 mmol) de clorhidrato de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 138 mg (0,99 mmol) de 6-cloropiridin-3-carbonitrilo.

- 5 CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,81$ minutos ($m/z = 303 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,40$ (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,12 (s ancho, 3H), 3,80 (s ancho, 1H), 3,1-3,7 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,3-1,6 (m, 1H), 1,27 (s, 9H).

Ejemplo 68A

Diclorhidrato de 6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo



10

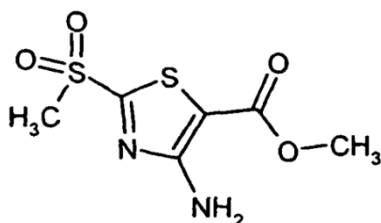
De forma análoga a la preparación del Ejemplo 61A, se obtienen 1,74 g (90% del teórico) del producto como un sólido a partir de 2,24 g (3,4 mmol) de 3-[(5-cianopiridin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo por reacción con ácido clorhídrico en dioxano.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=0,27$ minutos ($m/z = 203 (M+H)^+$)

- 15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,13$ (s ancho, 1H), 8,99 (s ancho, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,58 (s, ancho), 4,19 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 2,82-2,95 (m, 1H), 2,7-2,82 (m, 1H), 1,83-2,0 (m, 2H), 1,64-1,8 (m, 1H), 1,47-1,61 (m, 1H).

Ejemplo 69A

4-Amino-2-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



20

Se disuelven 5,12 g (8,32 mmol) de Oxone® en 170 ml de agua y se enfría hasta 5 °C. Se añade entonces gota a gota una solución de 1 g (4,90 mmol) de 4-amino-2-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo en 18 ml de metanol, y la solución se agita a TA durante 3 h. Se elimina una cantidad mayoritaria de metanol y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente y secar el residuo bajo alto vacío, el sólido resultante (824 mg (43% del teórico)) se emplea sin purificación posterior.

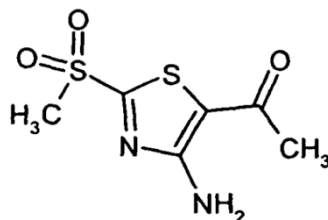
25

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,52$ minutos ($m/z = 237 (M+H)^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,36 (s ancho, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

Ejemplo 70A

1-[4-Amino-2-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-5-il]etanona



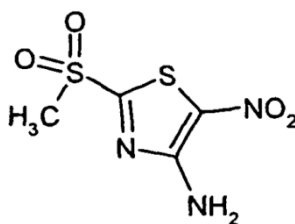
- 5 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 69A, se obtienen 395 mg (52% del teórico) del producto como un sólido a partir de 500 mg (2,66 mmol) de 1-[4-amino-2-(metilsulfanil)-1,3-tiazol-5-il]etanona por reacción con 2775 mg (4,52 mmol) de Oxone®. El producto de reacción contiene todavía aproximadamente 30% del sulfóxido correspondiente que ya no se elimina.

CLEM (procedimiento 3): R_t =1,17 minutos (m/z = 221 ($M+H$) $^+$)

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,76 (s ancho, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Ejemplo 71A

2-(Metilsulfonyl)-5-nitro-1,3-tiazol-4-amina

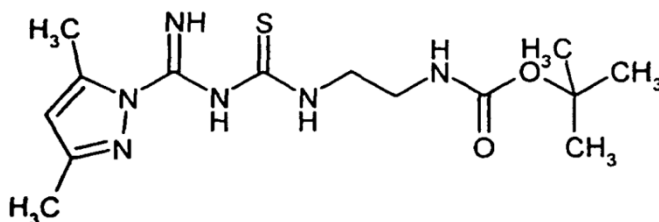


- 15 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 18A, se obtienen 116 mg (40% del teórico) del producto a partir de 250 mg (1,3 mmol) de 2-(metilsulfonyl)-5-nitro-1,3-tiazol-4-amina por reacción con ácido 3-cloroperbenzoico.

CLEM (procedimiento 9): R_t =0,96 minutos (m/z = 224 ($M+H$) $^+$).

Ejemplo 72A

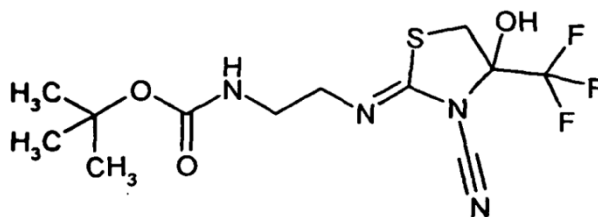
[2-({[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-(imino)metil]carbamotioil}-amino)etil]-carbamato de terc-butilo



- 20 Se disuelven 554,7 mg (4,94 mmol) de terc-butoxido potásico en 12 ml de DMSO mientras se enfría ligeramente en hielo y luego se añaden 596,8 mg (2,96 mmol) de nitrato de 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-carboximidamida. Se produce una solución transparente después de agitar durante aproximadamente 5 minutos. A continuación se añaden 500 mg (2,47 mmol) de (2-isotiocianatoetil)carbamato de terc-butilo, y se retira el baño de hielo. La mezcla se calienta a 60 °C durante otras 3 h y la solución obtenida de este modo se emplea para las posteriores reacciones.

Ejemplo 73A

(2-({[(2Z)-3-Ciano-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-tiazolidin-2-iliden]amino}etil)carbamato de terc-butilo



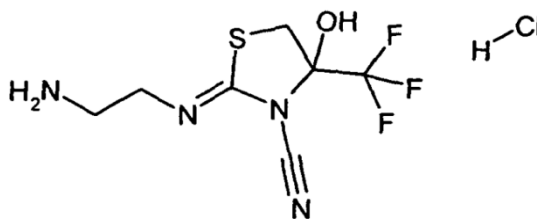
Una solución de 484 mg (2,4 mmol) de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona en 12 ml de DMSO se añade gota a gota a la mezcla bruta del Ejemplo 72A mientras se enfría en hielo, y la mezcla se añade entonces a 60 °C durante 1 h. La mezcla bruta se vierte sobre hielo-agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Después de haber secado las fases orgánicas reunidas, el disolvente se elimina totalmente y el residuo se purifica por posterior purificación por HPLC preparativa. Se obtienen 640 mg (67% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,23$ minutos ($m/z = 355$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,87$ (s, 1H), 6,95 (t, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,06-3,21 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

10 Ejemplo 74A

Clorhidrato de (2Z)-2-[(2-aminoetil)imino]-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-tiazolidin-3-carbonitrilo



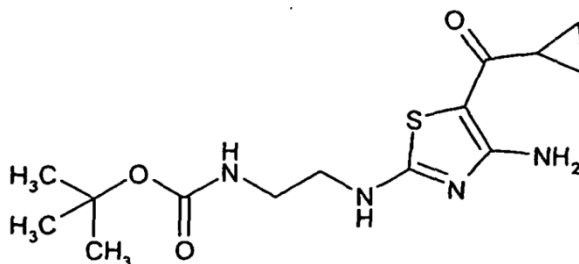
De forma análoga a la preparación del Ejemplo 61A, se obtienen 400 mg (99% del teórico) del producto como un sólido a partir de 436 mg (1,23 mmol) de (2-[[4-amino-5-(trifluoroacetil)-1,3-tiazol-2-il]amino]etil)carbamato de terc-butilo y 20 ml de ácido clorhídrico en dioxano (4M).

CLEM (procedimiento 8): $R_t=0,26$ minutos ($m/z = 255$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,31$ (s, 3H), 7,94 (s ancho, 2H), 3,92 (dd, 2H), 3,3-3,8 (m, 2H).

Ejemplo 75A

(2-[[4-Amino-5-(ciclopropilcarbonyl)-1,3-tiazol-2-il]amino]etil)carbamato de terc-butilo



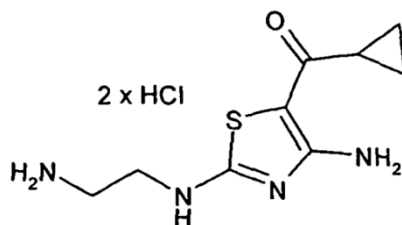
Una solución de 404 mg (2,48 mmol) de 2-bromo-1-ciclopropiletanona en 15 ml de DMSO se añade gota a gota a 845 mg (2,48 mmol) de la mezcla bruta del Ejemplo 72A mientras se enfría en hielo, y la mezcla se añade entonces a 100 °C durante 1 h. La mezcla bruta se vierte sobre hielo-agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Después de haber secado las fases orgánicas reunidas, el disolvente se elimina totalmente y el residuo se purifica por posterior purificación por HPLC preparativa. Se obtienen 428 mg (48% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 9): $R_t=1,73$ minutos ($m/z = 327$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5,58$ (s ancho, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,3-3,5 (m, 4H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 2H).

Ejemplo 76A

Diclorhidrato de {4-amino-2-[(2-aminoetil)amino]-1,3-tiazol-5-il}(ciclopropil)metanona



- 5 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 61A, se obtienen 400 mg (99% del teórico) del producto como un sólido a partir de 420 mg (1,28 mmol) de (2-[[4-amino-5-(ciclopropilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]amino]etil)carbamato de terc-butilo y 16 ml de ácido clorhídrico en dioxano (4M).

CLEM (procedimiento 9): $R_t=0,83$ minutos ($m/z = 227$ ($M+H$)⁺).

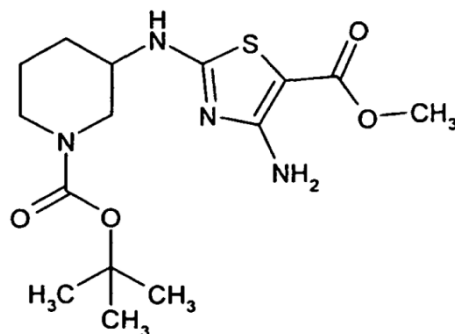
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,73$ (s, 1H), 8,09 (s ancho, 2H), 3,96 (s ancho, 2H), 3,51 (dd, 2H), 3,02 (dd, 2H), 1,64 (m, 1H), 0,79-0,85 (m, 2H), 0,7-0,79 (m, 2H).

- 10 Los siguientes productos y sus precursores se obtienen de forma análoga a los procedimientos descritos para el Ejemplo 75A y el Ejemplo 76A:

Ejemplo	Estructura	Caracterización
77A		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,03$ min EM (IEPpos): $m/z = 361$ ($M + H$) ⁺ .
78A		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 0,35$ min EM (IEPpos): $m/z = 261$ ($M + H$) ⁺ .
79A		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,36$ min EM (IEPpos): $m/z = 315$ ($M + H$) ⁺ .
80A		CL/EM (procedimiento 9): $R_t = 0,77$ min EM (IEPpos): $m/z = 215$ ($M + H$) ⁺ .

Ejemplo 81A

3-[[4-Amino-5-(metoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



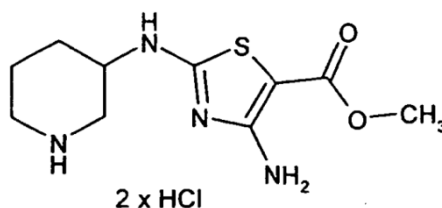
- 5 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 60A, se obtienen 158 mg (29% del teórico) del producto como un sólido a partir de 335 mg (1,42 mmol) de clorhidrato de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 3190 mg (2,84 mmol) de 4-amino-2-(metilsulfonyl)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,06$ minutos ($m/z = 357 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,32$ (d, 1H), 6,79 (s ancho, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,35 (s, 11H).

10 Ejemplo 82A

Diclorhidrato de 4-amino-2-(piperidin-3-ilamino)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo



- 15 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 61A, se obtienen 130 mg (99% del teórico) del producto como un sólido a partir de 150 mg (0,39 mmol) de 3-[[4-amino-5-(metoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 20 ml de ácido clorhídrico en dioxano (4M).

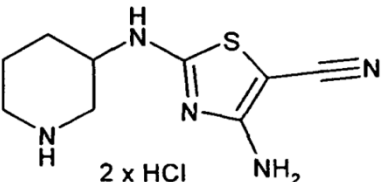
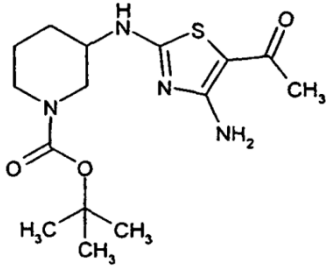
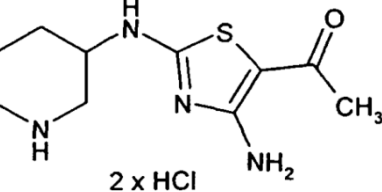
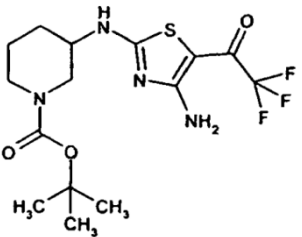
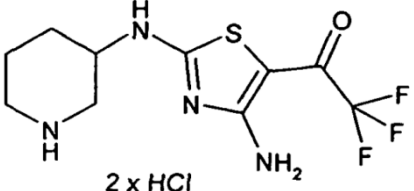
CLEM (procedimiento 8): $R_t=0,26$ minutos ($m/z = 257 (M+H)^+$).

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,04$ (s ancho, 2H), 8,51 (d, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,34 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 2,75-2,94 (m, 2H), 1,93-2,04 (m, 1H), 1,8-1,91 (m, 1H), 1,60-1,76 (m, 1H), 1,43-1,57 (m, 1H).

- 20 Los siguientes productos y sus precursores se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 82A:

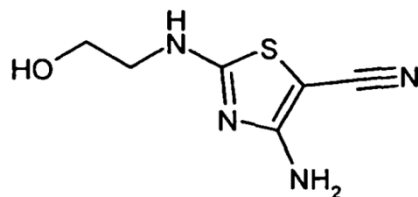
Ejemplo	Estructura	Caracterización
83A		CL/EM (procedimiento 7): $R_t = 2,25$ min EM (IEPpos): $m/z = 390 (M + H)^+$.

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
84A	 2 x HCl	CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 1,58$ min EM (IEPpos): $m/z = 458$ ($M + H$) ⁺ .
85A	 2 x HCl	CL/EM (procedimiento 4): $R_t = 4,54$ min EM (IEPpos): $m/z = 455$ ($M + H$) ⁺ .
86A	 2 x HCl	CL/EM (procedimiento 4): $R_t = 4,54$ min EM (IEPpos): $m/z = 455$ ($M + H$) ⁺ .
87A	 2 x HCl	CL/EM (procedimiento 4): $R_t = 4,54$ min EM (IEPpos): $m/z = 455$ ($M + H$) ⁺ .
88A	 2 x HCl	CL/EM (procedimiento 4): $R_t = 4,54$ min EM (IEPpos): $m/z = 455$ ($M + H$) ⁺ .

Ejemplo 89A

4-Amino-2-[(2-hidroxietil)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

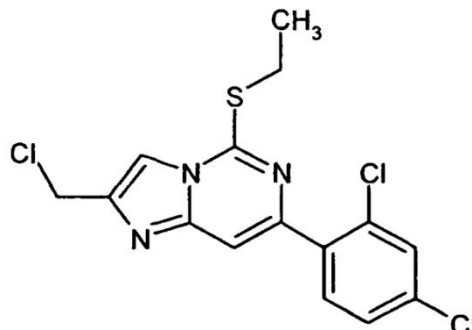


- 5 El Ejemplo 89A se prepara de forma análoga al Ejemplo 48A a partir de 4-amino-2-(metilsulfonil)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 18A) (499 mg, 2,45 mmol) y 2-aminoetanol (300 mg, 4,91 mmol) en DMSO (80 °C, 20 h). La eliminación del disolvente da lugar a un producto bruto 527 mg (50% del teórico) que se emplea sin purificación posterior.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=0,26$ minutos ($m/z = 185 (M+H)^+$)

Ejemplo 90A

2-(Clorometil)-7-(2,4-diclorofenil)-5-(etilsulfanil)imidazo[1,2-c]pirimidina



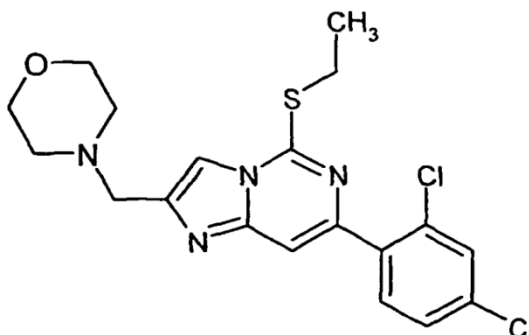
- 5 Se añaden 3 g (9,99 mmol) de 6-(2,4-diclorofenil)-2-(etilsulfanil)pirimidin-4-amina (Ejemplo 3A) a una solución de 1,395 g (10,99 mmol) de 1,3-dicloropropan-2-ona en 33 ml de etanol seco, y la mezcla se calienta entonces bajo condiciones de reflujo durante 20 h. El disolvente se elimina sustancialmente y el residuo se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 1,5 g (37% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=3,04$ minutos ($m/z = 372 (M+H)^+$)

- 10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,0$ (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 4,9 (s, 2H), 3,4 (q, 2H), 1,45 (t, 3H).

Ejemplo 91A

7-(2,4-Diclorofenil)-5-(etilsulfanil)-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-c]pirimidina



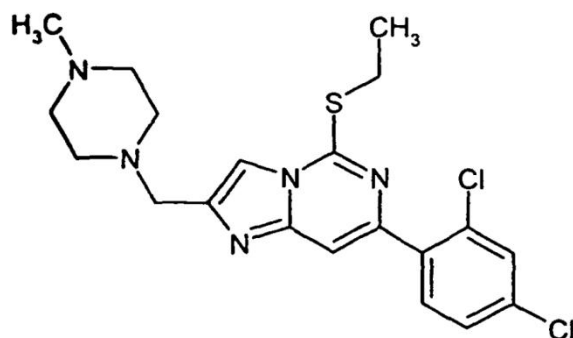
- 15 Se introducen 102 mg (1,17 mmol) de morfolina en 7 ml de DMF at 0 °C, y se añaden 236 mg (0,78 mmol) de trietilamina y una cantidad catalítica de yoduro potásico. Se añade entonces lentamente y gota a gota una solución de 290 mg de 2-(clorometil)-7-(2,4-diclorofenil)-5-(etilsulfanil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 91A) en DMF. Se deja que la mezcla alcance la TA y se agita a esta temperatura durante otras 16 h. La purificación del producto bruto por HPLC preparativa y secado bajo alto vacío da 214 mg (43% del teórico) de producto.

- 20 CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,95$ minutos ($m/z = 423 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,78$ (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,58 (dd, 4H), 3,40 (q, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,42 (t, 3H).

Ejemplo 92A

7-(2,4-Diclorofenil)-5-(etilsulfanil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]imidazo[1,2-c]-pirimidina

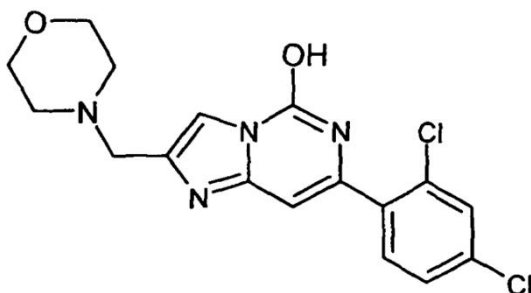


De forma análoga al Ejemplo 91A, se obtienen 465 mg (99% del teórico) del producto a partir de 400 mg (0,44 mmol) de 2-(clorometil)-7-(2,4-diclorofenil)-5-(etilsulfanil)imidazo[1,2-c]-pirimidina (Ejemplo 91A) y 161 mg (0,179 mmol) de metilpiperazina.

- 5 CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,33$ minutos ($m/z = 436$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 93A

7-(2,4-Diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol



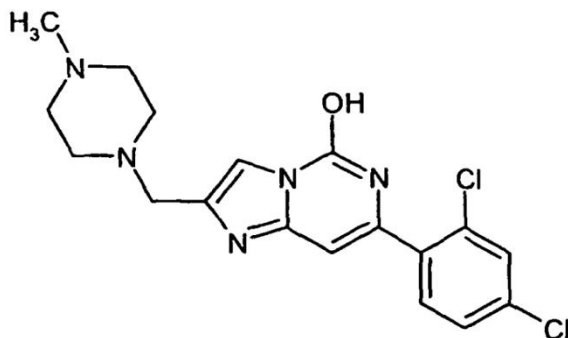
- 10 De forma análoga a la preparación de la hidroxipirimidina del Ejemplo 10A, se obtienen 104 mg (99% del teórico) del producto a partir de 114 mg (0,27 mmol) de 7-(2,4-diclorofenil)-5-(etilsulfanil)-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 92A) y 1,7 ml de solución acuosa 2 molar de hidróxido potásico en 3 ml de metanol y acidificación final con ácido clorhídrico.

CLEM (procedimiento 10): $R_t=1,31$ minutos ($m/z = 379$ ($M+H$)⁺)

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,85$ (s ancho, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,57 (dd, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,45 (m, 4H).

Ejemplo 94A

7-(2,4-Diclorofenil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol

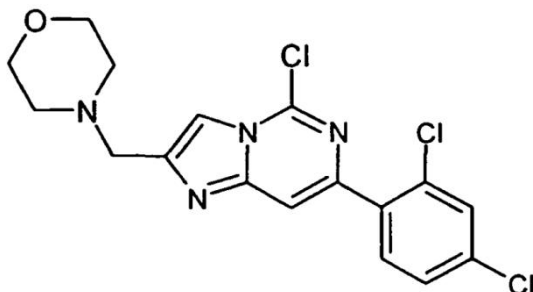


- 20 De forma análoga al Ejemplo 10A, se obtienen 500 mg (97% del teórico) del producto a partir de 675 mg (1,31 mmol) de 7-(2,4-diclorofenil)-5-(etilsulfanil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 93A) calentando en solución metanólica de hidróxido potásico.

CLEM (procedimiento 6): $R_t=0,71$ minutos ($m/z = 392 (M+H)^+$)

Ejemplo 95A

5-Cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-c]pirimidina



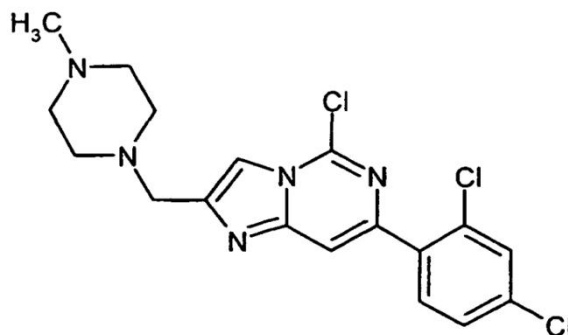
- 5 Se introducen 103 mg (0,267 mmol) de 7-(2,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 93A) en 5 ml (53,64 mmol) de cloruro de fosforilo y se calienta a la temperatura de reflujo durante 3 h. La mezcla se deja enfriar y se añade cuidadosamente en una mezcla de hielo/agua. El precipitado que se ha formado se separa por filtración. El secado a alto vacío da 105 mg (99% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=0,93$ minutos ($m/z = 397 (M+H)^+$)

- 10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,01$ (s ancho, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 3,73 (s ancho, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,32 (m, 4H).

Ejemplo 96A

5-Cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]imidazo[1,2-c]pirimidina

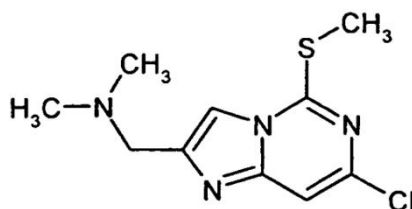


- 15 De forma análoga al Ejemplo 95A, se obtienen 42 mg (17% del teórico) del producto a partir de 225 mg (0,49 mmol) de 7-(2,4-diclorofenil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 94A) por reacción con cloruro de fosforilo.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,71$ minutos ($m/z = 410 (M+H)^+$)

Ejemplo 97

- 20 1-[7-Cloro-5-(metilsulfanil)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-il]-N,N-dimetilmetanamina

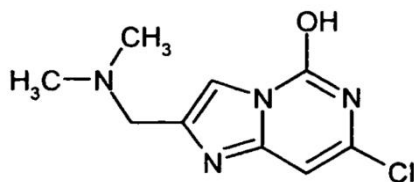


De forma análoga al Ejemplo 32A, se obtienen 154 mg (31% del teórico) del producto a partir de 300 mg (1,21 mmol) de 7-cloro-2-(clorometil)-5-(metilsulfanil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 26A) y 81,8 mg (1,81 mmol) de dimetilamina.

CLEM (procedimiento 7): $R_t=0,89$ minutos ($m/z = 257 (M+H)^+$)

Ejemplo 98A

7-Cloro-2-[(dimetilamino)metil]imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol

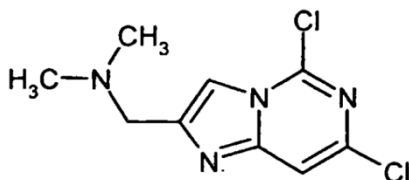


- 5 De forma análoga al Ejemplo 33A, se obtienen 150 mg (98% del teórico) del producto a partir de 150 mg (0,58 mmol) de 1-[7-cloro-5-(metilsulfanil)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-il]-N,N-dimetilmetanamina (Ejemplo 97A) calentando en solución metanólica de hidróxido potásico.

CLEM (procedimiento 4): $R_t=0,97$ minutos ($m/z = 227 (M+H)^+$)

Ejemplo 99A

- 10 1-(5,7-Dicloroimidazo[1,2-c]pirimidin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina

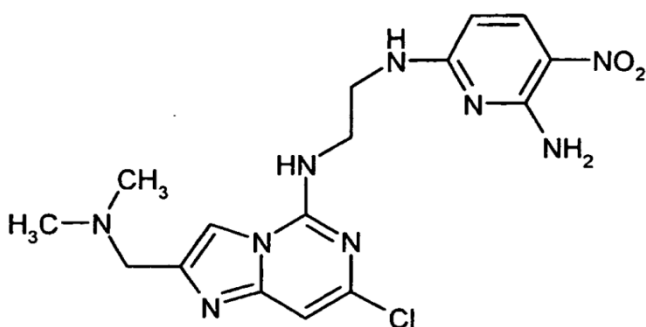


De forma análoga al Ejemplo 11A, se obtienen 30 mg (18% del teórico) del producto a partir de 131 mg (0,58 mmol) de 7-cloro-2-[(dimetilamino)metil]imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 98A) por reacción con cloruro de fosforilo.

CLEM (procedimiento 4): $R_t=1,95$ minutos ($m/z = 245 (M+H)^+$)

- 15 **Ejemplo 100A**

N^6 -[2-({7-Cloro-2-[(dimetilamino)metil]imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il}amino)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina

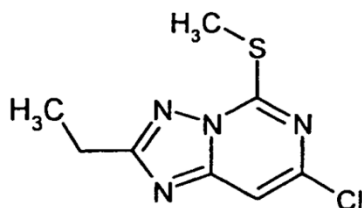


- 20 De forma análoga a la preparación del Ejemplo 17A, se obtienen 11 mg (5% del teórico) del producto a partir de 147 mg (0,58 mmol) de 1-(5,7-dicloroimidazo[1,2-c]pirimidin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (Ejemplo 99A) y 228 mg (0,638 mmol) de trifluoroacetato de N^6 -(2-aminoetil)-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 15A).

CLEM (procedimiento 1): $R_t=1,00$ minutos ($m/z = 406 (M+H)^+$)

Ejemplo 101A

7-Cloro-2-etil-5-(metilsulfanil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



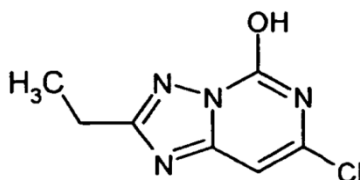
- 5 Se disuelven 3 g (13,2 mmol) de 4-cloro-6-hidrazino-2-(metiltio)pirimidina (Ejemplo 50A) en 15 ml de ortopropionato de trietilo y 10 ml de ácido propiónico y se calienta a reflujo durante 1 h. La mezcla se añade a agua, se ajusta hasta pH = 7 con solución de hidróxido sódico y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se secan con sulfato de magnesio y el disolvente se elimina totalmente. Se obtienen 2,3 g (54% del teórico) del producto como un sólido que se emplea sin purificación posterior.

CLEM (procedimiento 9): $R_t=1,64$ minutos ($m/z = 229$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,64$ (s, 1H), 3,38 (q, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,41 (t, 3H).

Ejemplo 102A

- 10 7-Cloro-2-etil[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol

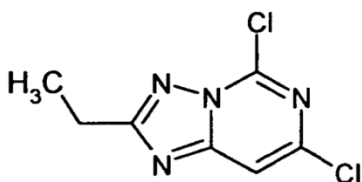


De forma análoga al Ejemplo 33A, se obtienen 242 mg (99% del teórico) del producto a partir de 280 mg (1,22 mmol) de 7-cloro-2-etil-5-(metilsulfanil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 101A) calentando en solución metanólica de hidróxido potásico.

- 15 CLEM (procedimiento 3): $R_t=0,86$ minutos ($m/z = 199$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 103A

5,7-Dicloro-2-etil[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



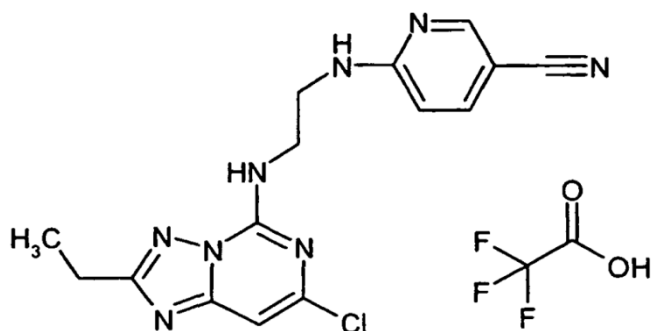
- 20 De forma análoga al Ejemplo 11A, se obtienen 285 mg (80% del teórico) del producto a partir de 312 mg (1,57 mmol) de 7-cloro-2-etil[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 102A) por reacción con cloruro de fosforilo.

CLEM (procedimiento 9): $R_t=1,61$ minutos ($m/z = 217$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,11$ (s, 1H), 2,90 (q, 2H), 1,33 (t, 3H).

Ejemplo 104A

Trifluoroacetato de 6-({2-[(7-cloro-2-etil[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)amino]etil}amino)piridin-3-carbonitrilo



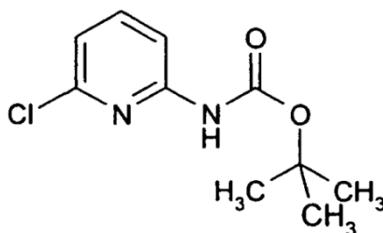
De forma análoga al Ejemplo 54A, se obtienen 64 mg (23% del teórico) del producto a partir de 150 mg (0,62 mmol) de 5,7-dicloro-2-etil[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 103A) por reacción con 297 mg (1,07 mmol) de 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo.

5 CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,17$ minutos ($m/z = 343$ ($M+H$)⁺).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8,64$ (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,55 (s ancho, 1H), 3,55-3,68 (m, 4H), 2,81 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

Ejemplo 105A

(6-Cloropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo



10

Se mezclan 23,4 g (181,8 mmol) de 2-cloro-5-aminopiridina con 150 ml de THF bajo argón y se enfría hasta 0 °C. Se añaden gota a gota 73,3 g (400 mmol) de amida de bis(trimetilsilil)sodio y 43,65 g (200 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo, disuelto en 150 ml de THF. Después de 15 min, se retira el baño de enfriamiento y se continúa agitando a TA durante 15 min. El THF se elimina en un evaporador rotatorio, y el residuo se mezcla y se extrae con acetato de etilo y ácido clorhídrico 0,5 N. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. La mezcla de reacción se somete a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil diclorometano/metanol 100%→100:3). Se obtienen 36,54 g (88% del teórico) del producto como un sólido.

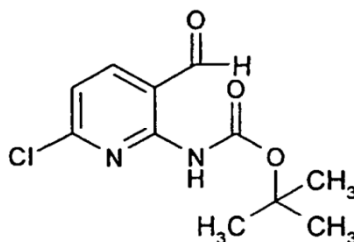
15

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,41$ minutos ($m/z = 175$ ($M+H$)⁺).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10,11$ (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,1 (t, 1H), 1,47 (s, 9H).

20 Ejemplo 106A

(6-Cloro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo



25

La reacción se desarrolla bajo argón, el aparato se seca con calor y se hace funcionar con un agitador KPG. Se introducen 15 g (65,6 mmol) de (6-cloropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 25A) y 19 g (164 mmol) de 1,2-bis(dimetilamino)etano en 270 ml de THF y se enfría hasta -78 °C. Se añaden gota a gota 102,5 ml (164 mmol) de butil litio (1,6N). Después de completarse la adición gota a gota, la reacción se calienta lentamente hasta -10 °C y se

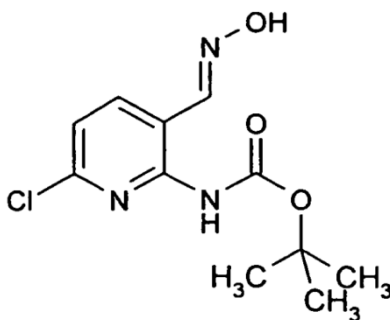
- 5 mantiene a -10°C durante 2 h y luego se enfría de nuevo hasta -78°C , y se añaden 10 ml (131 mmol) de DMF. La reacción se calienta lentamente hasta TA, y la mezcla de reacción se añade a 1 l de acetato de etilo y 350 ml de ácido clorhídrico 1N y se agita durante 15 min, y la fase orgánica se separa. Esta se lava con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se mezcla con éter dietílico y el sólido se separa por filtración con succión y se seca. Se obtienen 12,3 g (73% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,19$ minutos ($m/z = 255$ ($M+H$) $^{-}$).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 10,37$ (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 107A

- 10 {6-Cloro-3-[(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo



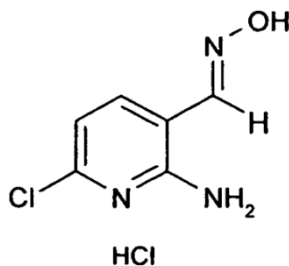
- 15 Se introducen 15,45 g (60,2 mmol) de (6-cloro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 106A) en 750 ml de etanol, y se añade una solución de 225 ml de agua y 9,38 g (120,4 mmol) de acetato sódico y se agita durante 5 min. Se añade una solución de 225 ml de agua y 8,36 g (114,4 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina, y la mezcla se agita a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra en un evaporador rotatorio a 20°C . El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava dos veces con solución saturada de hidróxido carbonato sódico y una vez con solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio a 20°C . Se obtienen 15,5 g (80% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,08$ minutos ($m/z = 270$ ($M+H$) $^{-}$).

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11,71$ (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 108A

Clorhidrato de 2-amino-6-cloropiridin-3-carbaldehído oxima



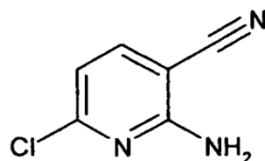
- 25 Se disuelven 15,5 g (57 mmol) de {6-cloro-3-[(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 107A) en 285 ml de cloruro de hidrógeno 4N en dioxano y se agita durante 30 min. La mezcla de reacción se concentra hasta la mitad, y se añade una porción igual de éter dietílico. La mezcla de reacción se agita durante 20 min y el producto se separa por filtración y se lava con éter dietílico. Se obtienen 11 g (94% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,09$ minutos ($m/z = 172$ ($M+H$) $^{+}$)

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 8,27$ (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,65 (d, 1H).

Ejemplo 109A

2-Amino-6-cloropiridin-3-carbonitrilo



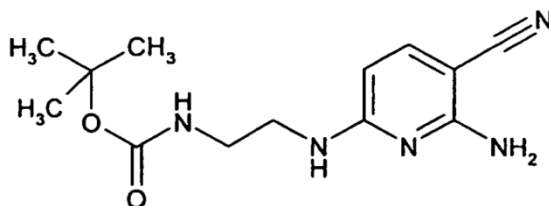
Se introducen 11,15 g (53,6 mmol) de clorhidrato de 2-amino-6-cloropiridin-3-carbaldehído oxima (Ejemplo 108A) en dioxano, se añaden 13 ml (161 mmol) de piridina, y la mezcla se enfría hasta 0 °C. Se añaden 8,3 ml (58,95 mmol) de anhídrido trifluoracético, y la reacción se deja calentar hasta TA y luego se agita a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se recoge en una mezcla de acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se suspende en diclorometano:éter dietílico 3:1, y el sólido se separa por filtración con succión y se seca. Se obtienen 5,56 g (66% del teórico) del producto como un sólido.

10 CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,0$ minutos ($m/z = 154$ ($M+H$)⁺).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,91$ (d, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,69 (d, 1H).

Ejemplo 110A

{2-[(6-Amino-5-cianopiridin-2-il)amino]etil}carbamato de terc-butilo



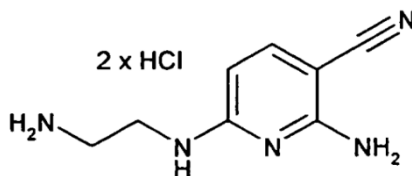
15 Se introducen 2 g (13 mmol) de 2-amino-6-cloropiridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 109A) en 15 ml de DMSO, y se añaden 2,71 g (16,93 mmol) de N-Boc-etilenamina y 3,4 ml (19,54 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se irradia en un reactor de microondas a 115 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se recoge en una mezcla de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 23,38 g (88% del teórico) del producto como un sólido.

20 CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,7$ minutos ($m/z = 278$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,3$ (s, 1H), 7,0 (s ancho, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,78 (d, 1H), 3,25 (q, 2H), 3,06 (q, 2H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 111A

25 Diclorhidrato de 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo



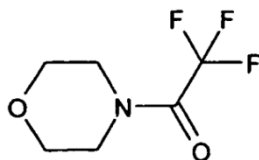
30 Se disuelven 6,76 g (24,38 mmol) de {2-[(6-amino-5-cianopiridin-2-il)amino]etil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo 110A) en 122 ml de cloruro de hidrógeno 4N en dioxano y se agita durante 30 min. La mezcla de reacción se concentra hasta la mitad y se añade una porción igual de éter dietílico. La mezcla de reacción se agita durante 20 min, y el producto se separa por filtración y se lava con éter dietílico. Se obtienen 5,43 g (89% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 6): $R_t=0,92$ minutos ($m/z = 177$ ($M+H$)⁺)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,1 (s, 2H), 7,5 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 3,53 (q, 2H), 3,0 (q, 2H).

Ejemplo 112A

4-(Trifluoroacetil)morfolina



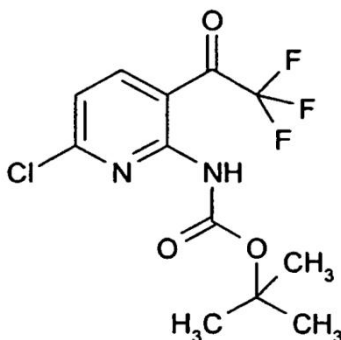
- 5 Se introducen 15 g (172 mmol) de morfolina en 750 ml de diclorometano y, a 0 °C, se añaden 29 ml (206 mmol) de anhídrido trifluoroacético y 119 ml (688 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se calienta hasta TA y se agita a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava sucesivamente con solución acuosa de bicarbonato sódico, ácido clorhídrico 1N y de nuevo con solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio.
- 10 Se obtienen 28 g (88% del teórico) del producto como un aceite.

CLEM (procedimiento 9): R_t =1,22 minutos (m/z = 184 ($M+H$) $^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,65 (m, 2H), 3,56 (m, 2H).

Ejemplo 113A

[6-Cloro-3-(trifluoroacetil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo



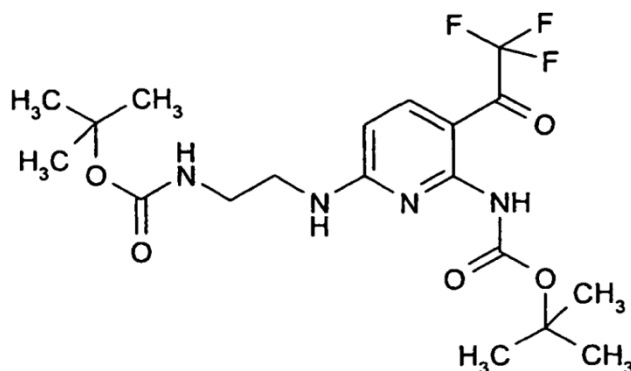
15

- Se introducen 8 g (35 mmol) de (6-cloropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 105A) en 100 ml de THF y se enfría hasta -50 °C. Se añaden gota a gota 55 ml (87 mmol) de butil litio (1,6N). Después de completarse la adición gota a gota, la reacción se calienta lentamente hasta -10 °C y se mantiene a 0 °C durante 2 h. Esta se enfría entonces hasta -40 °C, y se añaden 12,8 g (70 mmol) de 4-(trifluoroacetil)morfolina (Ejemplo 35A), disueltos en 4 ml de THF. La solución de reacción se agita a -40 °C durante 1 h y luego a -40 °C, se vierte en 1 l de acetato de etilo y 350 ml de solución de cloruro amónico y se extrae. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. La mezcla de reacción se somete a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 9 g (79% del teórico) del producto como un aceite.
- 20

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10,957 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 1,43 (s, 9H).

25 Ejemplo 114A

[6-({2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etil}amino)-3-(trifluoroacetil)piridin-2-il]-carbamato de terc-butilo



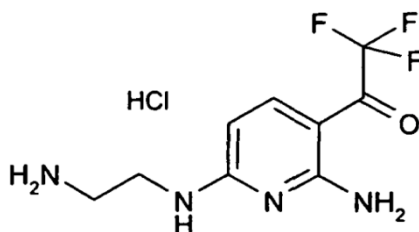
- 5 Se introducen 5 g (15,4 mmol) de [6-cloro-3-(trifluoroacetil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (Ejemplo 113A) en 37,5 ml de DMSO, y se añaden 3,2 g (20 mmol) de N-Boc-etilendiamina y 4 ml (23 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se irradia en un reactor de microondas a 90 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se recoge en una mezcla de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. La mezcla de reacción se somete a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 5:1→1:1). Se obtienen 2,5 g (34% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 6): $R_t=2,44$ minutos ($m/z = 449$ ($M+H$)⁺).

- 10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,75$ (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,48 (s ancho, 2H), 3,17 (s ancho, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (s, 9H).

Ejemplo 115A

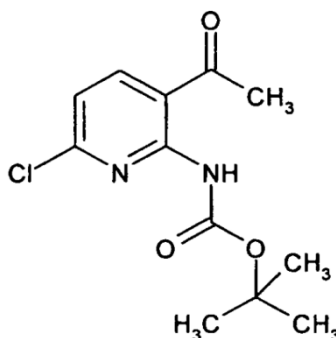
Clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoroetanona



- 15 Se añaden 2,5 g (5,57 mmol) de [6-({2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}amino)-3-(trifluoroacetil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (Ejemplo 114A) disuelto en 15 ml de cloruro de hidrógeno 4N en dioxano y se agita durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra hasta la mitad, y se añade una porción igual de éter dietílico. La mezcla de reacción se agita durante 20 min, y el producto se separa por filtración y se lava con éter dietílico. Se obtienen 1,4 g (89% del teórico) del producto como un sólido.
- 20 CLEM (procedimiento 6): $R_t=0,73$ minutos ($m/z = 249$ ($M+H$)⁺).

Ejemplo 116A

[6-Cloro-3-acetilpiridin-2-il]carbamato de terc-butilo

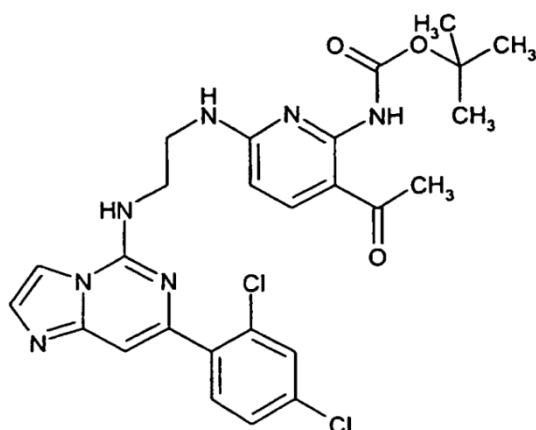


Se introducen 0,65 g (2,9 mmol) de (6-cloropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 105A) en 10 ml de THF y se enfría hasta -50°C . Se añaden gota a gota 4,5 ml (7,2 mmol) de butil litio (1,6 M). Después de completarse la adición gota a gota, la reacción se calienta lentamente hasta -10°C y se mantiene a 0°C durante 2 h. Esta se enfría hasta -40°C de nuevo y se añaden 740 mg (5,7 mmol) de N-acetilmorfolina disuelta en 4 ml de THF. La solución de reacción se agita a -40°C durante 1 h y luego a -40°C , se vierte en 1 l de acetato de etilo y 350 ml de solución de cloruro amónico y se extrae. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. La mezcla de reacción se somete a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtienen 218 mg (28% del teórico) del producto como un aceite.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,16$ minutos ($m/z = 269$ ($M-H$) $^{-}$)

10 Ejemplo 117A

{3-Acetil-6-[(2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil)-amino]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo

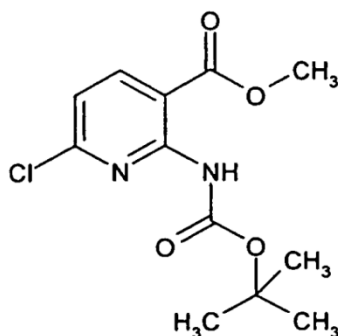


El compuesto se prepara como se describe en el Ejemplo 1 a partir de trifluoracetato de N-[7-(2,4-diclorofenil)imidazo-[1,2-c]pirimidin-5-il]etano-1,2-diamina (Ejemplo 8A) y [6-cloro-3-acetilpiridin-2-il]carbamato de terc-butilo (Ejemplo 116A).

CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,61$ minutos ($m/z = 556$ ($M+H-Boc$) $^{+}$)

Ejemplo 118A

2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo

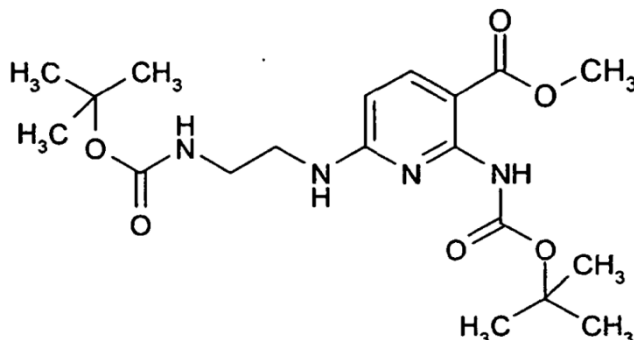


Se introducen 2,0 g (8,7 mmol) de (6-cloropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 105A) en 50 ml de THF y se enfría hasta -78°C . Se añaden gota a gota 13,7 ml (22 mmol) de butil litio (1,6 M). Después de completarse la adición gota a gota, la reacción se calienta lentamente hasta -10°C y se mantiene a -10°C durante 2 h. Esta se enfría hasta -78°C de nuevo y se añaden 870 mg (9,2 mmol) de cloroformiato de metilo. La solución de reacción se calienta hasta TA durante 12 h y luego se vierte la mezcla de reacción en 150 ml de acetato de etilo y 80 ml de solución de ácido clorhídrico (1N) y se agita durante 15 min. La fase orgánica se separa, se lava con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. La mezcla de reacción se somete a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 1018 mg (33% del teórico) del producto como un aceite.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,25$ minutos ($m/z = 187$ ($M+H-Boc$) $^{+}$)

Ejemplo 119A

2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-6-({2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}amino)piridin-3-carboxilato de metilo

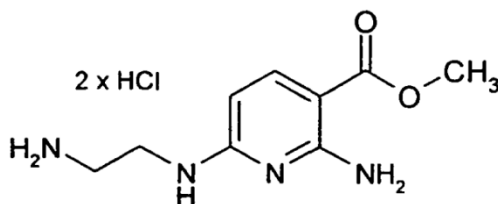


- 5 El compuesto se prepara a partir de 650 mg (2,3 mmol) de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 118A) y 363 mg (2,3 mmol) de N-Boc-etilendiamina como se describe en el Ejemplo 114A. Se obtienen 500 mg (50% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,32$ minutos ($m/z = 411$ ($M+H$)⁺).

Ejemplo 120A

Diclorhidrato de 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo



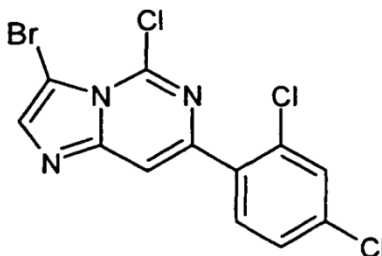
10

El compuesto se prepara a partir de 496 mg (1,2 mmol) de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-6-({2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}amino)piridin-3-carboxilato de metilo como se describe en el Ejemplo 115A. Se obtienen 363 mg (82% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 9): $R_t=0,75$ minutos ($m/z = 212$ ($M+H-2HCl$)⁺).

15 Ejemplo 121A

3-Bromo-5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina



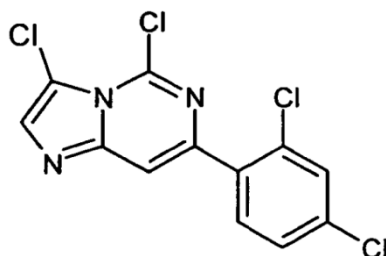
20

Se suspenden 200 mg (0,67 mmol) de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) en cloroformo (30 ml), se añaden 238 mg (1,34 mmol) de N-bromosuccinimida, y la mezcla de reacción se agita a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (100 ml) y agua (75 ml), y la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se agita con acetonitrilo (20 ml) y luego con éter dietílico (20 ml), y el sólido se separa por filtración con succión y se seca. Se aíslan 103 mg (41% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,78$ minutos ($m/z = 378$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 122A

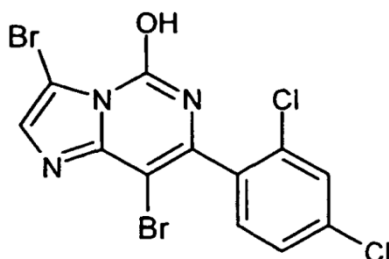
3,5-Dicloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina



- 5 Se suspenden 300 mg (1,0 mmol) de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) en cloroformo (15 ml), se añaden 240 mg (1,8 mmol) de N-clorosuccinimida, y la mezcla de reacción se agita a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (100 ml) y agua (75 ml), y la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se agita con éter dietílico (20 ml), y el sólido se separa por filtración con succión y se seca. Se aíslan 63 mg (18% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,42$ minutos ($m/z = 334$ ($M+H$)⁺)10 **Ejemplo 123A**

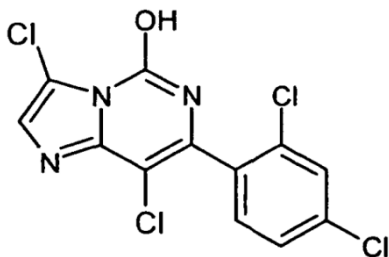
3,8-Dibromo-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol



- 15 Se suspenden 500 mg (1,8 mmol) de 7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 5A) en cloroformo (25 ml), se añaden 314 mg (1,8 mmol) de N-bromosuccinimida y la mezcla de reacción se agita a TA durante 12 h. El sólido se separa por filtración, el filtrado se diluye con acetato de etilo (100 ml) y agua (75 ml), y la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 101 mg (12% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,12$ minutos ($m/z = 438$ ($M+H$)⁺)**Ejemplo 124A**

- 20 3,8-Dicloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol

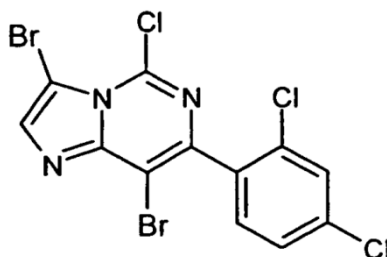


- 25 Se suspenden 500 mg (1,8 mmol) de 7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 5A) en cloroformo (15 ml), se añaden 477 mg (3,6 mmol) de N-clorosuccinimida, y la mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se añade a TA a acetato de etilo (100 ml) y se diluye con agua (75 ml), y la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se agita en acetonitrilo y se filtra, y el filtrado se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 214 mg (26% del teórico) del producto bruto y se hacen reaccionar sin purificación posterior.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,11$ minutos ($m/z = 350 (M+H)^+$)

Ejemplo 125A

3,8-Dibromo-5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina

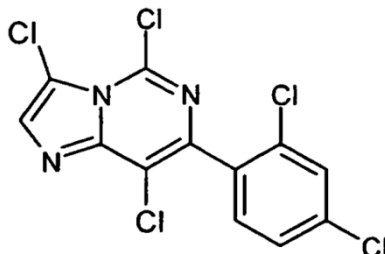


- 5 Se introducen 575 mg (1,3 mmol) de 3,8-dibromo-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 123A) en cloruro de fosforilo (5 ml), se añaden 900 mg (4 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio, y la mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vierte lentamente, mientras se agita vigorosamente, en solución saturada de bicarbonato sódico, y se añade bicarbonato sódico sólido (aprox. 3 g) hasta que se alcanza un pH de 10. La mezcla se agita durante 10 min, se añade acetato de etilo (100 ml) y se agita y la fase orgánica se separa, se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 480 mg (80% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,91$ minutos ($m/z = 454 (M+H)^+$)

Ejemplo 126A

- 15 3,5,8-Tricloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina

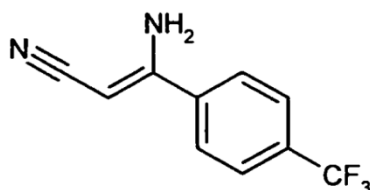


- 20 Se introducen 200 mg (0,4 mmol) de 3,8-dicloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 124A) en cloruro de fosforilo (2 ml), se añaden 300 mg (1,3 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio, y la mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se añade lentamente, con agitación vigorosa a solución saturada de bicarbonato sódico y se añade bicarbonato sódico sólido (aprox. 1,5 g) hasta que se alcanza un pH de 10. La mezcla se agita durante 10 min, se añade acetato de etilo (100 ml) y se agita, y la fase orgánica se separa, se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 150 mg (94% del teórico) del producto.

- 25 CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,45$ minutos ($m/z = 366 (M+H)^+$)

Ejemplo 127A

(2Z)-3-Amino-3-[4-(trifluorometil)fenil]prop-2-enonitrilo



Se introducen 28,1 g (278 mmol) de diisopropilamina en 450 ml de THF a -70 °C en un matraz de tres bocas con

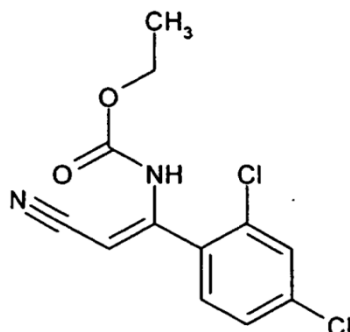
agitador mecánico bajo argón. Se añaden gota a gota 148 ml de solución de N-butil litio (1,6 M en hexano, 237 mmol) a una velocidad tal que la temperatura no supera los -60°C . La mezcla se agita durante 10 min y luego se añade lentamente y gota a gota una solución de 12,9 ml (245 mmol) de acetonitrilo en 100 ml de THF, y la suspensión se agita durante 30 min. A continuación se añade gota a gota una solución de 28 g (164 mmol) de 4-(trifluorometil)benzonitrilo en 100 ml de THF, y la mezcla se agita a -70°C durante 20 min. Se deja que alcance TA lentamente y se agita a TA durante otras 16 h. Se añaden 150 ml de agua, se elimina por destilación la mayor parte del THF y se añaden agua y diclorometano. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico. La eliminación del disolvente da lugar a cristales oscuros que se purifican agitando con éter diisopropílico (40 ml una vez, 20 ml dos veces). Se separan los cristales por filtración, se lava con éter de petróleo y se seca. Se obtienen 27 g (78% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 9): $R_t=2,05$ minutos ($m/z = 213$ ($M+H$) $^{+}$)

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7,79$ (s, 4H), 7,98 (s ancho, 1H), 4,30 (s, 1H).

Ejemplo 128A

[2-Ciano-1-(2,4-diclorofenil)etenil]carbamato de etilo



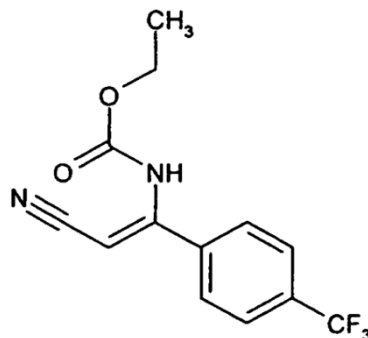
Se disuelven 4,85 g (211 mmol) de sodio en etanol (260 ml), se añaden 30,0 g (141 mmol) de 3-amino-3-(2,4-diclorofenil)acrilonitrilo y 36,59 g (310 mmol) de carbonato de dietilo, y la solución de reacción se agita a reflujo durante 4 h. Se añaden acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y el pH se ajusta hasta pH=5 con ácido clorhídrico concentrado. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 7:1 hasta 1:1); el producto tiene $R_f=0,5$ en ciclohexano/acetato de etilo 1:1. Se obtienen 17,1 g (43% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,87$ minutos ($m/z = 285$ ($M+H$) $^{+}$)

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 10,35$ (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,13 (q, 2H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 129A

{2-Ciano-1-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}carbamato de etilo



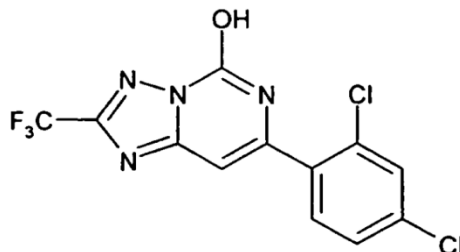
Se disuelven 4,88 g (212 mmol) de sodio en etanol (260 ml), se añaden 30,0 g (141 mmol) de 3-amino-3-(2,4-diclorofenil)acrilonitrilo y 36,75 g (311 mmol) de carbonato de dietilo, y la solución de reacción se agita a reflujo durante 5 h. Se añaden acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y el pH se ajusta hasta pH=5 con ácido clorhídrico 2M. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en un evaporador

rotatorio. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 9:1 hasta 2:1). Se obtienen 13,3 g (33% del teórico) del producto como una mezcla de isómeros E y Z.

CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,92$ minutos ($m/z = 285$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 130A

5 7-(2,4-Diclorofenil)-2-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol



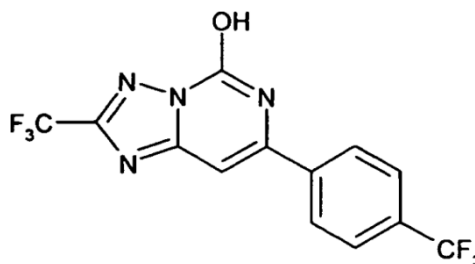
Se disuelven 2,10 g (7,4 mmol) de [2-ciano-1-(2,4-diclorofenil)etenil]carbamato de etilo (Ejemplo 128A) y 0,95 g (7,4 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetohidrazida en NMP (10 ml) bajo argón y se agita en un matraz con un tubo de secado de cloruro de calcio a una temperatura de baño de aceite de 160 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y se añade agua (20 ml). Se añaden acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml), y la fase orgánica se separa, se seca con sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 4:1 hasta 1:1). Se obtienen 0,97 g (38% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,17$ minutos ($m/z = 349$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,82$ (s ancho, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,07 (s, 1H).

15 Ejemplo 131A

2-(Trifluorometil)-7-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol



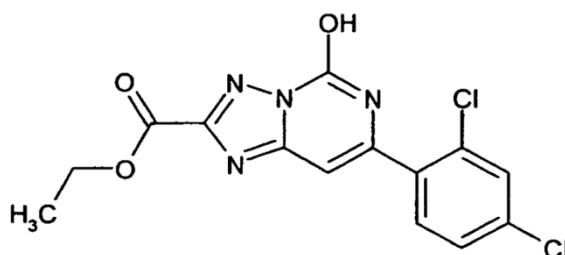
Se disuelven 2,42 g (8,5 mmol) de {2-ciano-1-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}carbamato de etilo (Ejemplo 129A) y 1,09 g (8,5 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetohidrazida en NMP (10 ml) y se agita en un matraz con un tubo de secado de cloruro de calcio a una temperatura de baño de aceite de 160 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y se añaden acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separa, se seca con sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se agita con éter dietílico (25 ml), y el sólido se separa por filtración y se seca. Se obtienen 0,67 g (23% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,29$ minutos ($m/z = 349$ ($M+H$)⁺)

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,81$ (s ancho, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,37 (s, 1H).

Ejemplo 132A

7-(2,4-Diclorofenil)-5-hidroxi-[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo



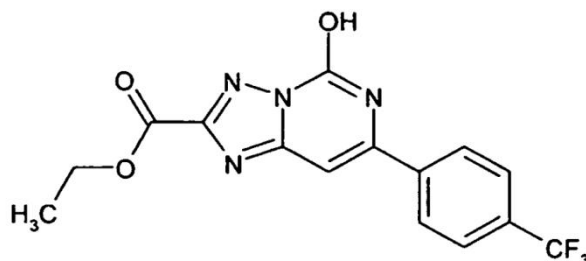
Se disuelven 3,0 g (10,5 mmol) de [2-ciano-1-(2,4-diclorofenil)etenil]carbamato de etilo (Ejemplo 128A) y 1,39 g (10,5 mmol) de hidrazino(oxo)acetato de etilo en NMP (16 ml) y se agita en un matraz con un tubo de secado de cloruro de calcio a una temperatura de baño de aceite de 160 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y se añaden acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separa, se seca con sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1 hasta 1:1, luego con diclorometano/metanol 100:1). El producto bruto se concentra, se mezcla con agua y se agita durante 1 h. El sólido se separa por filtración con succión y se seca; se obtienen 1,31 g (35% del teórico) del producto.

10 CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,00$ minutos ($m/z = 353$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,63$ (s ancho, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,42 (q, 2H), 1,46 (t, 3H).

Ejemplo 133A

5-Hidroxi-7-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo



15

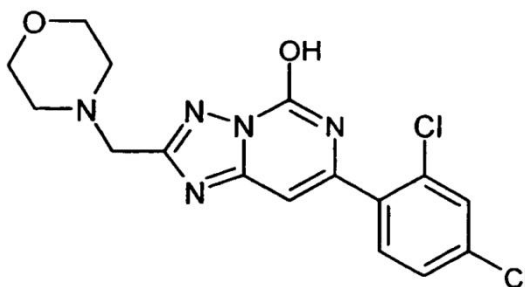
Se disuelven 2,4 g (8,4 mmol) de {2-ciano-1-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}carbamato de etilo (Ejemplo 129A) y 1,24 g (8,4 mmol) de hidrazino(oxo)acetato de etilo en NMP (16 ml) se agita en un matraz con un tubo de secado de cloruro de calcio a una temperatura de baño de aceite de 160 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y se vierte en agua (100 ml), y el precipitado se separa por filtración, se lava con agua y éter dietílico y se seca. Se obtienen 1,90 g (64% del teórico) del producto bruto.

20

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,01$ minutos ($m/z = 353$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 134A

7-(2,4-Diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol



25 Se disuelven 1,33 g (4,7 mmol) de [2-ciano-1-(2,4-diclorofenil)etenil]carbamato de etilo (Ejemplo 128A) y 740 mg (4,7 mmol) de 2-morfolin-4-ilacetohidrazida en NMP (6 ml) y se agita en un matraz con un tubo de secado de cloruro de calcio a una temperatura de baño de aceite de 160 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y se

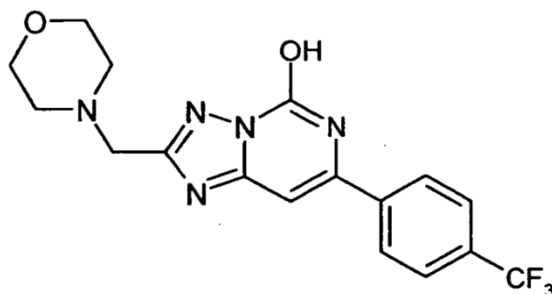
añaden acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separa, se seca con sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil diclorometano/metanol 100:1 hasta 50:1). Se obtienen 1,25 g (70% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=0,68$ minutos ($m/z = 380$ ($M+H$)⁺)

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,37$ (s ancho, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,44 (s ancho, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,40 (s, 2H).

Ejemplo 135A

2-(Morfolin-4-ilmetil)-7-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol



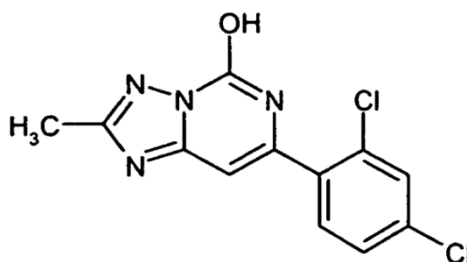
- 10 Se disuelven 2,4 g (8,4 mmol) de {2-ciano-1-[4-(trifluorometil)fenil]etenil}carbamato de etilo (Ejemplo 129A) y 1,34 g (8,4 mmol) de 2-morfolin-4-ilacetohidrazida en NMP (12 ml) y se agita en un matraz con un tubo de secado de cloruro de calcio a una temperatura de baño de aceite de 190 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y se añaden acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato sódico, se separa, se seca con sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1 hasta 1:1, luego con diclorometano/metanol 100:1). Se obtienen 850 mg (26% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=0,74$ minutos ($m/z = 380$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,36$ (s ancho, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,29 (s, 2H).

20 Ejemplo 136A

7-(2,4-Diclorofenil)-2-metil[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol



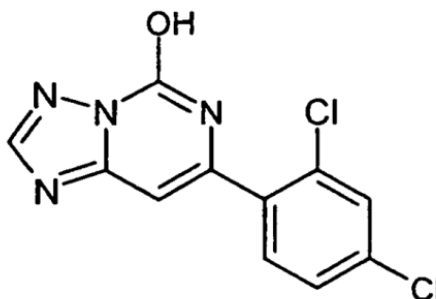
- 25 De forma análoga al Ejemplo 11A, se obtienen 686 mg (60% del teórico) del producto a partir de 1000 mg (3,5 mmol) de [(Z)-2-ciano-1-(2,4-diclorofenil)etenil]carbamato de etilo (Ejemplo 129A) por reacción con 289 mg (3,5 mmol) de acetohidrazida.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,75$ minutos ($m/z = 295$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,35$ (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 5,57-7,66 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 137A

7-(2,4-Diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol



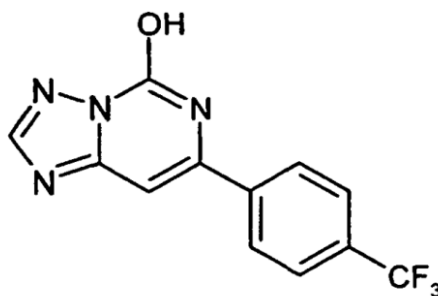
Se disuelven 500 mg (1,75 mmol) de [2-ciano-1-(2,4-diclorofenil)etenil]carbamato de etilo (Ejemplo 128A) y 182 mg (1,75 mmol) de ácido hidrazino(oxo)acético en NMP (2 ml) bajo argón y se agita en un matraz con un tubo de secado de cloruro de calcio a una temperatura de baño de aceite de 160 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA, se mezcla con agua (20 ml) y se agita durante 20 min. Se añaden acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml) y la fase orgánica se separa, se seca con sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se agita con éter dietílico/diclorometano, y el sólido se separa por filtración y se seca. Se obtienen 150 mg (31% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=0,85$ minutos ($m/z = 281$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,45$ (s ancho, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 6,92 (s, 1H).

Ejemplo 138A

7-(4-Trifluorometilfenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol

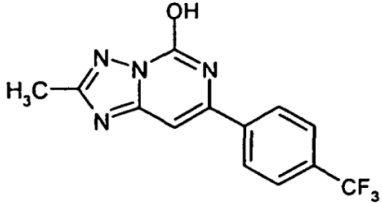
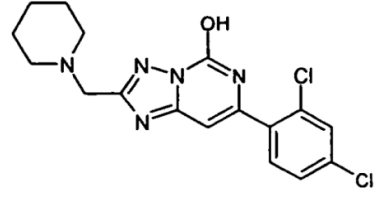
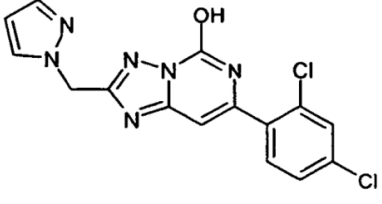
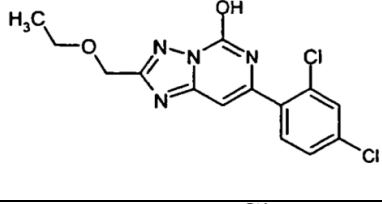
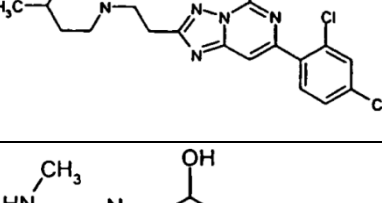
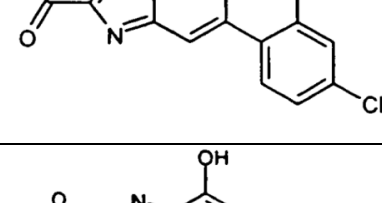
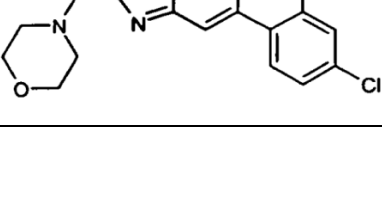


Se disuelven 2,00 g (7,0 mmol) de [2-ciano-1-(4-trifluorometilfenil)etenil]carbamato de etilo (Ejemplo 129A) y 0,73 g (7,0 mmol) de ácido hidrazino(oxo)acético en NMP (7 ml) bajo argón y se agita en un matraz con un tubo de secado de cloruro de calcio a una temperatura de baño de aceite de 160 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA, se mezcla con agua (20 ml) y se agita durante 20 min. Se añaden acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml), y la fase orgánica se separa, se seca con sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se suspende en agua en un baño de ultrasonidos durante 10 min y luego se agita durante 30 min. El sólido se separa por filtración y se seca. Se obtienen 0,97 g (38% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,73$ minutos ($m/z = 281$ ($M+H$)⁺)

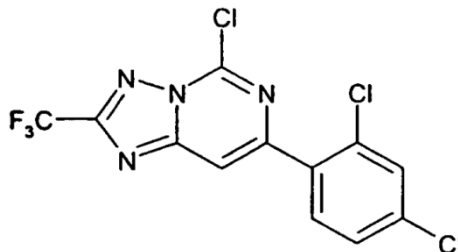
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,44$ (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 7,26 (s, 1H).

Los siguientes productos se obtienen de forma análoga a los procedimientos descritos para los ejemplos anteriores:

Ej.	Estructura	CL/EM: tiempo de retención [min] (procedimiento)	Caracterización	Rendimiento [del teórico]
139A		0,90 (procedimiento 8)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,31 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 2,45 (s, 3H).	18%
140A		0,91 (procedimiento 6)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,28 (s, ancho, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,50 (m, 4H), 1,37 (m, 2H).	96%
141A		0,93 (procedimiento 8)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,44 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,57 (s, 2H).	84%
142A		2,58 (procedimiento 3)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,40 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,57 (q, 2H), 1,15 (s, 3H).	—
143A		0,81 (procedimiento 8)	m/z = 406 ($M + H$) $^+$	31%
144A		0,84 (procedimiento 8)	m/z = 338 ($M + H$) $^+$	39%
145A		0,88 (procedimiento 8)	m/z = 394 ($M + H$) $^+$	62%

Ejemplo 146A

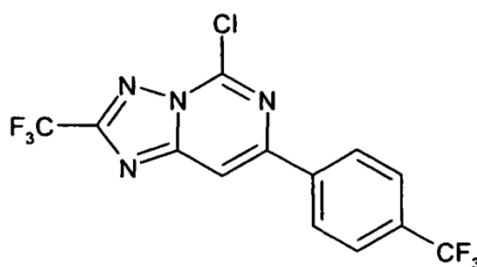
5-Cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



- 5 Se introducen 950 mg (2,7 mmol) de 7-(2,4-diclorofenil)-2-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 130A) en cloruro de fosforilo (10 ml), se añaden 1,86 g (8,2 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio, y la mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vierte lentamente, con agitación vigorosa, en solución saturada de bicarbonato sódico y hielo, y se añade bicarbonato sódico sólido (aprox. 5 g) hasta que se alcanza un pH de 8. El sólido se separa por filtración con succión. El recipiente de reacción se lava con diclorometano y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se combina con el sólido filtrado. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtienen 784 mg (78% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,50$ minutos ($m/z = 367 (M+H)^+$)**Ejemplo 147A**

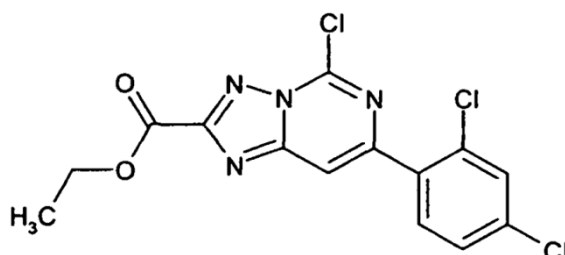
- 15 5-Cloro-2-(trifluorometil)-7-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



- 20 Se introducen 650 mg (1,9 mmol) de 2-(trifluorometil)-7-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 131A) en cloruro de fosforilo (10 ml), se añaden 1,28 g (5,6 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio y la mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vierte lentamente, con agitación vigorosa, en solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y hielo y se añade bicarbonato sódico sólido (aprox. 1 g) hasta que se alcanza un pH de 8. El sólido se separa por filtración con succión. Se obtienen 635 mg (93% del teórico) del producto bruto.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,48$ minutos ($m/z = 367 (M+H)^+$)RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,90$ (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 7,97 (d, 2H).**Ejemplo 148A**

5-Cloro-7-(2,4-diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo



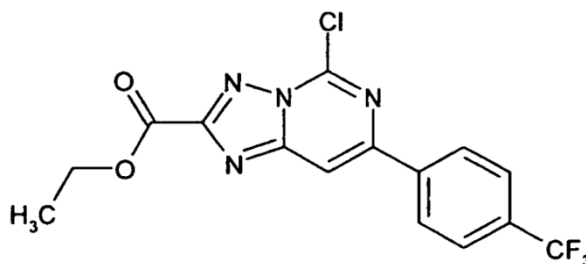
Se introducen 1311 mg (3,7 mmol) de 7-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 132A) en cloruro de fosforilo (15 ml), se añaden 2,54 g (11,1 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio, y la mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vierte lentamente, mientras se agita vigorosamente, en solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml) y hielo, y se añade bicarbonato sódico sólido (aprox. 10 g) hasta que se alcanza un pH de 8. El sólido se separa por filtración con succión. Se obtienen 635 mg (93% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,60$ minutos ($m/z = 371$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,40$ (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 4,47 (q, 2H), 1,40 (t, 3H).

10 Ejemplo 149A

5-Cloro-7-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo



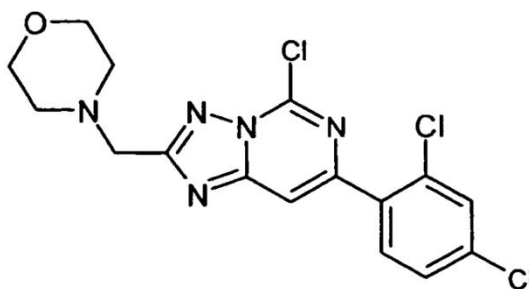
Se introducen 2300 mg (6,5 mmol) de 5-hidroxi-7-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo-[1,5-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 133A) en cloruro de fosforilo (30 ml), se añaden 5,95 g (26,1 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio y la mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se vierte lentamente, mientras se agita vigorosamente, en solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y hielo, y se añade bicarbonato sódico sólido (aprox. 20 g) hasta que se alcanza un pH de 8. El sólido se separa por filtración con succión y se lava con agua y éter dietílico y se seca. Se obtienen 2300 mg (92% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,34$ minutos ($m/z = 371$ ($M+H$)⁺)

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,80$ (s, 1H), 8,45 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 4,47 (q, 2H), 1,39 (t, 3H).

Ejemplo 150A

5-Cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

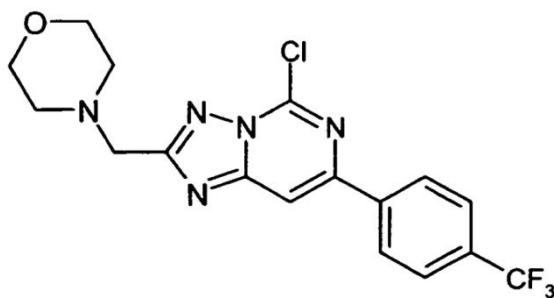


25 Se introducen 1250 mg (3,3 mmol) de 7-(2,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo-[1,5-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 134A) en cloruro de fosforilo (20 ml), se añaden 2,25 g (9,9 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio y la mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vierte lentamente, mientras se agita vigorosamente, en solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml) y hielo, y se añade bicarbonato sódico sólido (aprox. 10 g) hasta que se alcanza un pH de 8. El sólido se separa por filtración con succión y se seca. Se obtienen 508 mg (39% del teórico) del producto.

30 CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,01$ minutos ($m/z = 398$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 151A

5-Cloro-2-(morfolin-4-ilmetil)-7-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

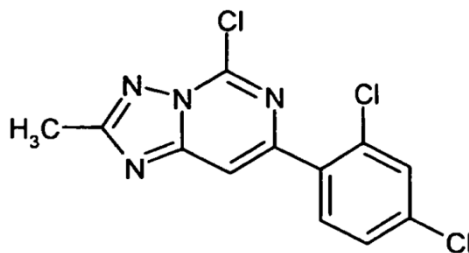


Se introducen 850 mg (2,2 mmol) de 2-(morfolin-4-ilmetil)-7-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 135A) en cloruro de fosforilo (20 ml), se añaden 1,98 g (8,7 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio y la mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vierte lentamente, mientras se agita vigorosamente, en hielo-agua, y se añade bicarbonato sódico sólido hasta que se alcanza un pH de 8. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (150 ml) y la fase orgánica se separa, se seca (sulfato de magnesio) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil diclorometano/etanol 100:1 hasta 20:1). Se obtienen 650 mg (75% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,04$ minutos ($m/z = 398$ ($M+H$)⁺)

10 Ejemplo 152A

5-Cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-metil[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



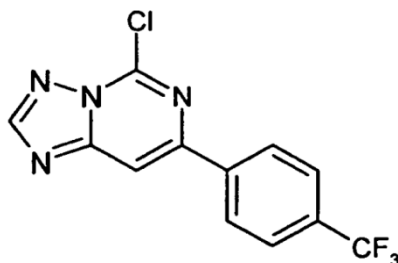
De forma análoga al Ejemplo 53A, se obtienen 676 mg (49% del teórico) del producto a partir de 685 mg (2,31 mmol) de 7-(2,4-diclorofenil)-2-metil[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 136A) por reacción en 6 ml de cloruro de fosforilo y 1,59 g (6,96 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,44$ minutos ($m/z = 313$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,14$ (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo 153A

5-Cloro-7-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



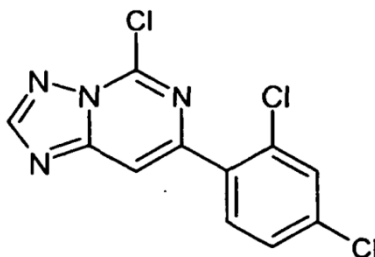
Se introducen 1320 mg (4,7 mmol) de 7-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 138A) en cloruro de fosforilo (20 ml), se añaden 3,20 g (14 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio y la mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vierte lentamente, mientras se agita vigorosamente, en solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml) y hielo, y se añade bicarbonato sódico sólido (aprox. 10 g) hasta que se alcanza un pH de 8. El sólido se separa por filtración con succión. Se obtienen 1300 mg (92% del teórico) del producto bruto.

CLEM (procedimiento 6): $R_t=2,00$ minutos ($m/z = 299$ ($M+H$)⁺)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,81 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,45 (d, 2H), 7,94 (d, 2H).

Ejemplo 154A

5-Cloro-7-[2,4-diclorofenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina



- 5 Se introducen 2,07 g (7,4 mmol) de 7-[2,4-diclorofenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-ol (Ejemplo 137A) en cloruro de fosforilo (20 ml), se añaden 5,0 g (22 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio, y la mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra y se vierte cuidadosamente en hielo, mientras se agita vigorosamente, y la mezcla se agita durante 10 min. El sólido se separa por filtración con succión. Se obtienen 1100 mg (50% del teórico) del producto.

- 10 CLEM (procedimiento 3): R_t =2,39 minutos (m/z = 299 ($M+H$) $^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,84 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H).

Los siguientes productos se obtienen de forma análoga a los procedimientos descritos para los ejemplos anteriores:

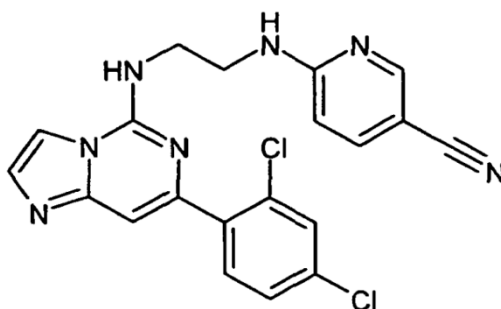
Ej.	Estructura	CL/EM: tiempo de retención [min] (procedimiento)	Caracterización	Rendimiento [del teórico]
155A		1,28 (procedimiento 8)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,59 (s, 1H), 8,43 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 2,59 (s, 3H).	82%
156A		1,51 (procedimiento 3)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10,54 (s ancho, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 4,74 (s ancho, 2H), 3,04 (m ancho, 2H), 3,07 (m ancho, 2H), 1,78 (m ancho, 6H).	6%
157A		2,45 (procedimiento 3)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,22 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,32 (t, 1H), 5,73 (s, 2H).	73%

(continuación)

Ej.	Estructura	CL/EM: tiempo de retención [min] (procedimiento)	Caracterización	Rendimiento [del teórico]
158A		2,58 (procedimiento 3)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,62 (q, 2H), 1,17 (s, 3H).	-
159A		1,04 (procedimiento 8)	m/z = 424 (M + H) $^+$	58%
160A		2,09 (procedimiento 9)	m/z = 356 (M + H) $^+$	95%
161A		2,19 (procedimiento 9)	m/z = 412 (M + H) $^+$	94%

Ejemplos de realizaciones**Ejemplo 1**

6-[(2-[(7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino)etil)amino]nicotinonitrilo



5

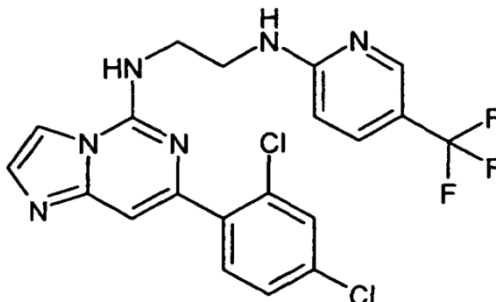
Se introducen 50 mg (0,155 mmol) de la amina (Ejemplo 8A) en 2 ml de isopropanol, se añaden 32,3 mg (0,233 mmol) de 6-cloronicotinonitrilo y 30,09 mg (0,233 mmol) de DIPEA y la mezcla se calienta en un microondas a 150 °C durante 1 h. La purificación por HPLC preparativa da 47 mg (71% del teórico) del producto.

CLEM (procedimiento 5): R_t =2,34 minutos (m/z = 424 (M+H) $^+$)

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,36 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (s ancho, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,69 (t, 2H), 3,66 (t ancho, 2H).

Ejemplo 2

N-[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]-N'-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etano-1,2-diamina



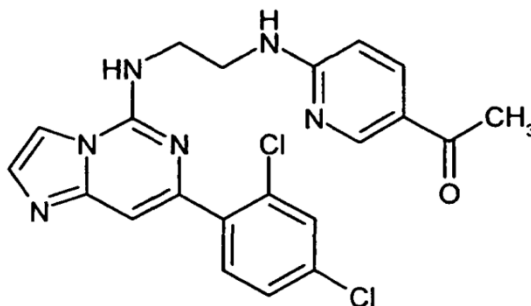
Se introducen 50 mg (0,155 mmol) de la amina (Ejemplo 8A) en 3 ml de DMSO seco, se añaden 51,2 mg (0,31 mmol) de 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina y 31,1 mg (0,31 mmol) de bicarbonato potásico y la mezcla se calienta a 130 °C bajo argón durante 16 h. La purificación por HPLC preparativa da 22 mg (30% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,06$ minutos ($m/z = 468$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,27$ (s, 1H), 8,07 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,54 (m ancho, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,64 (t, 2H).

Ejemplo 3

1-{6-[(2-{[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}etil)amino]piridin-3-il}etanona



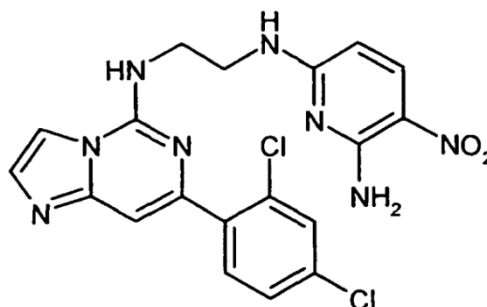
Se introducen 50 mg (0,155 mmol) de la amina (Ejemplo 8A) en 3 ml de N-metilpirrolidina seca, se añaden 48,3 mg (0,31 mmol) de 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona y 40,1 mg (0,31 mmol) de DIPEA y la mezcla se calienta en un microondas a 130 °C durante 1,5 h. La purificación por HPLC preparativa da 11 mg (15% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 5): $R_t=1,82$ minutos ($m/z = 439$ ($M-H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,76$ (s ancho, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,78 (dt, 2H), 3,69 (dt, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 4

N⁶-(2-{[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



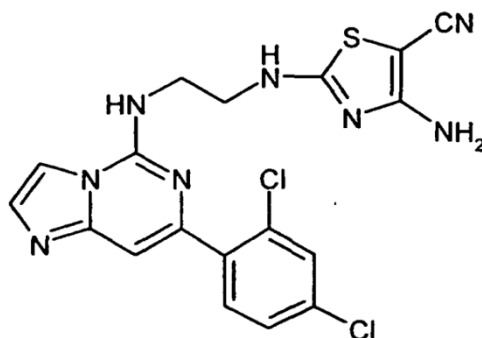
De forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, se obtienen 30,1 mg (53% del teórico) del producto como un sólido a partir de 40 mg (0,124 mmol) de la amina (Ejemplo 8A) y 43,1 mg (0,25 mmol) de 2-amino-6-cloro-3-nitropiridina después de purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,68$ minutos ($m/z = 459$ ($M+H$)⁺)

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,10$ (t, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,88 (d, 1H), 3,73 (dt, 2H), 3,69 (dt, 2H).

Ejemplo 5

4-Amino-2-[(2-[(7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino)etil]amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo



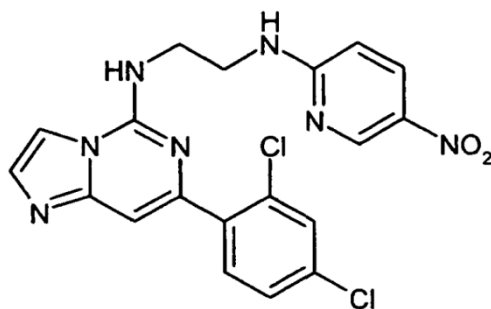
- 10 Se introducen 214,27 mg (0,72 mmol) de cloropirimidina (Ejemplo 6A) en 28 ml de DMSO seco, se añaden 320 mg (1,08 mmol) de trifluoracetato de 4-amino-2-[(2-aminoetil)amino]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (Ejemplo 20A) y 742 mg (5,74 mmol) de DIPEA y la mezcla se calienta a 120 °C bajo argón durante 16 h. Se añade agua y la mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico 1N y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se elimina el disolvente de las fases orgánicas reunidas y el residuo se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 48,4 mg (14% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,18$ minutos ($m/z = 445$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,53$ (t, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,70 (dt, 2H), 3,56 (dt, 2H).

Ejemplo 6

- 20 N-[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]-N'-(5-nitropiridin-2-il)etano-1,2-diamina



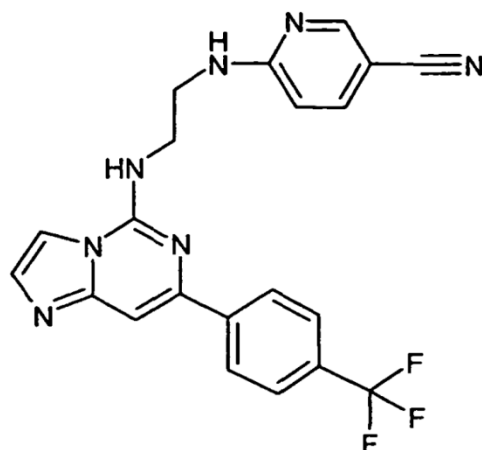
De forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 7A, el producto se obtiene como un sólido haciendo reaccionar 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) con N-(5-nitropiridin-2-il)etano-1,2-diamina.

- 25 CLEM (procedimiento 5): $R_t=2,48$ minutos ($m/z = 444$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,85$ (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,73 (m, 4H).

Ejemplo 7

6-[(2-[(7-[4-(Trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino)etil]amino)-nicotinonitrilo



Se introducen 50 mg (0,123 mmol) de 6-((2-((7-cloroimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino)etil)amino)-nicotinonitrilo (Ejemplo 16A), 23,3 mg (0,123 mmol) de ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico y 14,18 mg (0,012 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en una mezcla de 2,5 ml de dioxano y 0,83 ml de solución acuosa saturada de carbonato sódico bajo argón. La mezcla se desgasifica con argón y luego se calienta en un microondas a 150 °C durante 30 min. Tras enfriamiento se filtra a través de un cartucho Extrelut®. La purificación por HPLC preparativa da 43 mg (83% del teórico) del producto como un sólido.

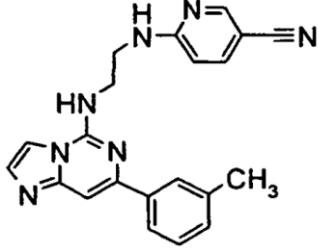
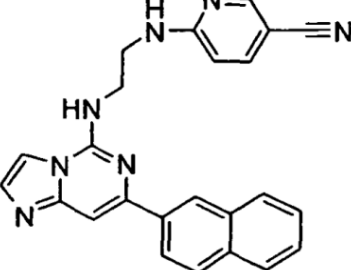
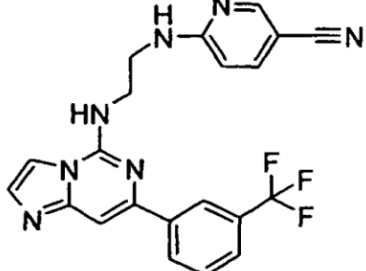
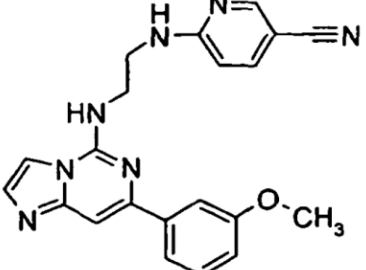
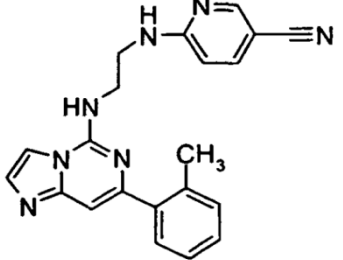
CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,79$ minutos ($m/z = 424 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,85$ (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 3,89 (dd, 2H), 3,71 (dd, 2H).

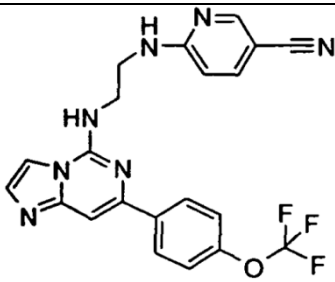
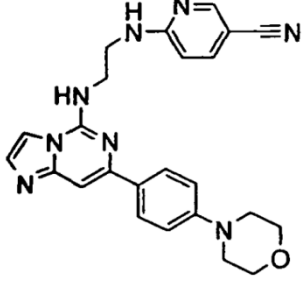
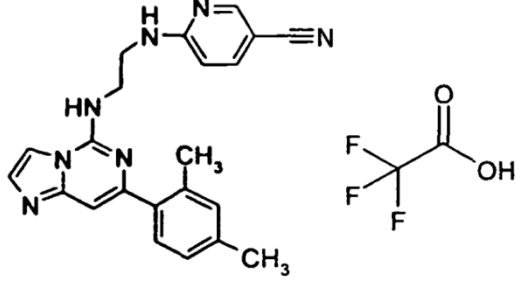
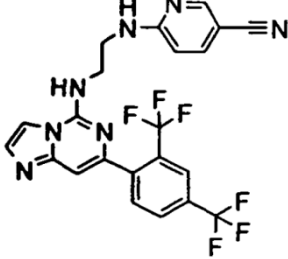
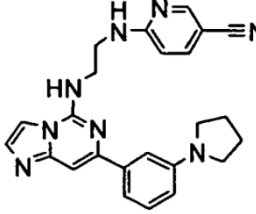
Los siguientes productos se obtienen mediante acoplamiento catalizado por paladio con los ácidos borónicos correspondientes de forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7:

Ejemplo	Estructura	Caracterización
8		CL/EM (procedimiento): $R_t = 2,89$ min EM (IEPpos): $m/z = 412 (M + H)^+$.
9		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,60$ min EM (IEPpos): $m/z = 400 (M + H)^+$.

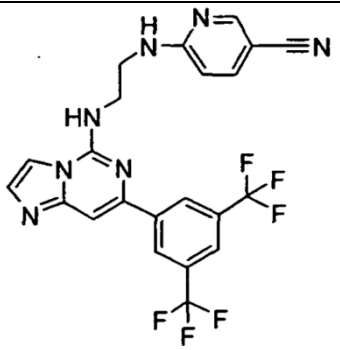
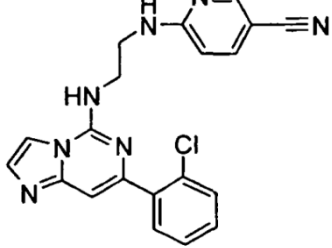
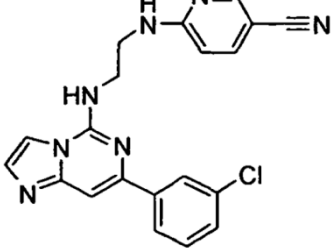
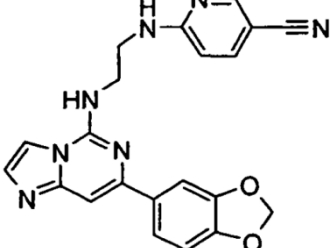
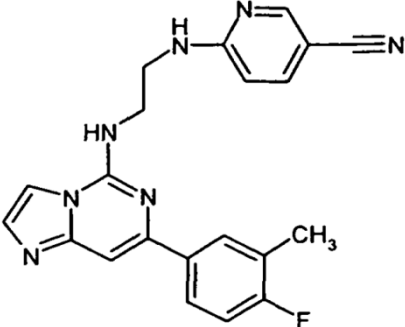
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
10		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,59$ min EM (IEPpos): $m/z = 370$ (M + H) ⁺ .
11		CL/EM (procedimiento 5): $R_t = 2,28$ min EM (IEPpos): $m/z = 406$ (M + H) ⁺ .
12		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,74$ min EM (IEPpos): $m/z = 424$ (M + H) ⁺ .
13		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,51$ min EM (IEPpos): $m/z = 386$ (M + H) ⁺ .
14		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,53$ min EM (IEPpos): $m/z = 370$ (M + H) ⁺ .

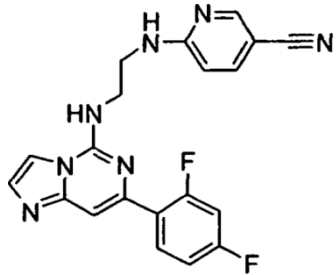
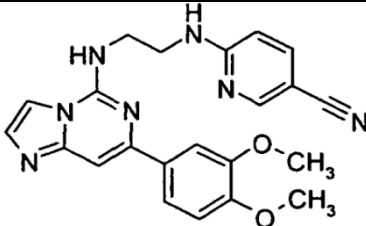
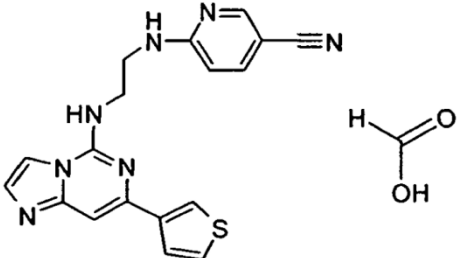
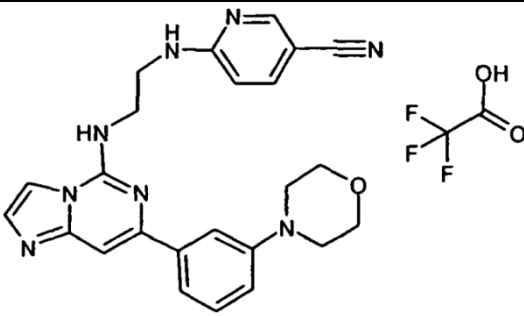
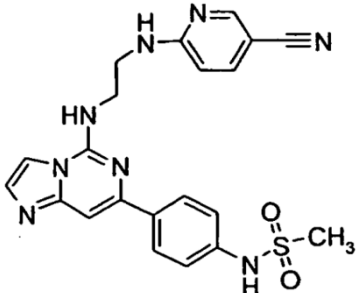
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
15		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,80$ min EM (IEPpos): $m/z = 440$ (M + H)+.
16		CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 2,64$ min EM (IEPpos): $m/z = 441$ (M + H)+.
17		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,61$ min EM (IEPpos): $m/z = 384$ (M + H)+.
18		CL/EM (procedimiento 7): $R_t = 2,90$ min EM (IEPpos): $m/z = 492$ (M + H)+.
19		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,74$ min EM (IEPpos): $m/z = 425$ (M + H)+.

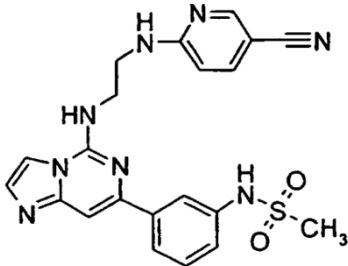
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
20		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,07$ min EM (IEPpos): $m/z = 492$ (M + H) ⁺ .
21		CL/EM (procedimiento 5): $R_t = 1,94$ min EM (IEPpos): $m/z = 390$ (M + H) ⁺ .
22		CL/EM (procedimiento 5): $R_t = 2,13$ min EM (IEPpos): $m/z = 390$ (M + H) ⁺ .
23		CL/EM (procedimiento 7): $R_t = 2,09$ min EM (IEPpos): $m/z = 400$ (M + H) ⁺ .
24		CL/EM (procedimiento 5): $R_t = 2,16$ min EM (IEPpos): $m/z = 388$ (M + H) ⁺ .

(continuación)

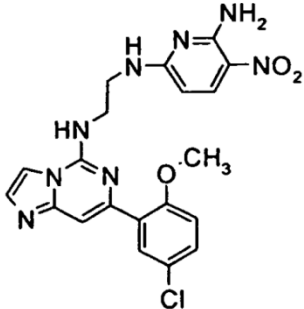
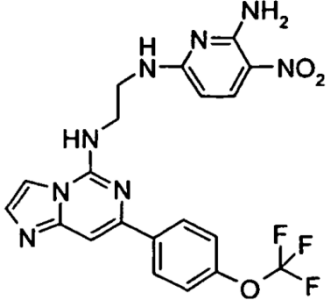
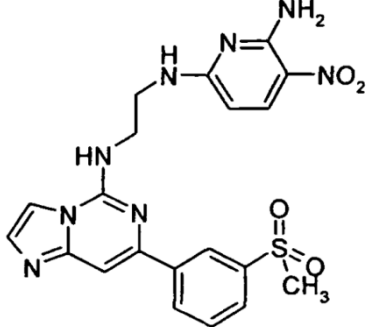
Ejemplo	Estructura	Caracterización
25		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,1$ min EM (IEPpos): $m/z = 392$ (M + H) ⁺ .
26		CL/EM (procedimiento 7): $R_t = 1,94$ min EM (IEPpos): $m/z = 416$ (M + H) ⁺ .
27		CL/EM (procedimiento 5): $R_t = 1,83$ min EM (IEPpos): $m/z = 362$ (M + H) ⁺ .
28		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,01$ min EM (IEPpos): $m/z = 441$ (M + H) ⁺ .
29		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 0,87$ min EM (IEPpos): $m/z = 449$ (M + H) ⁺ .

(continuación)

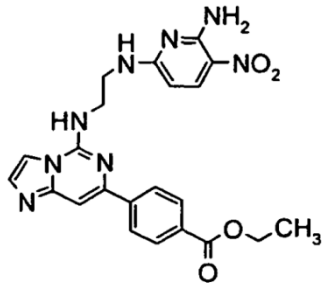
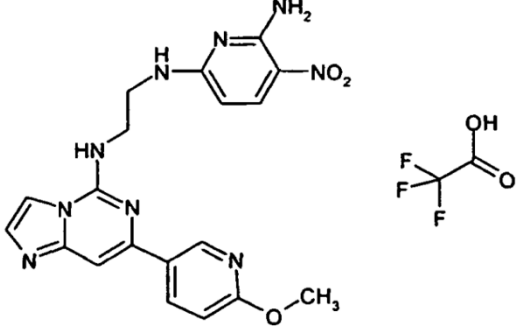
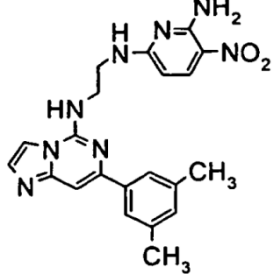
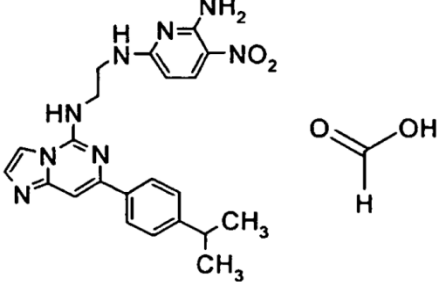
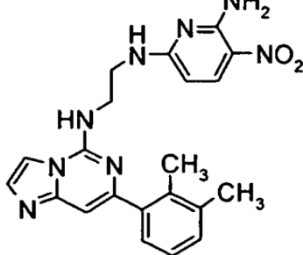
Ejemplo	Estructura	Caracterización
30		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,09$ min EM (IEPpos): $m/z = 449$ (M + H) ⁺ .

Los siguientes productos se obtienen mediante acoplamiento catalizado con paladio con los ácidos borónicos correspondientes de forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7 partiendo de N⁶-{2-[(7-cloroimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino]etil}-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 17A):

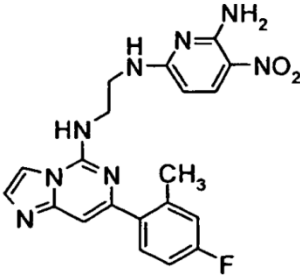
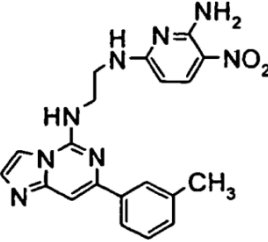
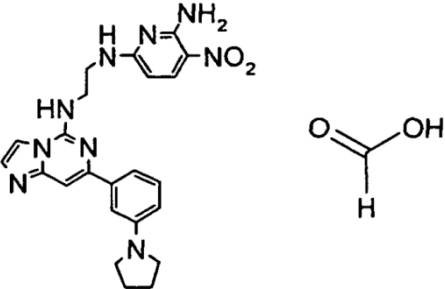
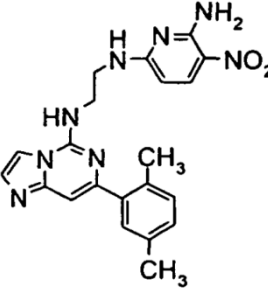
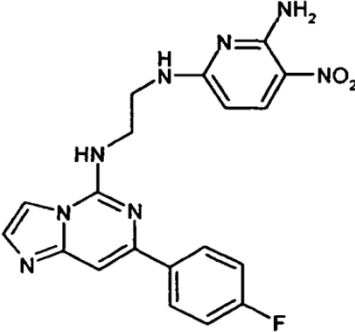
5

Ejemplo	Estructura	Caracterización
31		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,30$ min EM (IEPpos): $m/z = 455$ (M + H) ⁺ .
32		CL/EM (procedimiento 4): $R_t = 3,07$ min EM (IEPpos): $m/z = 475$ (M + H) ⁺ .
33		CL/EM (procedimiento 7): $R_t = 1,65$ min EM (IEPpos): $m/z = 469$ (M + H) ⁺ .

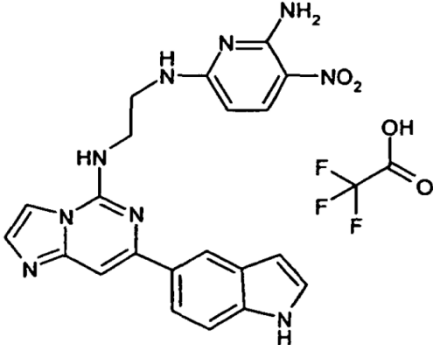
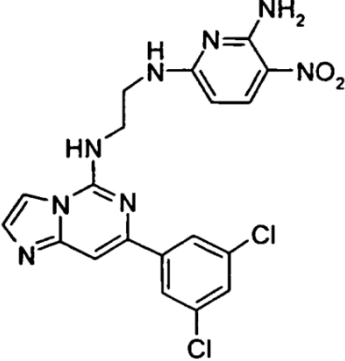
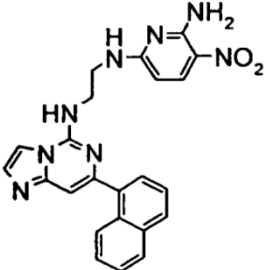
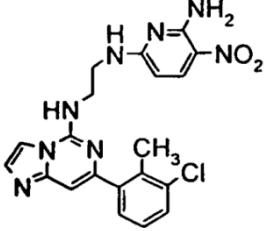
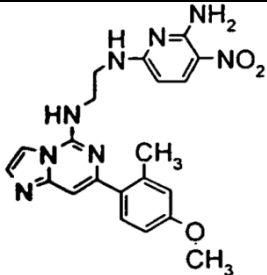
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
34		CL/EM (procedimiento 7): $R_t = 2,34$ min EM (IEPpos): $m/z = 463$ (M + H) ⁺ .
35		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 0,91$ min EM (IEPpos): $m/z = 422$ (M + H) ⁺ .
36		CL/EM (procedimiento 7): $R_t = 2,49$ min EM (IEPpos): $m/z = 419$ (M + H) ⁺ .
37		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,74$ min EM (IEPpos): $m/z = 433$ (M + H) ⁺ .
38		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,29$ min EM (IEPpos): $m/z = 419$ (M + H) ⁺ .

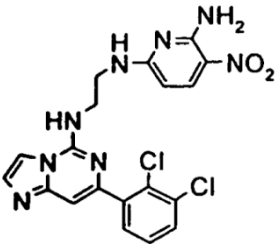
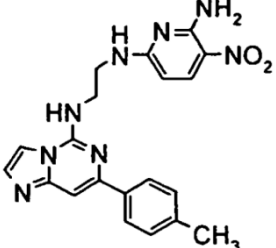
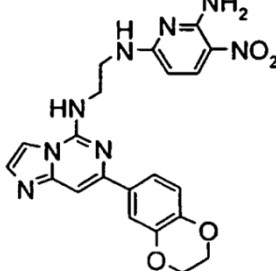
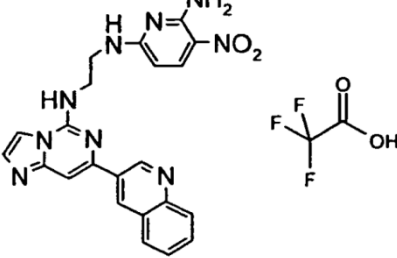
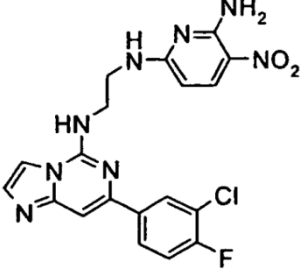
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
39		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,54$ min EM (IEPpos): $m/z = 423$ (M + H)+.
40		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,55$ min EM (IEPpos): $m/z = 405$ (M + H)+.
41		CL/EM (procedimiento 5): $R_t = 2,31$ min EM (IEPpos): $m/z = 460$ (M + H)+.
42		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,58$ min EM (IEPpos): $m/z = 419$ (M + H)+.
43		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,50$ min EM (IEPpos): $m/z = 409$ (M + H)+.

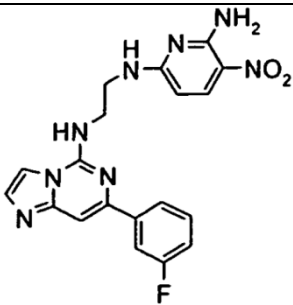
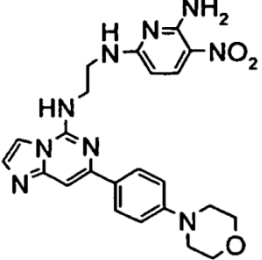
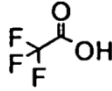
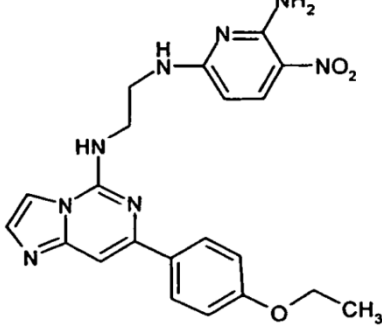
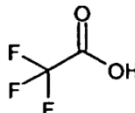
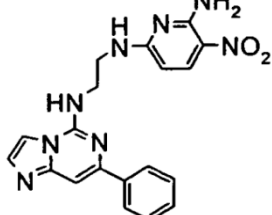
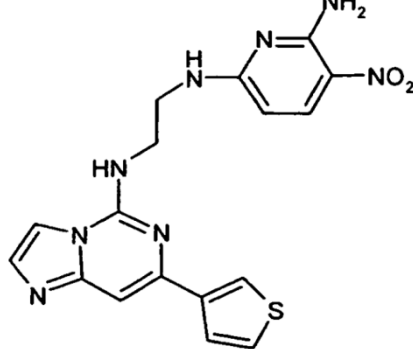
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
44		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,70$ min EM (IEPpos): $m/z = 530$ (M + H) ⁺ .
45		CL/EM (procedimiento 7): $R_t = 2,68$ min EM (IEPpos): $m/z = 459$ (M + H) ⁺ .
46		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,60$ min EM (IEPpos): $m/z = 441$ (M + H) ⁺ .
47		CL/EM (procedimiento 7): $R_t = 3,08$ min EM (IEPpos): $m/z = 439$ (M + H) ⁺ .
48		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,45$ min EM (IEPpos): $m/z = 435$ (M + H) ⁺ .

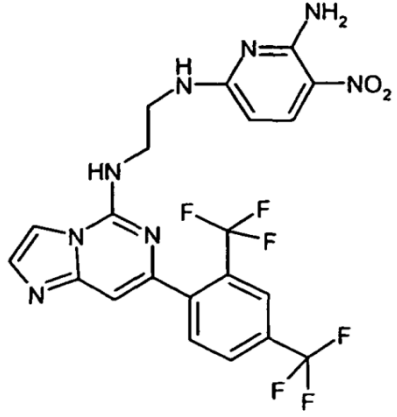
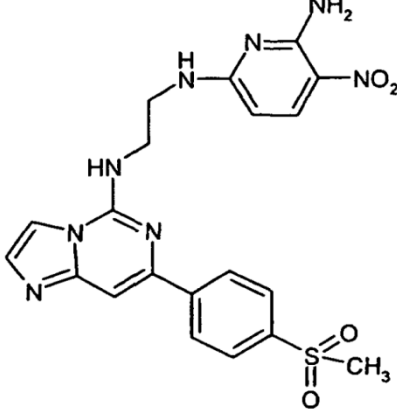
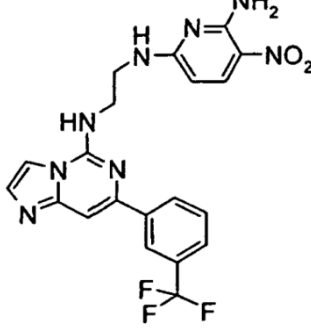
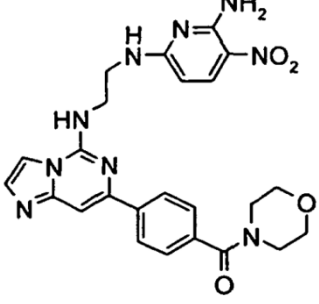
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
49		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,66$ min EM (IEPpos): $m/z = 459$ (M + H) ⁺ .
50		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,59$ min EM (IEPpos): $m/z = 405$ (M + H) ⁺ .
51		CL/EM (procedimiento 7): $R_t = 2,01$ min EM (IEPpos): $m/z = 449$ (M + H) ⁺ .
52		CL/EM (procedimiento 5): $R_t = 2,90$ min EM (IEPpos): $m/z = 441$ (M + H) ⁺ .
53		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,65$ min EM (IEPpos): $m/z = 443$ (M + H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
54		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,51$ min EM (IEPpos): $m/z = 409$ (M + H) ⁺ .
55	 	CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,01$ min EM (IEPpos): $m/z = 476$ (M + H) ⁺ .
56	 	CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,12$ min EM (IEPpos): $m/z = 435$ (M + H) ⁺ .
57		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,45$ min EM (IEPpos): $m/z = 391$ (M + H) ⁺ .
58		CL/EM (procedimiento 5): $R_t = 2,94$ min EM (IEPpos): $m/z = 397$ (M + H) ⁺ .

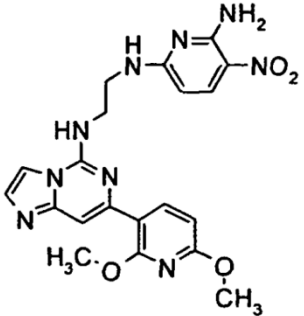
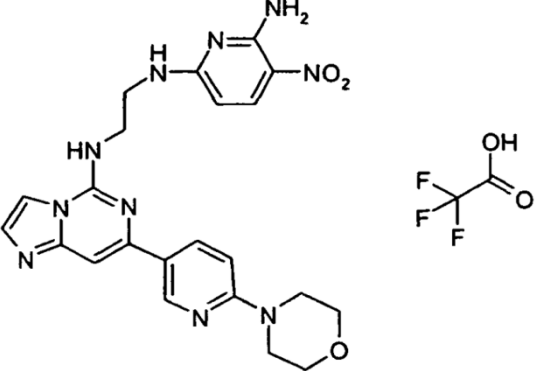
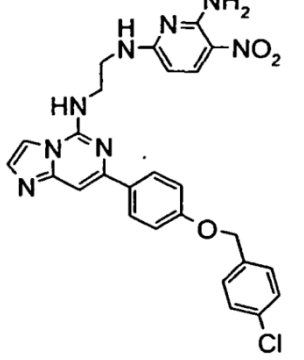
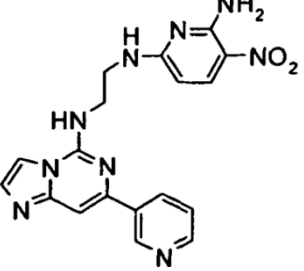
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
59		CL/EM (procedimiento 5): $R_t = 2,71$ min EM (IEPpos): $m/z = 527$ (M + H) ⁺ .
60		CL/EM (procedimiento 5): $R_t = 1,42$ min EM (IEPpos): $m/z = 469$ (M + H) ⁺ .
61		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,70$ min EM (IEPpos): $m/z = 459$ (M + H) ⁺ .
62		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,02$ min EM (IEPpos): $m/z = 504$ (M + H) ⁺ .

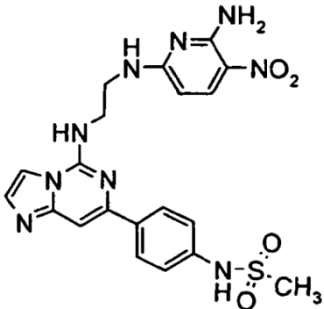
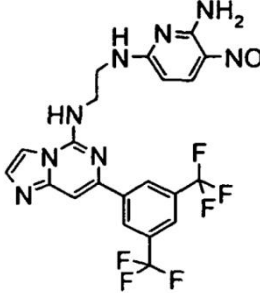
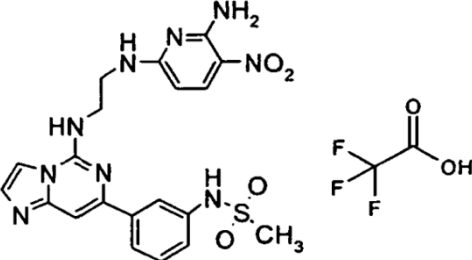
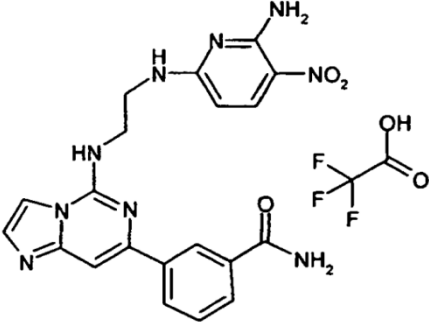
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
63		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,45$ min EM (IEPpos): $m/z = 437$ (M + H) ⁺ .
64		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,37$ min EM (IEPpos): $m/z = 451$ (M + H) ⁺ .
65		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,43$ min EM (IEPpos): $m/z = 447$ (M + H) ⁺ .
66		CL/EM (procedimiento 5): $R_t = 2,35$ min EM (IEPpos): $m/z = 459$ (M + H) ⁺ .
67		CL/EM (procedimiento): $R_t = 2,08$ min EM (IEPpos): $m/z = 474$ (M + H) ⁺ .

(continuación)

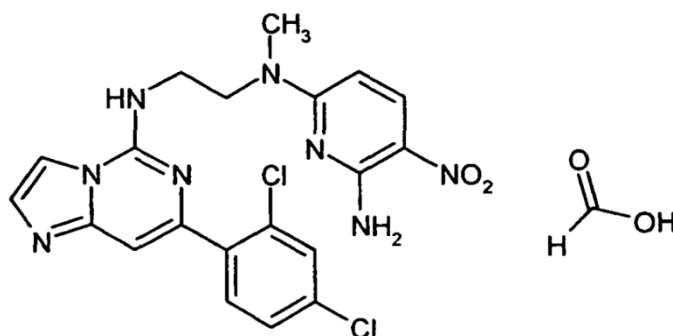
Ejemplo	Estructura	Caracterización
68		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,31$ min EM (IEPpos): $m/z = 452$ (M + H) ⁺ .
69		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 0,79$ min EM (IEPpos): $m/z = 477$ (M + H) ⁺ .
70		CL/EM (procedimiento 5): $R_t = 2,91$ min EM (IEPpos): $m/z = 531$ (M + H) ⁺ .
71		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 0,63$ min EM (IEPpos): $m/z = 392$ (M + H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
72		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 0,84$ min EM (IEPpos): $m/z = 484$ (M + H) ⁺ .
73		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,03$ min EM (IEPpos): $m/z = 527$ (M + H) ⁺ .
74		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 0,86$ min EM (IEPpos): $m/z = 484$ (M + H) ⁺ .
75		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 0,71$ min EM (IEPpos): $m/z = 434$ (M + H) ⁺ .

Ejemplo 76

Formiato de N⁶-(2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil)-N⁶-metil-3-nitropiridin-2,6-diamina



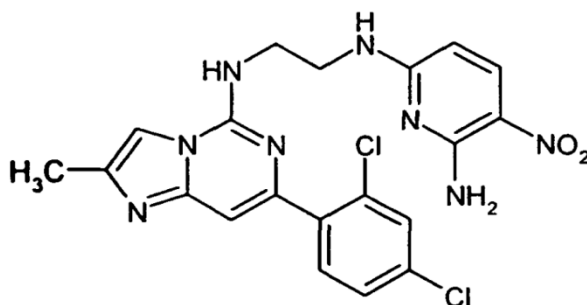
De forma análoga al procedimiento para la preparación del Ejemplo 5, el producto se obtiene haciendo reaccionar 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) con formiato de N⁶-(2-aminoetil)-N⁶-metil-3-nitropiridin-2,6-diamina (preparación análoga al Ejemplo 14A).

CLEM (procedimiento 7): R_t=2,67 minutos (m/z = 473 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,74 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,37 (s ancho, 1H), 6,10 (s ancho, 1H), 3,73 (s ancho, 2H), 3,14 (s ancho, 2H), 2,54 (s, 3H).

Ejemplo 77

N⁶-(2-[[7-(2,4-Diclorofenil)-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



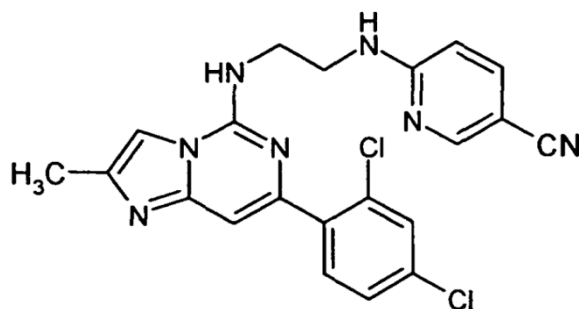
De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7, se obtienen 9,3 mg (13% del teórico) del producto partiendo de 60 mg (0,15 mmol) de N⁶-(2-[[7-cloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 23A) por acoplamiento con 29,3 mg (0,15 mmol) de ácido (2,4-diclorofenil)borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 7): R_t=2,67 minutos (m/z = 473 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,05 (s ancho, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,90 (d, 1H), 3,71 (s ancho, 4H), 3,67 (s ancho, 4H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 78

6-[(2-[[7-(2,4-Diclorofenil)-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil)amino]-nicotinonitrilo



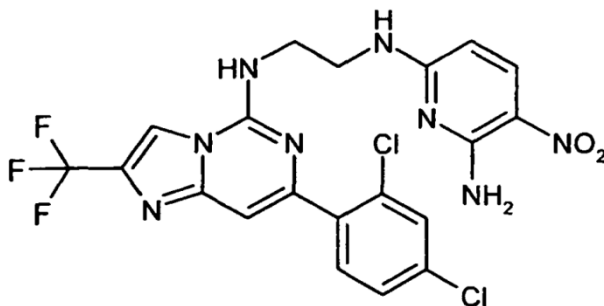
De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7, se obtienen 11,9 mg (7% del teórico) del producto partiendo de 120 mg (0,36 mmol) de 6-([2-[(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino]etil]amino)nicotinonitrilo (Ejemplo 30A) por acoplamiento con 68,4 mg (0,36 mmol) de ácido (2,4-diclorofenil)borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,76$ minutos ($m/z = 438$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,67$ (s ancho, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,70 (s ancho, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,57 (dt, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,74 (dd, 2H), 3,65 (dd, 2H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 79

N⁶-(2-[(7-(2,4-Diclorofenil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-1]amino)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina



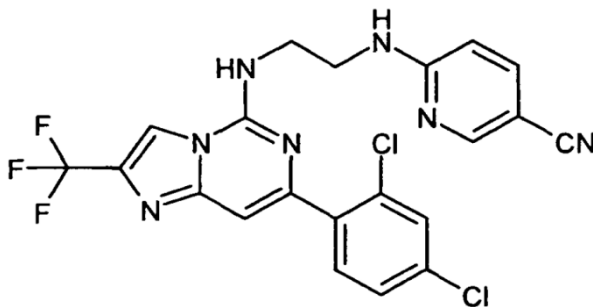
De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7, se obtienen 23,5 mg (30% del teórico) del producto como un sólido partiendo de 68 mg (0,15 mmol) de N⁶-(2-[(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino]etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 25A) por acoplamiento con 28 mg (0,15 mmol) de ácido (2,4-diclorofenil)borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,84$ minutos ($m/z = 527$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,61$ (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,12 (s ancho, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,86 (d, 1H), 3,75 (dd, 2H), 3,68 (dd, 2H).

Ejemplo 80

6-[(2-[(7-(2,4-Diclorofenil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino]etil)-amino]nicotinonitrilo



De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7, se obtienen 11,4 mg (33% del teórico) del producto como un sólido partiendo de 29 mg (0,07 mmol) de 6-[(2-[(7-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-

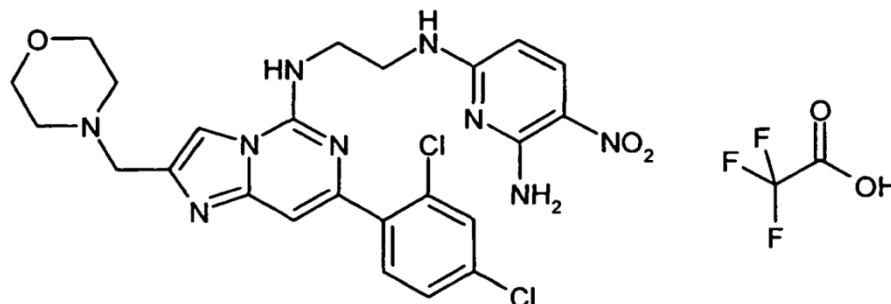
il]amino}etil]amino]nicotinonitrilo (Ejemplo 24A) por acoplamiento con 13 mg (0,07 mmol) de ácido (2,4-diclorofenil)borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 5): $R_t=3,89$ minutos ($m/z = 492 (M+H)^+$)

5 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,59$ (s, 1H), 8,32 (d, 2H), 7,74 (s ancho, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,70 (dd, 2H), 3,65 (dd, 2H).

Ejemplo 81

Trifluoroacetato de N^6 -(2-[[7-(2,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



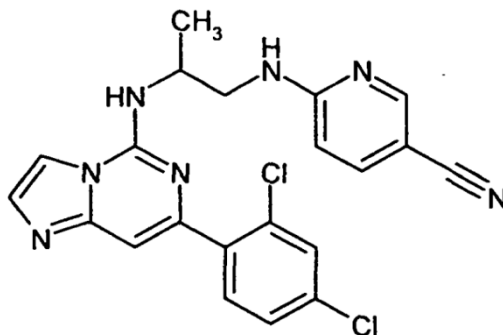
10 De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7, se obtienen 7,9 mg (8% del teórico) del producto partiendo de 60 mg (0,13 mmol) de N^6 -(2-[[7-cloro-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 35A) por acoplamiento con 25,6 mg (0,07 mmol) de ácido (2,4-diclorofenil)borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,28$ minutos ($m/z = 558 (M+H)^+$)

15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,21$ (s ancho, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (s ancho, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,89 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,47 (s ancho, 2H), 3,82 (m ancho, 8H), 3,74 (s ancho, 2H), 3,69 (s ancho, 2H).

Ejemplo 82

6-[(2-[[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}propil)amino]-nicotinonitrilo



20

Se introducen en DMSO (6 ml) la amina (Ejemplo 37A) (300 mg, 0,46 mmol), 2-cloro-5-cianopiridina (129 mg, 0,93 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (600 mg, 4,6 mmol) y se calienta a 150 °C en un horno de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo (3x25 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se recoge en acetonitrilo y el producto precipita y se lava con acetonitrilo y seca. Se obtienen 87 mg (41% del teórico) del producto como un sólido.

25

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,86$ minutos ($m/z = 439 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,31$ (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,50 (s ancho, 1H), 4,56 (m ancho, 1H), 3,45 (m, 2H), 1,31 (d, 3H).

30

La separación enantiomérica de 6-[(2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}propil)amino]-nicotinonitrilo (Ejemplo 82) se lleva a cabo en las siguientes condiciones:

Se recoge una muestra del Ejemplo 82 (87 mg) en etanol:acetonitrilo (4:1, 100 ml) y se somete a cromatografía en una columna Daicel Chiralpak AD-H de 250 mm×20 mm (caudal: 15 ml/min; detección a 230 nm; volumen de inyección: 500 µl; eluyente iso-hexano:etanol:N,N-diisopropiletilamina (350:150:1), temperatura: 40 °C). Se aíslan dos fracciones:

- 5 Ejemplo Ent-A-82: se aíslan 27 mg de producto con >99% de ee.

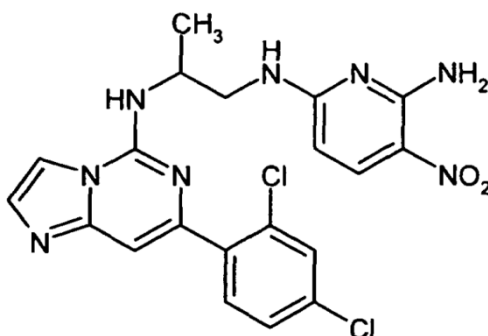
Tiempo de retención 4,38 min

Ejemplo Ent-B-82: se aíslan 24 mg de producto con >99% de ee.

Tiempo de retención 5,85 min

Ejemplo 83

- 10 N⁶-(2-([7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino)propil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



Se prepara N⁶-(2-([7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino)propil)-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 83) de forma análoga al Ejemplo 82 a partir del Ejemplo 37A (300 mg, 0,47 mmol), 2-amino-6-cloro-3-nitropiridina (161 mg, 0,93 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (600 mg, 4,6 mmol). El producto bruto se vuelve a precipitar en N,N-dimetilformamida y acetonitrilo. El producto se separa por filtración y se lava con acetonitrilo y se seca. Se obtienen 99 mg (45% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 3): R_t=1,78 minutos (m/z = 473 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,07 (m ancho, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,38 (d, 1H), 4,60 (m ancho, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 1,33 (d, 3H).

- 20 La separación enantiomérica de N⁶-(2-([7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]-amino)propil)-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 83) se lleva a cabo en las siguientes condiciones:

Se recoge una muestra de 99 mg del Ejemplo 83 en etanol:acetonitrilo caliente (4:1, 80 ml) y se somete a cromatografía en una columna Daicel Chiralpak AD-H 5 µM de 250 mm×20 mm (caudal: 15 ml/min; detección a 220 nm; volumen de inyección 700 µl; eluyente isohexano:etanol:N,N-diisopropiletilamina (350:150:1), temperatura: 40 °C). Se aíslan dos fracciones:

Ejemplo Ent-A-83: se aíslan 23 mg de producto con >99,5% de ee.

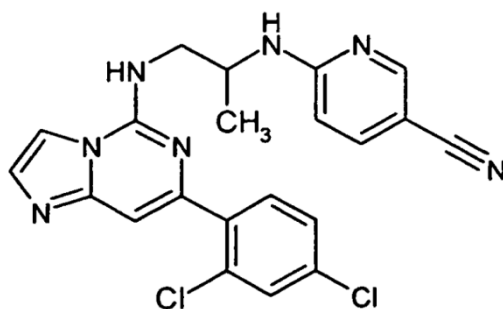
Tiempo de retención 4,88 min

Ejemplo Ent-B-83: se aíslan 28 mg de producto con >98% de ee.

Tiempo de retención 5,93 min

30 Ejemplo 84

6-[(2-([7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino)-1-metiletil)amino]-nicotinonitrilo



Se prepara 6-[(2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]-1-metiletil)amino]-nicotinonitrilo (Ejemplo 84) de forma análoga al Ejemplo 82 a partir del Ejemplo 40A (187 mg, 0,63 mmol), 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) (273 mg, 0,94 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (810 mg, 6,3 mmol). El producto bruto se precipita en acetonitrilo y el producto se separa por filtración y se lava con acetonitrilo y éter dietílico y se seca. Se obtienen 220 mg (75% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,85$ minutos ($m/z = 438$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,29$ (d, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,49 (s ancho, 1H), 4,43 (m ancho, 1H), 3,80 (m ancho, 1H), 3,55 (m ancho, 1H), 1,22 (d, 3H).

La separación enantiomérica de 6-[(2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]-1-metiletil)amino]nicotinonitrilo (Ejemplo 84) se lleva a cabo en las siguientes condiciones:

Se recoge una muestra de 220 mg del Ejemplo 84 en 2-propanol:acetonitrilo caliente (4:1, 160 ml) y se somete a cromatografía en una columna Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m de 250 mm×20 mm (caudal: 15 ml/min; detección a 220 nm; volumen de inyección: 500 μ l; eluyente isohexano:2-propanol:N,N-diisopropiletilamina (400:100:1), temperatura: 40 °C). Se aíslan dos fracciones:

Ejemplo Ent-A-84: se aíslan 63 mg de producto con >99% de ee.

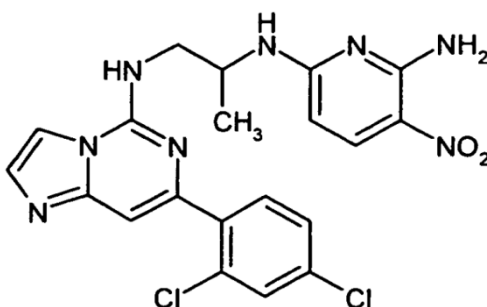
Tiempo de retención 5,22 min

Ejemplo Ent-B-84: se pueden aislar 59 mg de producto con >97% de ee.

Tiempo de retención 5,98 min

20 Ejemplo 85

N⁶-(2-[[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]-1-metiletil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



Se prepara N⁶-(2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]-1-metiletil)-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 85) de forma análoga al Ejemplo 82 a partir del Ejemplo 41A (467 mg, 1,0 mmol), 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) (200 mg, 0,67 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (866 mg, 6,7 mmol). El producto bruto se precipita en acetonitrilo, y el producto se separa por filtración y se lava con acetonitrilo y éter dietílico y se seca. Se obtienen 234 mg (72% del teórico) de producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,80$ minutos ($m/z = 473$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,04$ (s ancho, 2H), 7,94 (t ancho, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (m ancho, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,48 (t ancho, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 1,25 (d, 3H).

La separación enantiomérica de N⁶-(2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]-1-metiletil)-3-nitropiridin-

2,6-diamina (Ejemplo 85) se lleva a cabo en las siguientes condiciones:

Se recoge una muestra de 234 mg del Ejemplo 85 en metanol:diclorometano:éter terc-butil metílico caliente (15:15:35, 65 ml) y se somete a cromatografía en una columna Daicel Chiralpak IA 5 μ m de 250 mm×20 mm (caudal: 15 ml/min; detección a 230 nm; volumen de inyección: 700 μ l; eluyente éter terc-butil metílico:metanol:N,N-diisopropiletilamina (225:25:1), temperatura: 40 °C.) Se aíslan dos fracciones:

Ejemplo Ent-A-85: se aíslan 27 mg de producto con >98,5% de ee.

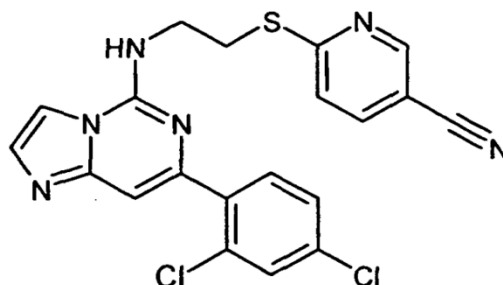
Tiempo de retención 6,10 min

Ejemplo Ent-B-85: se aíslan 55 mg de producto con >96% de ee.

Tiempo de retención 7,49 min

10 Ejemplo 86

6-[(2-[[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil]tio]nicotinonitrilo



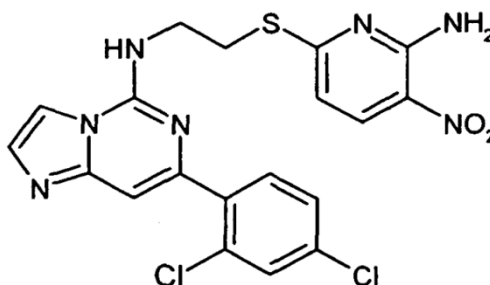
Se prepara 6-[(2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil]tio]nicotinonitrilo (Ejemplo 86) de forma análoga al Ejemplo 82 a partir del Ejemplo 45A (179 mg, 1,0 mmol), 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) (358 mg, 12 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,7 ml, 10 mmol). Se obtienen 169 mg (38% del teórico) de producto como un sólido después de purificación por RP-HPLC preparativa (gradiente de eluyente: agua:acetonitrilo 90:10 a 10:90)

CLEM (procedimiento 3): R_t =2,06 minutos (m/z = 441 ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,71 (t, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,57 (t, 2H).

Ejemplo 87

N-{2-[(6-Amino-5-nitropiridin-2-il)tio]etil}-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-amina



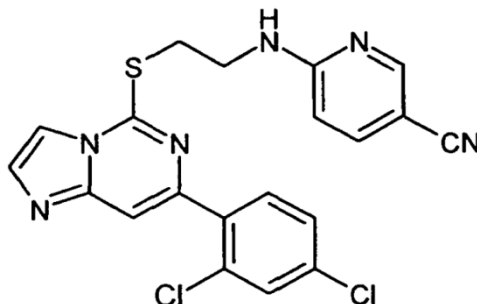
Se prepara N-{2-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)tio]etil}-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-amina (Ejemplo 87) de forma análoga al Ejemplo 82 a partir del Ejemplo 46A (129 mg, 0,6 mmol), 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) (197 mg, 0,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,0 ml, 6 mmol). Se obtienen 83 mg (29% del teórico) de producto como un sólido después de purificación por RP-HPLC preparativa (gradiente de eluyente: agua:acetonitrilo 90:10 a 10:90). Se aísla el Ejemplo 89 como componente secundario.

CLEM (procedimiento 1): R_t =1,70 minutos (m/z = 476 ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,28 (m ancho, 1H), 8,42 (m ancho, 1H), 8,14 (s ancho, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,50 (m, 2H).

Ejemplo 88

6-[(2-[[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]tio]etil)amino]nicotinonitrilo



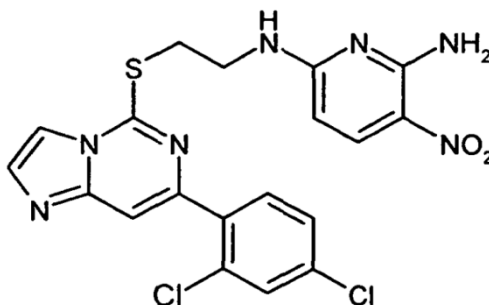
Se prepara 6-[(2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]tio]etil)amino]nicotinonitrilo (Ejemplo 88) de forma análoga al Ejemplo 82 a partir del Ejemplo 47A (200 mg, 0,4 mmol), 2-cloro-5-cianopiridina (75 mg, 0,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,8 ml, 4 mmol). Se obtienen 92 mg (47% del teórico) de producto como sólido después de purificación por RP-HPLC preparativa (gradiente de eluyente: agua:acetonitrilo 90:10 a 10:90).

CLEM (procedimiento 1): $R_t=1,66$ minutos ($m/z = 441$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,53$ (t ancho, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,58 (t, 2H).

Ejemplo 89

N⁶-(2-[[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]tio]etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



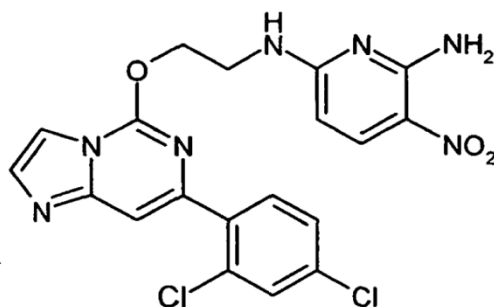
Se prepara N⁶-(2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]tio]etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 89) de forma análoga al Ejemplo 82 a partir del Ejemplo 46A (129 mg, 0,6 mmol), 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) (197 mg, 0,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,0 ml, 6 mmol). Se obtienen 949 mg (32% del teórico) de producto como sólido después de purificación por RP-HPLC preparativa (gradiente de eluyente: agua:acetonitrilo 90:10 a 10:90). Se aísla el Ejemplo 89 como componente secundario.

CLEM (procedimiento 1): $R_t=2,00$ minutos ($m/z = 476$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,38$ (s ancho, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H), 6,20 (ancho, 2H), 5,85 (d, 1H), 3,80 (m, 4H).

Ejemplo 90

N⁶-(2-[[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]oxi]etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



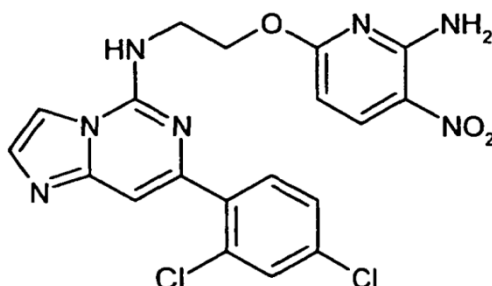
Se introduce 2-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)amino]etanol (Ejemplo 48A) en DMF (3 ml) a 0 °C y se añade hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 15 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min. Se añade gota a gota 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) (125 mg, 0,4 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 12 h. Se añade ácido acético glacial (200 µl) y la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo (3×50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se precipita en acetonitrilo, se separa por filtración, se lava con acetonitrilo y se seca. Se obtienen 36 mg (18% del teórico) de producto como un sólido.

10 CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,24$ minutos ($m/z = 460 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,17$ (t ancho, 1H), 8,13 (s ancho, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,81 (m, 2H), 3,88 (m, 2H).

Ejemplo 91

N-{2-[(6-Amino-5-nitropiridin-2-il)oxi]etil}-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-amina



15

Se prepara N-{2-[(6-amino-5-nitropiridin-2-il)oxi]etil}-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-amina (Ejemplo 91) de forma análoga al Ejemplo 90 a partir del Ejemplo 49A (156 mg, 0,5 mmol), 2-amino-6-cloro-3-nitropiridina (70 mg, 0,4 mmol) e hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 15 mg, 0,4 mmol). Se obtienen 70 mg (38% del teórico) del producto como un sólido después de purificar el producto bruto por RP-HPLC preparativa (gradiente de eluyente: agua:acetonitrilo 90:10 a 10:90).

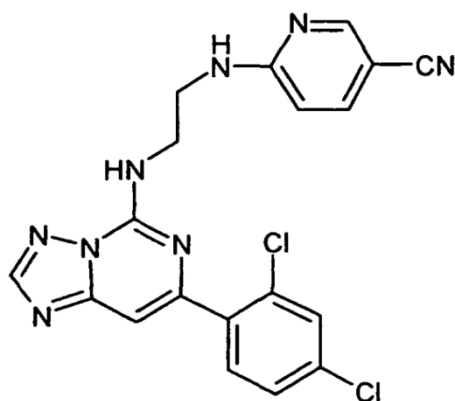
20

CLEM (procedimiento 1): $R_t=1,54$ minutos ($m/z = 460 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,32$ (m ancho, 1H), 8,50 (s ancho, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,09 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,03 (m, 2H).

Ejemplo 92

25 6-[(2-[(7-(2,4-Diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]amino)etil]amino]-nicotinonitrilo



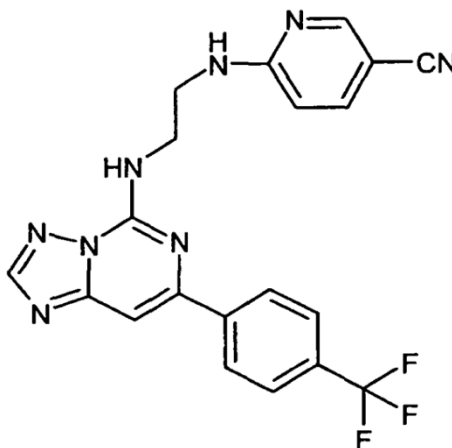
Se introducen 60 mg (0,19 mmol) de 6-((2-((7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)amino)etil)amino)nicotinonitrilo (Ejemplo 54A), 35,6 mg (0,19 mmol) de ácido (2,4-diclorofenil)borónico y 21,6 mg (0,019 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en una mezcla de 4 ml de dioxano y 1,3 ml de solución acuosa saturada de carbonato sódico bajo argón. La mezcla se desgasifica con argón y luego se calienta en un microondas a 150 °C durante 30 min. Tras enfriamiento se filtra a través de un cartucho Extrelut®. La purificación por HPLC preparativa da 15,3 mg (19% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 5): $R_t=3,41$ minutos ($m/z = 425$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,55$ (s, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,48 (s ancho, 1H), 3,72 (dd, 2H), 3,63 (s ancho, 2H).

Ejemplo 93

6-[[2-((7-[4-(Trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)amino)etil]amino]-nicotinonitrilo



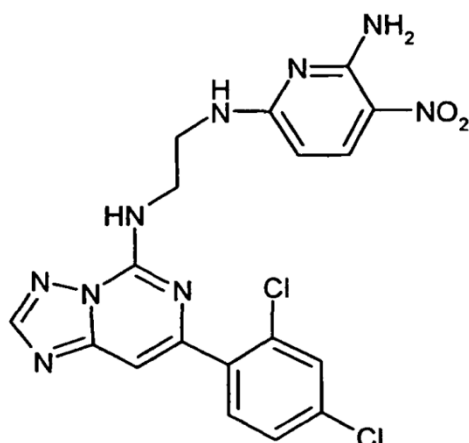
Se introducen 50 mg (0,16 mmol) de 6-((2-((7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)amino)etil)amino)-nicotinonitrilo (Ejemplo 54A), 29,5 mg (0,16 mmol) de ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico y 18 mg (0,016 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en una mezcla de 3,3 ml de dioxano y 1,1 ml de solución acuosa saturada de carbonato sódico bajo argón. La mezcla se desgasifica con argón y luego se calienta en un microondas a 150 °C durante 30 min. El enfriamiento va seguido de filtración a través de un cartucho Extrelut®. La purificación por HPLC preparativa da 6,5 mg (10% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 5): $R_t=3,42$ minutos ($m/z = 425$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,54$ (s, 1H), 8,45 (t, 1H), 8,42 (s ancho, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s ancho, 1H), 6,44 (s ancho, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,68 (m, 2H).

Ejemplo 94

N⁶-(2-((7-(2,4-Diclorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)amino)etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



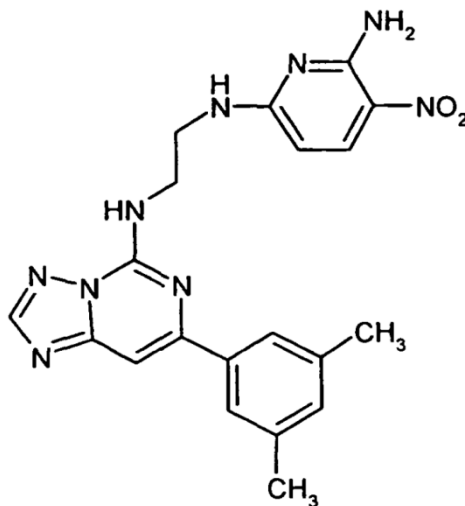
Se introducen 60 mg (0,16 mmol) de N⁶-{2-[(7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)amino]etil}-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 6A), 30,3 mg (0,16 mmol) de ácido (2,4-diclorofenil)borónico y 18,4 mg (0,016 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en una mezcla de 3,4 ml de dioxano y 1,1 ml de solución acuosa saturada de carbonato sódico bajo argón. La mezcla se desgasifica con argón y luego se calienta en un microondas a 150 °C durante 30 min. Tras enfriamiento se filtra a través de un cartucho Extrelut®. La purificación por HPLC preparativa da 10,9 mg (13% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 5): R_t=3,40 minutos (m/z = 460 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,58 (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,14 (s ancho, 1H), 8,07 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (s ancho, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,84 (d, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,65 (m, 2H).

Ejemplo 95

N⁶-(2-[(7-(3,5-Dimetilfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)amino]etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



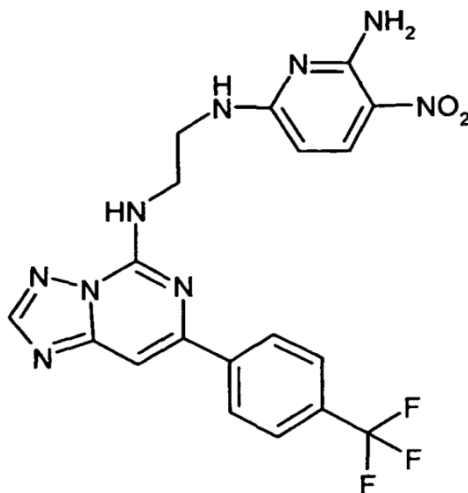
De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 94, se obtienen 39,9 mg (72% del teórico) del producto como un sólido partiendo de 50 mg (0,133 mmol) de N⁶-{2-[(7-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)amino]etil}-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 55A) por acoplamiento con 19,9 mg (0,13 mmol) de ácido (3,5-dimetilfenil)borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 5): R_t=3,42 minutos (m/z = 420 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,50 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,18 (s ancho, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,83 (d, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,71 (dd, 2H), 2,28 (s, 6H).

Ejemplo 96

3-Nitro-N⁶-(2-[(7-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il)amino]etil)-piridin-2,6-diamina



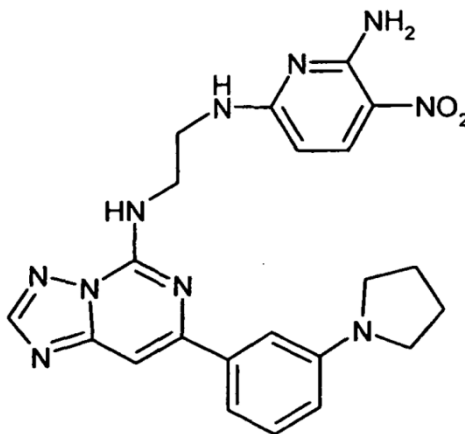
De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 94, se obtienen 2,3 mg (4% del teórico) del producto como sólido partiendo de 50 mg (0,133 mmol) de N⁶-{2-[(7-cloro[1,2,4]triazolo-[1,5-c]pirimidin-5-il)amino]etil}-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 55A) por acoplamiento con 25,2 mg (0,13 mmol) de ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 5): R_t=3,41 minutos (m/z = 460 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,55 (s, 1H), 8,47 (t, 1H), 8,24 (d, 3H), 8,08 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (d, 3H), 5,79 (d, 1H), 3,92 (dd, 2H), 3,69 (dd, 2H).

Ejemplo 97

3-Nitro-N⁶-(2-[[7-(3-pirrolidin-1-ilfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]amino]-etil)piridin-2,6-diamina



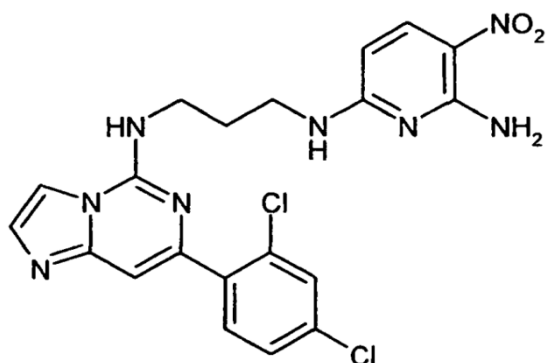
De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 94, se obtienen 17,5 mg (28% del teórico) del producto como un sólido partiendo de 50 mg (0,133 mmol) de N⁶-{2-[(7-cloro[1,2,4]triazolo-[1,5-c]pirimidin-5-il)amino]etil}-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 55A) por acoplamiento con 25,3 mg (0,13 mmol) de ácido (3-pirrolidin-1-ilfenil)borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 5): R_t=3,46 minutos (m/z = 461 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,48 (s, 1H), 8,34 (t, 1H), 8,18 (s ancho, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,67 (s ancho, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,74 (dd, 2H), 3,25 (m, 4H), 1,91-1,96 (m, 4H).

Ejemplo 98

N⁶-(3-[[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]propil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



Se introducen 104 mg (0,32 mmol) de la amina (Ejemplo 57A) en 3 ml de isopropanol, se añaden 73,6 mg (0,25 mmol) de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina y 95,6 mg (0,74 mmol) de DIPEA y la mezcla se calienta en un microondas a 150 °C durante 2 h. La purificación por HPLC preparativa da 96 mg (82% del teórico) del producto.

5

CLEM (procedimiento 7): $R_t=2,53$ minutos ($m/z = 475$ ($M+H$)⁺)

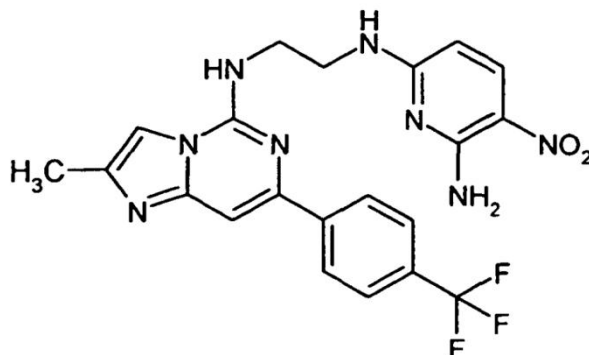
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,10 (s ancho, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,89 (d, 1H), 3,59 (dd, 2H), 3,45 (dd, 2H), 3,16 (d, 1H), 1,97 (pent, 2H).

- 10 Los siguientes productos se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7 por acoplamiento catalizado por paladio con los ácidos borónicos correspondientes.

Ejemplo	Estructura	Caracterización
99		CL/EM (procedimiento 7): $R_t = 2,25$ min EM (IEPpos): $m/z = 390$ ($M + H$) ⁺ .
100		CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 1,58$ min EM (IEPpos): $m/z = 458$ ($M + H$) ⁺ .
101		CL/EM (procedimiento 4): $R_t = 4,54$ min EM (IEPpos): $m/z = 455$ ($M + H$) ⁺ .

Ejemplo 102

N⁶-[2-({2-Metil-7-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il}amino)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina



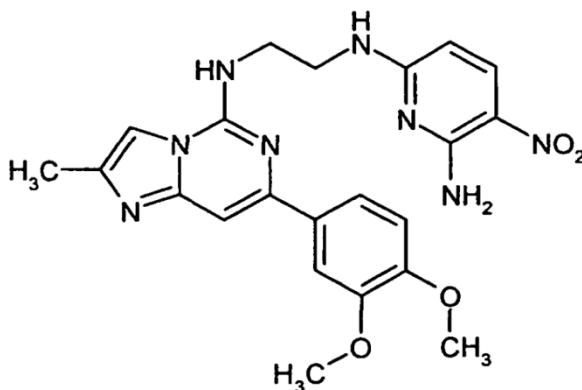
De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7, se obtienen 30,2 mg (48% del teórico) del producto partiendo de 50 mg (0,13 mmol) de N⁶-[2-([7-cloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 31A) por acoplamiento con 30,2 mg (0,15 mmol) de ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 1): R_t=1,46 minutos (m/z = 473 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,69 (s ancho, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,03 (t, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75-7,8 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,93 (s ancho, 2H), 3,7 (s ancho, 2H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 103

N⁶-(2-([7-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino)etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



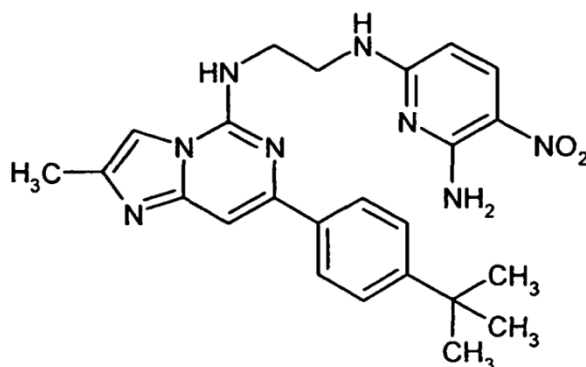
De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7, se obtienen 57 mg (39% del teórico) del producto partiendo de 120 mg (0,32 mmol) de N⁶-[2-([7-cloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 31A) por acoplamiento con 69 mg (0,38 mmol) de ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 1): R_t=1,17 minutos (m/z = 465 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,61 (s ancho, 1H), 8,03 (t ancho, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,90 (s ancho, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s ancho, 2H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 104

N⁶-(2-([7-(4-terc-butilfenil)-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino)etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



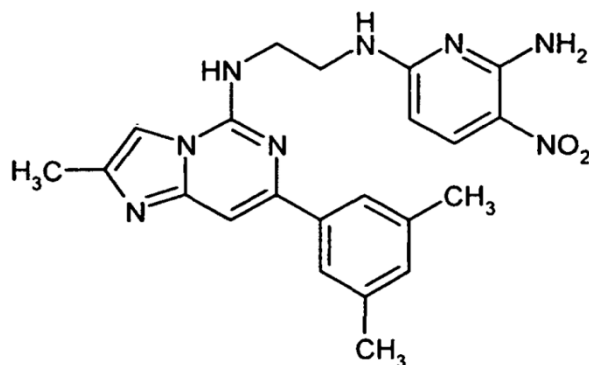
De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7, se obtienen 34 mg (23% del teórico) del producto partiendo de 120 mg (0,32 mmol) de N⁶-{2-[(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino]etil}-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 31A) por acoplamiento con 68 mg (0,38 mmol) de ácido (4-terc-butilfenil)borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 1): R_t=1,57 minutos (m/z = 461 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,59 (s ancho, 1H), 8,19 (s ancho, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,7 (s ancho, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 5,75 (d, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

10 Ejemplo 105

N⁶-(2-[[7-(3,5-Dimetilfenil)-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



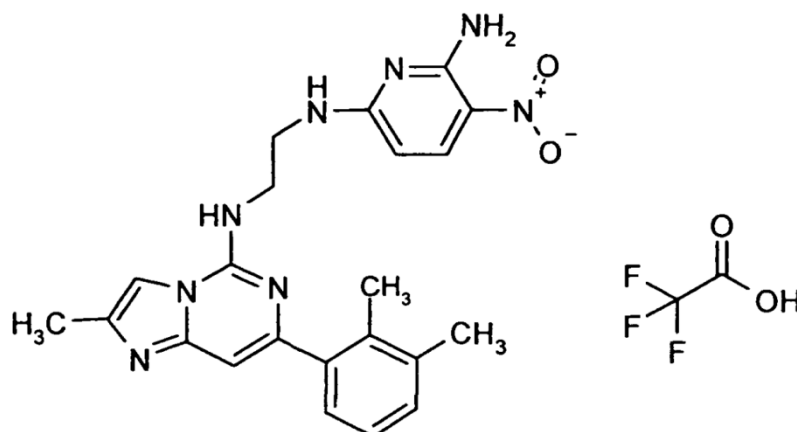
De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7, se obtienen 4 mg (3% del teórico) del producto partiendo de 120 mg (0,32 mmol) de N⁶-{2-[(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino]etil}-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 31A) por acoplamiento con 57 mg (0,38 mmol) de ácido (3,5-dimetilfenil)borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 1): R_t=1,44 minutos (m/z = 433 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,59 (s ancho, 1H), 8,12 (s ancho, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,6 (s ancho, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,32 (s, 6H).

Ejemplo 106

Trifluoracetato de N⁶-(2-[[7-(2,3-dimetilfenil)-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina



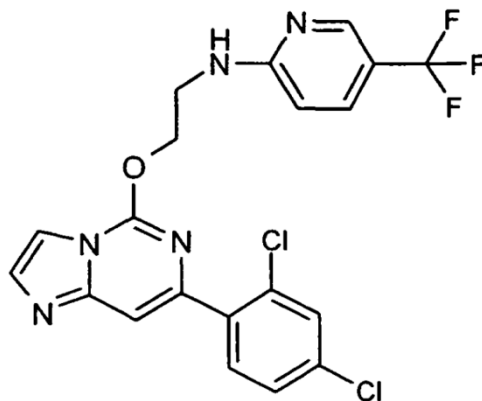
De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7, se obtienen 14 mg (19% del teórico) del producto partiendo de 50 mg (0,13 mmol) de N⁶-[2-[(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino]etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 31A) por acoplamiento con 24 mg (0,16 mmol) de ácido (2,3-dimetilfenil)borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 6): R_t=1,15 minutos (m/z = 433 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,69 (s ancho, 1H), 8,0 (t ancho, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,45 (s ancho, 1H), 7,12-7,29 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 5,81 (d, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 107

- 10 N-(2-[[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]oxi]etil)-5-(trifluorometil)-piridin-2-amina

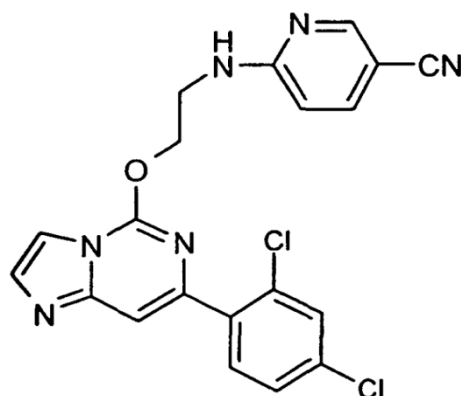


De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 90, se obtienen 46 mg (59% del teórico) del producto después de posterior purificación por HPLC preparativa partiendo de 50 mg (0,17 mmol) de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo-[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) por reacción con 48 mg (0,23 mmol) de 2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]etanol, que se puede preparar de forma análoga a la síntesis del Ejemplo 48A a partir de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina y aminoetanol.

CLEM (procedimiento 7): R_t=3,78 minutos (m/z = 468 (M+H)⁺)

Ejemplo 108

- 6-[(2-[[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]oxi]etil)amino]piridin-3-carbonitrilo



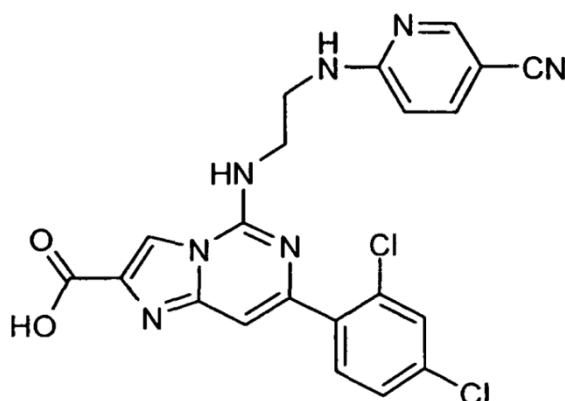
De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 90, se obtienen 35 mg (48% del teórico) del producto después de posterior purificación por HPLC preparativa partiendo de 50 mg (0,17 mmol) de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo-[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) por reacción con 38 mg (0,23 mmol) de 6-[(2-hidroxietil)amino]piridin-3-carbonitrilo, que se puede preparar de forma análoga a la síntesis del Ejemplo 48A a partir de 6-cloropiridin-3-carbonitrilo y aminoetanol.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,31$ minutos ($m/z = 425 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,33$ (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,6-7,7 (m, 3H), 7,51-7,56 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 4,77 (t, 2H), 3,85 (dd, 2H).

10 Ejemplo 109

Ácido 5-({2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil}amino)-7-(2,4-diclorofenil)imidazo-[1,2-c]pirimidin-2-carboxílico



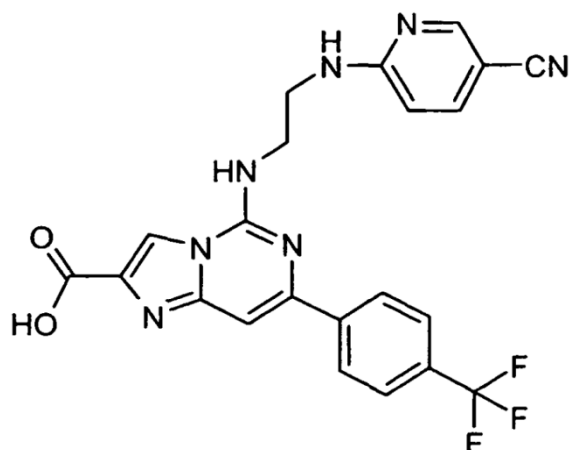
Se introducen 1 g (2,59 mmol) de 7-cloro-5-({2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil}amino)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 59A), 580 mg (2,98 mmol) de ácido (2,4-diclorofenil)borónico y 716 mg (5,18 mmol) de carbonato potásico en una mezcla de 25 ml de 1,2-dimetoxietano y 10 ml de agua bajo argon, y la mezcla se desgasifica con cuidado antes de añadir 300 mg (0,26 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla se calienta a 120 °C durante 16 h. La filtración y posterior purificación por HPLC preparativa da 185 mg (14% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,01$ minutos ($m/z = 468 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,66$ (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,36-7,8 (m, 4H).

Ejemplo 110

Ácido 5-({2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil}amino)-7-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo-[1,2-c]pirimidin-2-carboxílico



De forma análoga a la preparación del Ejemplo 109, el producto deseado se prepara por acoplamiento catalizado por Pd partiendo de 7-cloro-5-({2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil}amino)-imidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 59A) y ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico.

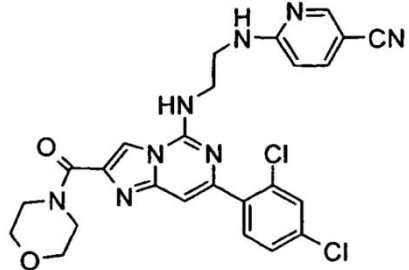
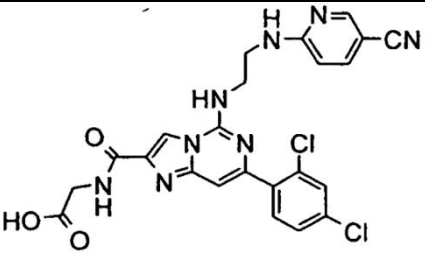
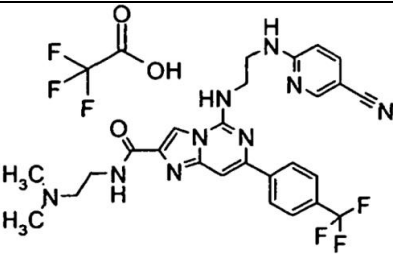

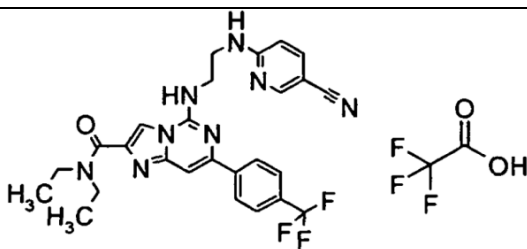
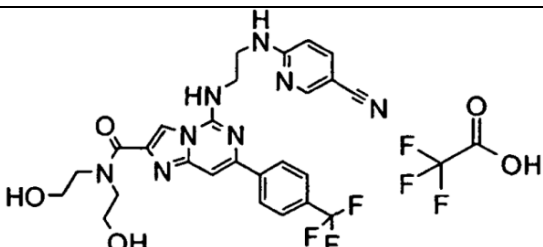
- 5 CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,03$ minutos ($m/z = 468$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,69$ (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 7,79 (d, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,66-3,74 (m, 2H).

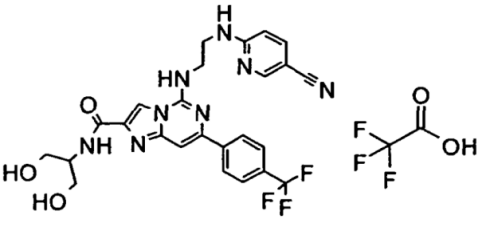
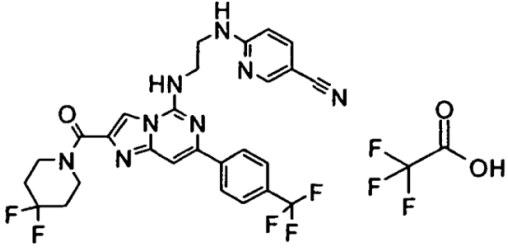
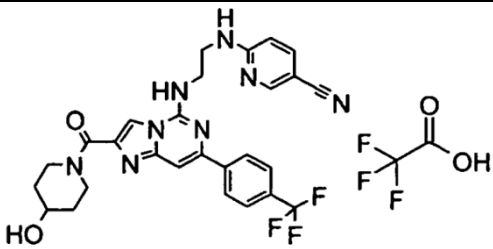
Las siguientes amidas se preparan en condiciones de acoplamiento convencionales (HATU, DIEA en DMF) partiendo del Ejemplo 109 o del Ejemplo 110 con las aminas correspondientes:

Ejemplo	Estructura	Caracterización
111		CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 1,42$ min EM (IEPpos): $m/z = 550$ ($M + H$) ⁺ .
112		CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 1,45$ min EM (IEPpos): $m/z = 538$ ($M + H$) ⁺ .
113		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,29$ min EM (IEPpos): $m/z = 593$ ($M + H$) ⁺ .

(continuación)

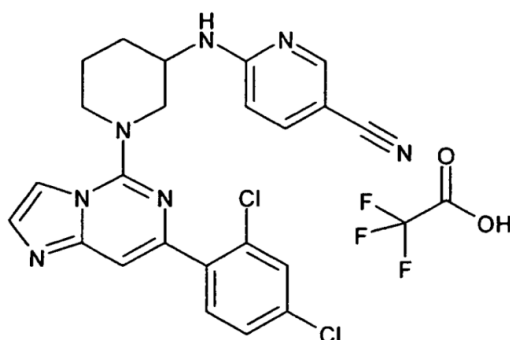
Ejemplo	Estructura	Caracterización
114		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,48$ min EM (IEPpos): $m/z = 537$ (M + H) ⁺ .
115		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,82$ min EM (IEPpos): $m/z = 525$ (M + H) ⁺ .
116		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,66$ min EM (IEPpos): $m/z = 538$ (M + H) ⁺ .
117		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,77$ min EM (IEPpos): $m/z = 511$ (M + H) ⁺ .
118		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 2,11$ min EM (IEPpos): $m/z = 523$ (M + H) ⁺ .
119		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,12$ min EM (IEPpos): $m/z = 555$ (M + H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
120		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,70$ min EM (IEPpos): $m/z = 541$ ($M + H$) ⁺ .
121		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 2,17$ min EM (IEPpos): $m/z = 571$ ($M + H$) ⁺ .
122		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,18$ min EM (IEPpos): $m/z = 551$ ($M + H$) ⁺ .

Ejemplo 123

Trifluoroacetato de 6-({1-[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]piperidin-3-il}amino)piridin-3-carbonitrilo



- 5 Se disuelven 28,4 mg (0,095 mmol) de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) en 2 ml de DMSO y se añaden 25 mg (0,124 mmol) de clorhidrato de 6-(piperidin-3-ilamino)piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 61A) y 36,9 mg (0,29 mmol) de DIEA. La mezcla se calienta en un microondas a 150 °C durante 2 h. Después de este tiempo, se añade agua, y el precipitado que se ha formado se separa por filtración con succión. Este se purifica adicionalmente por HPLC preparativa. Se obtienen 55 mg (98% del teórico) del producto como un sólido.

- 10 CLEM (procedimiento 1): $R_t=1,89$ minutos ($m/z = 464$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,51$ (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73-7,82 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 4,08-4,22 (m, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,24 (t, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 1,75-1,89 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H).

- 15 La separación enantiomérica del trifluoroacetato de 6-({1-[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]piperidin-3-il}amino)piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 123) se lleva a cabo en las siguientes condiciones:

Se recoge una muestra del Ejemplo 123 (50 mg) en 2 ml de metanol y 6 ml de éter terc-butil metílico y se somete a cromatografía en una columna Daicel Chiralpak IA-H de 250 mm×20 mm (caudal: 15 ml/min; detección a 220 nm; volumen de inyección: 450 µl; eluyente: metanol:éter terc-butil metílico (10:90), temperatura: 25 °C). Se aíslan dos fracciones:

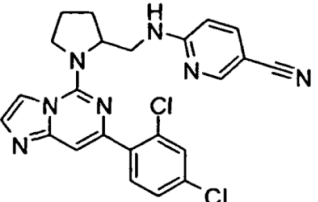
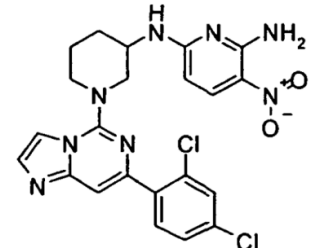
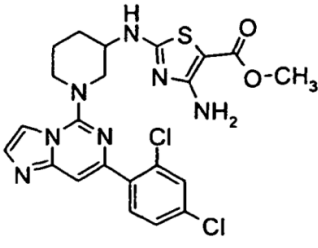
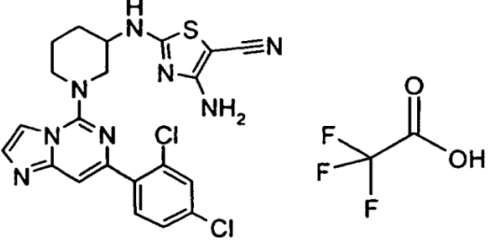
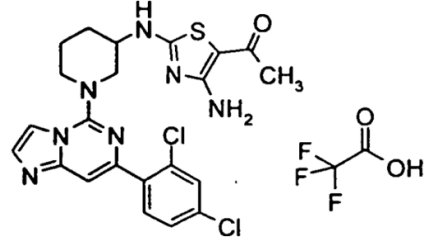
- 5 Ejemplo Ent-A-123: se aíslan 20 mg de producto con >98% de ee.

Tiempo de retención 6,55 min

Ejemplo Ent-B-123: se aíslan 16 mg de producto con >95% de ee.

Tiempo de retención 6,94 min

- 10 Los siguientes productos se obtienen a partir de las aminas correspondientes de forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 123:

Ejemplo	Estructura	Caracterización
124		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,00$ min EM (IEPpos): $m/z = 464$ ($M + H$) ⁺ .
125		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,10$ min EM (IEPpos): $m/z = 499$ ($M + H$) ⁺ .
126		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,61$ min EM (IEPpos): $m/z = 518$ ($M + H$) ⁺ .
127		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,93$ min EM (IEPpos): $m/z = 485$ ($M + H$) ⁺ .
128		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,47$ min EM (IEPpos): $m/z = 502$ ($M + H$) ⁺ .

La separación enantiomérica de 6-[(1-[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]-pirrolidin-2-il]metil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 124) se lleva a cabo en las siguientes condiciones:

Se recoge una muestra del Ejemplo 124 (110 mg) en 3 ml de etanol y se somete a cromatografía en una columna Daicel Chiralcel OJ-H, 5 µm, 250 mm×20 mm (caudal: 15 ml/min; detección a 220 nm; volumen de inyección: 500 µl; eluyente: isohexano:etanol (50:50), temperatura: 45 °C). Se aíslan dos fracciones:

Ejemplo Ent-A-124: se aíslan 39 mg de producto con >99% de ee.

Tiempo de retención 4,54 min

Ejemplo Ent-B-124: se aíslan 40 mg de producto con >95% de ee.

Tiempo de retención 5,55 min

- 10 La separación enantiomérica de N⁶-{1-[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]piperidin-3-il}-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 125) se lleva a cabo en las siguientes condiciones:

Se recoge una muestra del Ejemplo 125 (171 mg) en 8 ml de acetonitrilo y 5 ml de éter terc-butil metílico (TBME) y se somete a cromatografía en una columna Daicel Chiralpak IA, 5 µm, 250 mm×20 mm (caudal: 15 ml/min; detección a 220 nm; volumen de inyección: 1500 µl; eluyente: metanol:TBME (10:90), temperatura: 30 °C). Se aíslan dos fracciones:

Ejemplo Ent-A-125: se aíslan 81 mg de producto con >98% de ee.

Tiempo de retención 4,58 min

Ejemplo Ent-B-125: se aíslan 80 mg de producto con >93% de ee.

Tiempo de retención 6,01 min

- 20 La separación enantiomérica de 1-[4-amino-2-({1-[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]piperidin-3-il}amino)-1,3-tiazol-5-il]etanona trifluoracetato de (Ejemplo 128) se lleva a cabo en las siguientes condiciones:

Se recoge una muestra del Ejemplo 128 (50 mg) en 2 ml de acetonitrilo y 2 ml de metanol y se somete a cromatografía en una columna Daicel Chiralpak IA-H de 250 mm×20 mm (caudal: 15 ml/min; detección a 320 nm; volumen de inyección: 500 µl; eluyente: metanol:éter terc-butil metílico (20:80), temperatura: 25 °C). Se aíslan dos fracciones:

Ejemplo Ent-A-128: se aíslan 20 mg de producto con >99% de ee.

Tiempo de retención 5,31 min

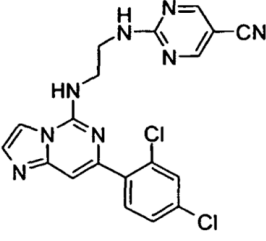
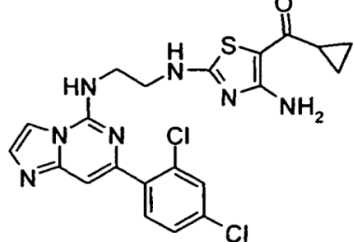
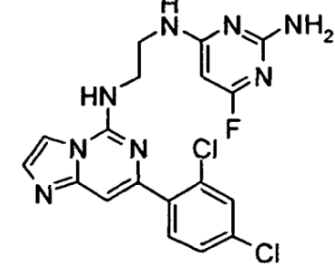
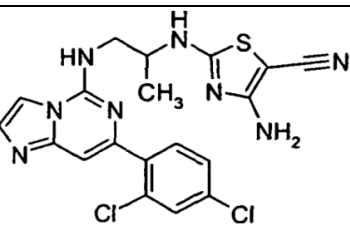
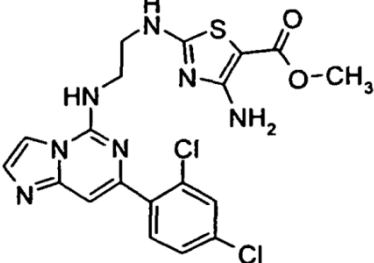
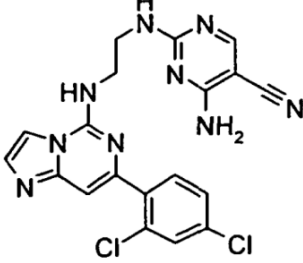
Ejemplo Ent-B-128: se aíslan 16 mg de producto con >95% de ee.

Tiempo de retención 6,72 min

- 30 Los siguientes productos se obtienen a partir de las aminas apropiadas de forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 123:

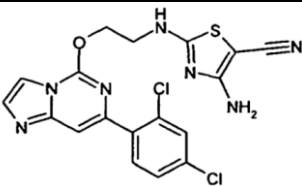
Ejemplo	Estructura	Caracterización
129		CL/EM (procedimiento 6): R _t = 1,38 min EM (IEPpos): m/z = 516 (M + H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
130		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,69$ min EM (IEPpos): $m/z = 425$ (M + H) ⁺ .
131		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,76$ min EM (IEPpos): $m/z = 488$ (M + H) ⁺ .
132		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,73$ min EM (IEPpos): $m/z = 433$ (M + H) ⁺ .
133		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,64$ min EM (IEPpos): $m/z = 459$ (M + H) ⁺ .
134		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,24$ min EM (IEPpos): $m/z = 478$ (M + H) ⁺ .
135		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 0,84$ min EM (IEPpos): $m/z = 441$ (M + H) ⁺ .

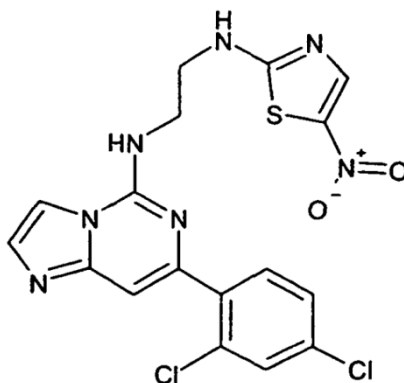
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
136		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,00$ min EM (IEPpos): $m/z = 522$ $(M + H)^+$.
137		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 0,88$ min EM (IEPpos): $m/z = 462$ $(M + H)^+$.
138		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,80$ min EM (IEPpos): $m/z = 455$ $(M + H)^+$.
139		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,36$ min EM (IEPpos): $m/z = 465$ $(M + H)^+$.
140		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,62$ min EM (IEPpos): $m/z = 456$ $(M + H)^+$.
141		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,06$ min EM (IEPpos): $m/z = 450$ $(M + H)^+$.

142		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 0,99$ min EM (IEPpos): $m/z = 446$ $(M + H)^+$.
-----	---	--

Ejemplo 143

N-[7-(2,4-Diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]-N'-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)etano-1,2-diamina



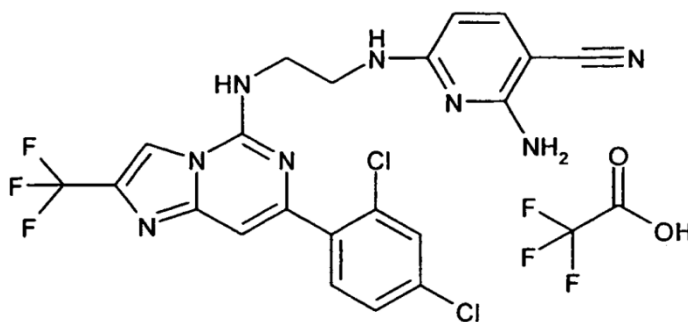
- 5 Se introducen 100 mg (0,238 mmol) de la amina (Ejemplo 8A) en 3 ml de DMSO, se añaden 76 mg (0,357 mmol) de 2-bromo-5-nitro-1,3-tiazol y 154 mg (1,19 mmol) de DIEA y la mezcla se calienta en un microondas a 130 °C durante 30 min. La purificación por HPLC preparativa da 35 mg (33% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 9): $R_t = 1,70$ minutos ($m/z = 450$ $(M+H)^+$)

- 10 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,42$ (s ancho, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,74-3,82 (m, 2H), 3,63-3,73 (m, 2H).

Ejemplo 144

Trifluoracetato de 2-amino-6-[(2-{[7-(2,4-diclorofenil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}etil)amino]piridin-3-carbonitrilo



- 15 De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7, se obtienen 47 mg (29% del teórico) del producto como un sólido partiendo de 100 mg (0,25 mmol) de 2-amino-6-[(2-{[7-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}etil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 62A) por acoplamiento con 52,9 mg (0,277 mmol) de ácido (2,4-diclorofenil)borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

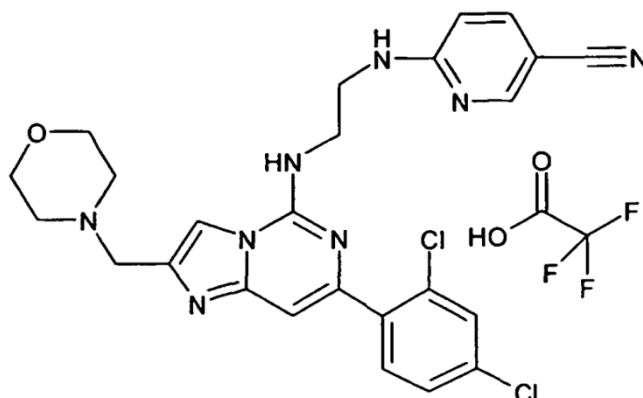
CLEM (procedimiento 3): $R_t = 2,66$ minutos ($m/z = 507$ $(M+H)^+$)

- 20 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,61$ (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,3 (s ancho, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,29 (s ancho, 2H), 5,76 (d, 1H), 3,68 (dd, 2H), 3,52-3,62 (m ancho, 2H).

Ejemplo 145

Trifluoracetato de 6-[(2-{[7-(2,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}-etil)amino]piridin-

3-carbonitrilo



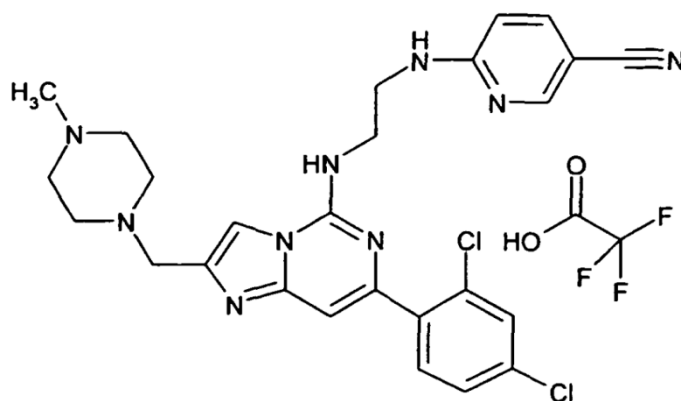
Se introducen 122 mg (0,268 mmol) de la cloropirimidina del Ejemplo 95A en 3 ml de DMSO, se añaden 112 mg (0,4 mmol) de 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo y 69 mg (0,54 mmol) de DIEA y la mezcla se calienta en un microondas a 150 °C durante 1,5 h. La purificación por HPLC preparativa da 23 mg (13% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 9): $R_t=1,70$ minutos ($m/z = 450 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,34$ (d, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,77 (s ancho, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,2-4,7 (m, 4H), 3,72-3,95 (m, 2H), 3,6-3,73 (m, 4H), 3,28 (m, 4H).

Ejemplo 146

Trifluoracetato de 6-[(2-((7-(2,4-diclorofenil)-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)-amino)etil)amino]piridin-3-carbonitrilo



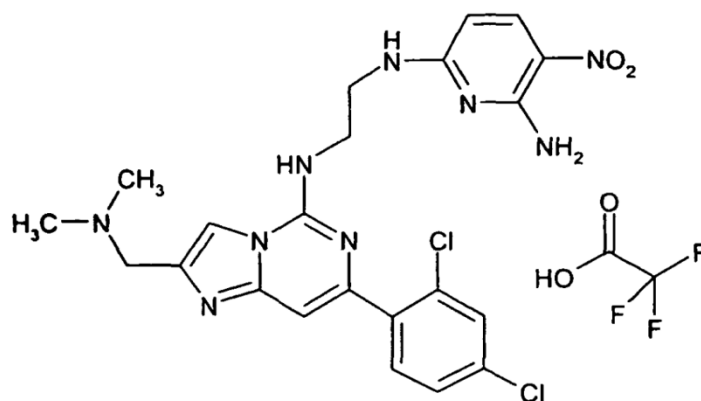
Se introducen 40 mg (0,081 mmol) de la cloropirimidina del Ejemplo 96A en 2 ml de DMSO, se añaden 34 mg (0,122 mmol) de 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo y 21 mg (0,16 mmol) de DIEA y la mezcla se calienta en un microondas a 150 °C durante 1 h. La purificación por HPLC preparativa da 1,2 mg (2% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=0,93$ minutos ($m/z = 536 (M+H)^+$)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,35$ (d, 1H), 8,21 (s ancho, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (s ancho, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 3,55-3,8 (m, 9H), 2,9-3,2 (m, 6H), 2,78 (m, 2H).

Ejemplo 147

Trifluoracetato de 6-[(2-((7-(2,4-diclorofenil)-2-[(dimetilamino)metil]imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino)-etil)-3-nitropiridin-2,6-diamina]



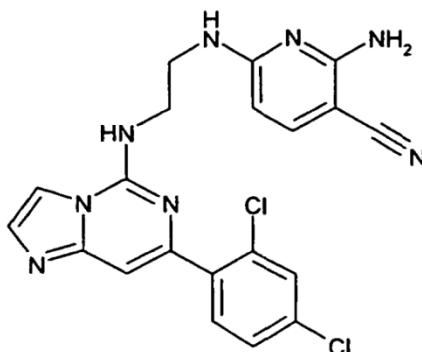
De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 7, se obtiene 1 mg (6% del teórico) del producto partiendo de 11 mg (0,027 mmol) de N⁶-[2-((7-cloro-2-((dimetilamino)-metil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino)etil]-3-nitropiridin-2,6-diamina (Ejemplo 100A) por acoplamiento con 6 mg (0,032 mmol) de ácido (2,4-diclorofenil)borónico y posterior purificación por HPLC preparativa.

CLEM (procedimiento 1): R_t=1,43 minutos (m/z = 516 (M+H)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10 (s ancho, 1H), 8,22 (s ancho, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52-7,63 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,72 (d, 4H), 2,81 (s, 6H).

10 Ejemplo 148

2-Amino-6-[(2-[(7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino]etil)amino]-piridin-3-carbonitrilo

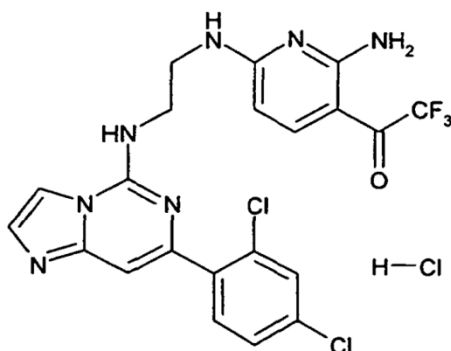


De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 5, el producto deseado se obtiene partiendo de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) y diclorhidrato de 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 111A).

CLEM (procedimiento 3): R_t=1,70 minutos (m/z = 439 (M+H)⁺)

Ejemplo 149

Clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-[(7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)amino]etil)amino]-piridin-3-il}-2,2,2-trifluorometanol

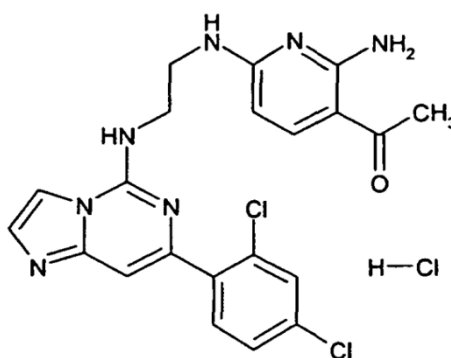


De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 5, el producto deseado se obtiene partiendo de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) y clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-il}-2,2,2-trifluoetanon (Ejemplo 115A).

- 5 CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,05$ minutos ($m/z = 510$ ($M+H-HCl$) $^+$)

Ejemplo 150

Clorhidrato de 1-{2-amino-6-[(2-{[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}etil)amino]piridin-3-il}etanona

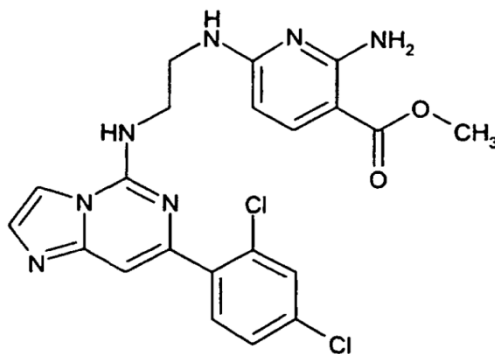


- 10 Se disuelven 32 mg (0,01 mmol) de {3-acetil-6-[(2-{[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}etil)amino]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo en dioxano (2 ml) y se añade cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (2 ml). Después de agitar a TA durante 3 h, el disolvente se concentra en un evaporador rotatorio, y el residuo se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 11 mg (39% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=0,80$ minutos ($m/z = 456$ ($M+H-HCl$) $^+$)

Ejemplo 151

- 15 2-Amino-6-[(2-{[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}etil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo



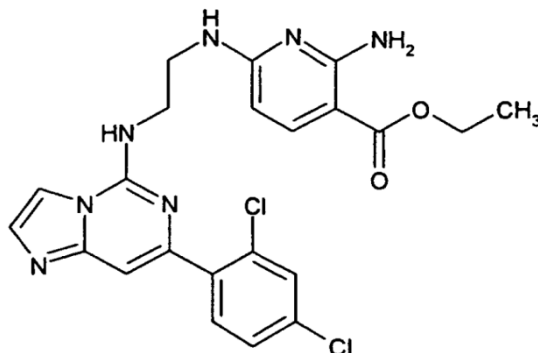
De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 5, el producto deseado se obtiene a partir de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) y 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carboxilato de metilo

(Ejemplo 120A).

CLEM (procedimiento 6): $R_t=1,10$ minutos ($m/z = 472 (M+H)^+$)

Ejemplo 152

2-Amino-6-[(2-[[7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil)amino]-piridin-3-carboxilato de etilo



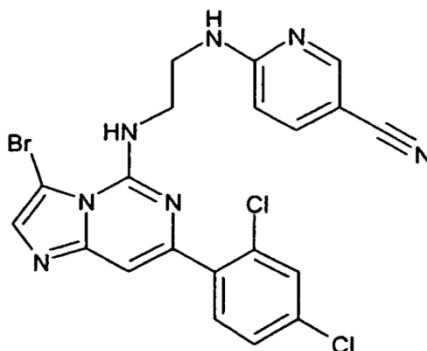
5

De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 5, el producto deseado se obtiene partiendo de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 6A) y 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carboxilato de etilo.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,49$ minutos ($m/z = 468 (M+H)^+$)

Ejemplo 153

10 6-[(2-[[3-Bromo-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil)amino]-piridin-3-carbonitrilo

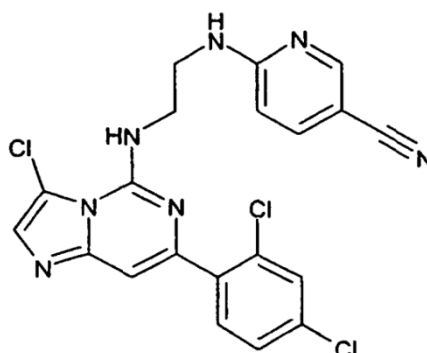


De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 5, el producto deseado se obtiene como un sólido con un rendimiento del 46% partiendo de 3-bromo-5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 121A) y 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 13A).

15 CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,63$ minutos ($m/z = 504 (M+H)^+$)

Ejemplo 154

6-[(2-[[3-Cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino]etil)amino]-piridin-3-carbonitrilo

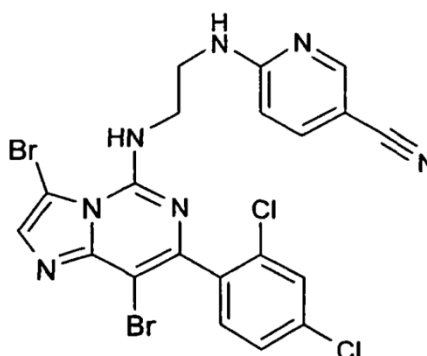


De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 5, el producto deseado se obtiene como un sólido con un rendimiento del 52% partiendo de 3,5-dicloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 122A) y 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 13A).

- 5 CLEM (procedimiento 6): $R_t=2,10$ minutos ($m/z = 458 (M+H)^+$)

Ejemplo 155

6-[2-{[3,8-Dibromo-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}etil)amino]-piridin-3-carbonitrilo

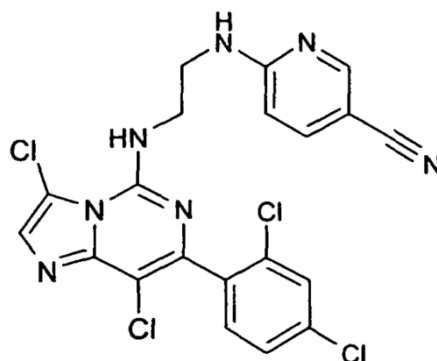


- 10 De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 5, el producto deseado se obtiene con un rendimiento del 75% partiendo de 3,8-dibromo-5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 125A) y 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 13A).

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,37$ minutos ($m/z = 580$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 156

6-[2-{[3,8-Dicloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-il]amino}etil)amino]-piridin-3-carbonitrilo

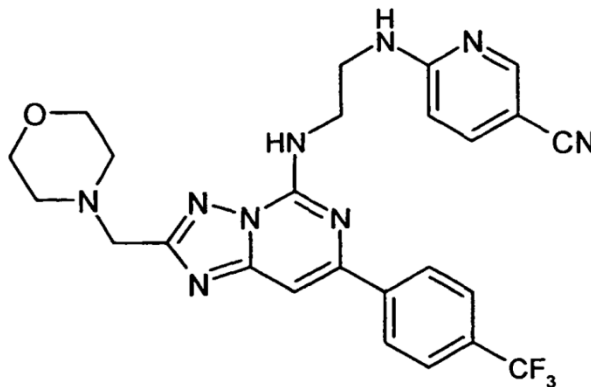


- 15 De forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 5, el producto deseado se obtiene con un rendimiento del 48% partiendo de 3,5,8-tricloro-7-(2,4-diclorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Ejemplo 126A) y 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 13A).

CLEM (procedimiento 3): $R_t=2,67$ minutos ($m/z = 492 (M+H)^+$)

Ejemplo 157

6-{{2-((2-(Morfolin-4-ilmetil)-7-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il}amino)etil)amino}piridin-3-carbonitrilo



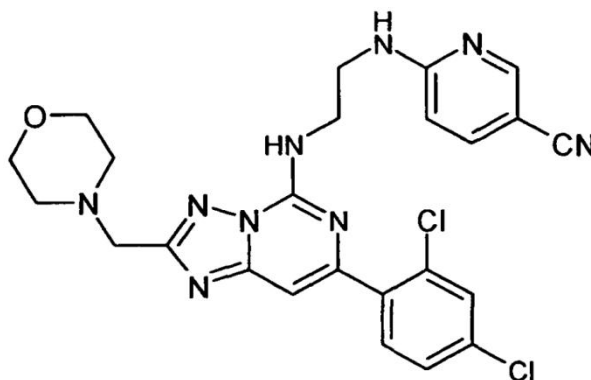
- 5 Se introducen 300 mg (0,75 mmol) de 5-cloro-2-(morfolin-4-ilmetil)-7-[4-(trifluorometil)-fenil][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 151A) y 180 mg (0,91 mmol) de 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 13A) en DMSO (4 ml), se añaden 0,79 ml (4,5 mmol) de DIEA, y la solución de reacción se irradia en un reactor de microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato sódico, solución de cloruro amónico y solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra. El residuo se recoge en acetonitrilo (4 ml), y el sólido que precipita se separa por filtración y se seca. Se obtienen 300 mg (76% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,04$ minutos ($m/z = 524$ ($M+H$)⁺)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,47$ (t, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (m ancho, 1H), 6,43 (m ancho, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,28 (m, 4H).

15 Ejemplo 158

6-[[2-[[7-(2,4-Diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-il]-amino]etil]amino]piridin-3-carbonitrilo

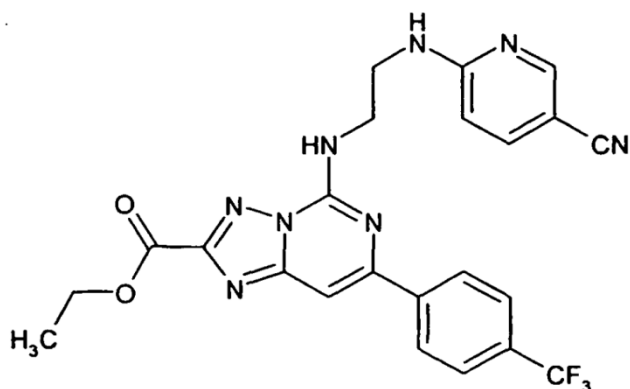


- 20 Se introducen 100 mg (0,25 mmol) de 5-cloro-7-(2,4-diclorofenil)-2-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidina (Ejemplo 150A) y 60 mg (0,30 mmol) de 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 13A) en DMSO (4 ml), se añaden 0,26 ml (1,5 mmol) de DIEA y la solución de reacción se irradia en un reactor de microondas a 140 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 62 mg (46% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 3): $R_t=1,72$ minutos ($m/z = 524$ ($M+H$)⁺)

Ejemplo 159

- 25 5-((2-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]etil)amino)-7-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo



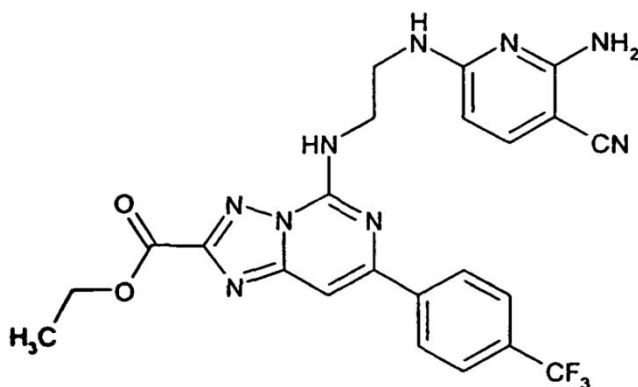
- Se introducen 200 mg (0,52 mmol) de 5-cloro-7-(4-trifluorometilfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 149A) y 123 mg (0,62 mmol) de 6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 13A) en DMSO (2 ml), se añaden 0,54 ml (3,1 mmol) de DIEA y la solución de reacción se irradia en un reactor de microondas a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 98 mg (38% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,31$ minutos ($m/z = 497$ ($M+H$)⁺)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,79$ (t, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (m ancho, 1H), 6,40 (m ancho, 1H), 4,43 (q, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 1,37 (t, 3H).

10 Ejemplo 160

5-((2-[(6-Amino-5-cianopiridin-2-il)amino]etil)amino)-7-[4-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo

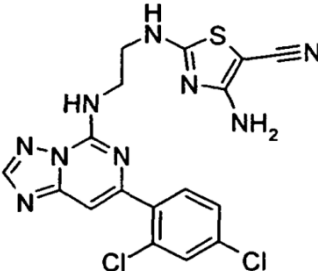
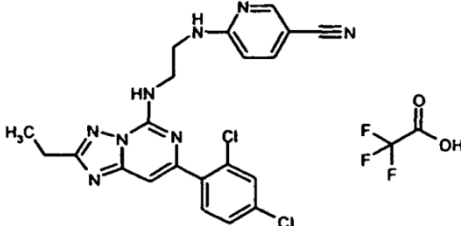
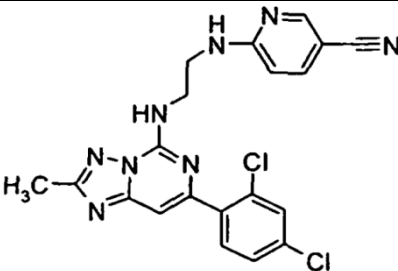
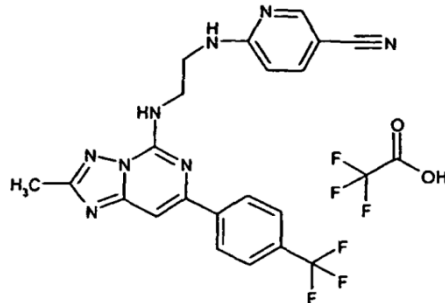
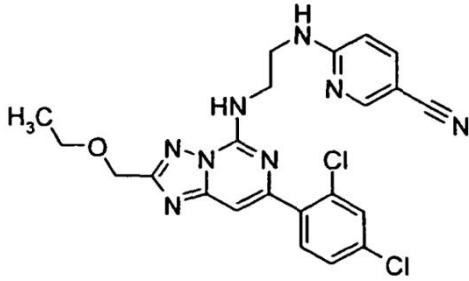


- Se introducen 200 mg (0,52 mmol) de 5-cloro-7-(4-trifluorometilfenil)[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 149A) y 133 mg (0,62 mmol) de diclorhidrato de 2-amino-6-[(2-aminoetil)amino]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 111A) en DMSO (2 ml), se añaden 0,54 ml (3,1 mmol) de DIEA y la solución de reacción se irradia en un reactor de microondas a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 98 mg (38% del teórico) del producto como un sólido.

CLEM (procedimiento 8): $R_t=1,30$ minutos ($m/z = 512$ ($M+H$)⁺)

- RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,73$ (t, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,32 (m ancho, 1H), 7,22 (m ancho, 1H), 6,31 (s ancho, 1H), 5,68 (m ancho, 1H), 4,44 (q, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 1,37 (t, 3H).

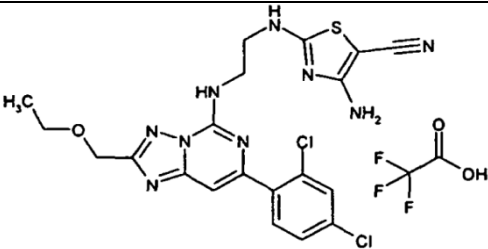
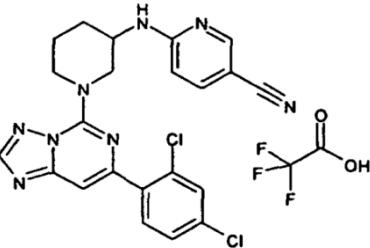
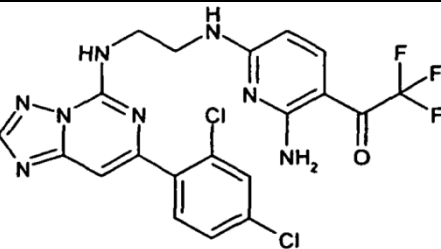
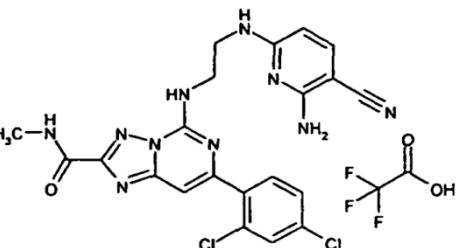
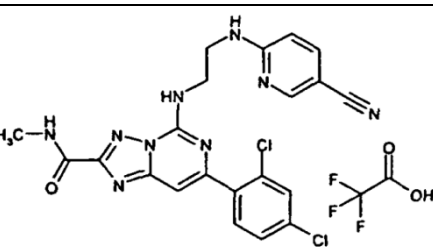
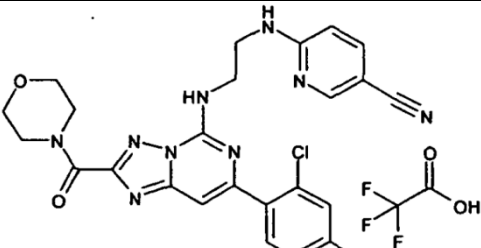
Los siguientes productos se obtienen de forma análoga a los procedimientos descritos para el Ejemplo 5 o el Ejemplo 7 (u otro que se indique de forma explícita):

Ejemplo	Estructura	Caracterización
161		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,76$ min EM (IEPpos): $m/z = 446$ (M + H) ⁺ .
162		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 2,14$ min EM (IEPpos): $m/z = 453$ (M + H) ⁺ .
163		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,25$ min EM (IEPpos): $m/z = 439$ (M + H) ⁺ .
164		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,61$ min EM (IEPpos): $m/z = 439$ (M + H) ⁺ .
165		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,30$ min EM (IEPpos): $m/z = 483$ (M + H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
166		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,33$ min EM (IEPpos): $m/z = 532$ (M + H) ⁺ .
167		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,01$ min EM (IEPpos): $m/z = 473$ (M + H) ⁺ .
168		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,20$ min EM (IEPpos): $m/z = 440$ (M + H) ⁺ .
169		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 2,11$ min EM (IEPpos): $m/z = 512$ (M + H) ⁺ .
170		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,66$ min EM (IEPpos): $m/z = 571$ (M + H) ⁺ .
171		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,73$ min EM (IEPpos): $m/z = 565$ (M + H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
172		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,21$ min EM (IEPpos): $m/z = 504$ (M + H) ⁺ .
173		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,38$ min EM (IEPpos): $m/z = 465$ (M + H) ⁺ .
174		CL/EM (procedimiento 9): $R_t = 2,56$ min EM (IEPpos): $m/z = 511$ (M + H) ⁺ .
175		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,85$ min EM (IEPpos): $m/z = 497$ (M + H) ⁺ .
176		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,85$ min EM (IEPpos): $m/z = 482$ (M + H) ⁺ .
177		CL/EM (procedimiento 9): $R_t = 2,21$ min EM (IEPpos): $m/z = 538$ (M + H) ⁺ .

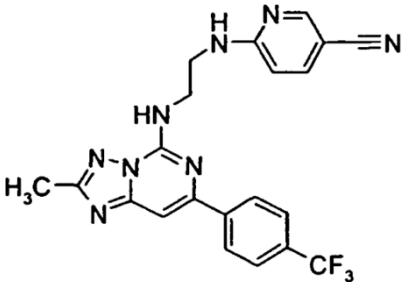
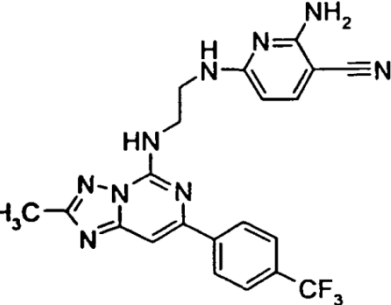
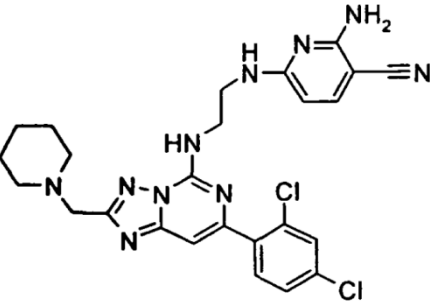
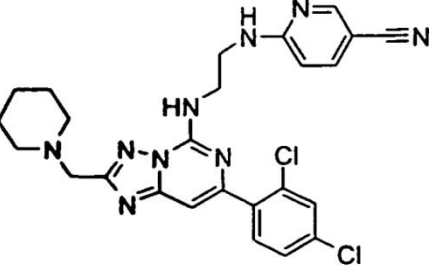
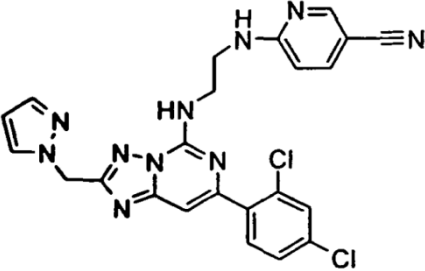
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
178		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,18$ min EM (IEPpos): $m/z = 553$ (M + H) ⁺ .
179		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,28$ min EM (IEPpos): $m/z = 453$ (M + H) ⁺ . RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = d = 8,59$ (s, 1H), 8,43 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 2,59 (s, 3H).
180		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,02$ min EM (IEPpos): $m/z = 539$ (M + H) ⁺ .
181		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,82$ min EM (IEPpos): $m/z = 508$ (M + H) ⁺ .
182		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,47$ min EM (IEPpos): $m/z = 493$ (M + H) ⁺ .

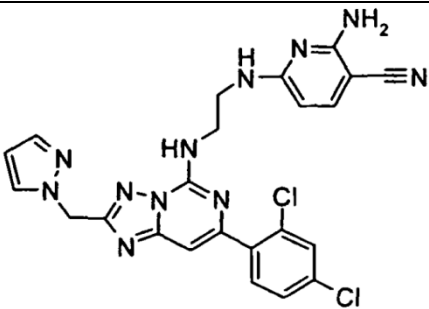
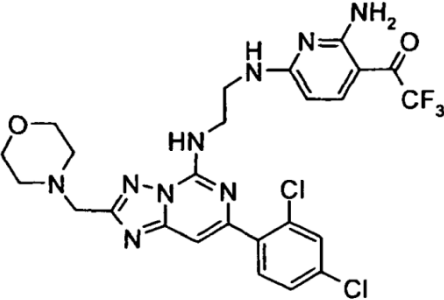
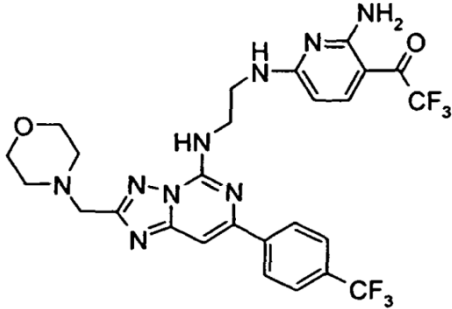
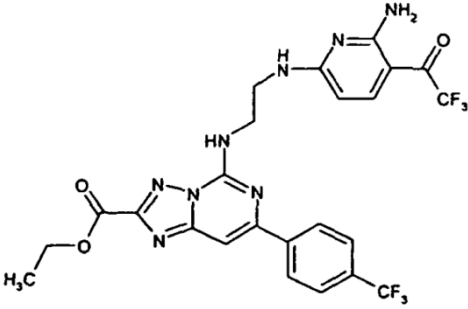
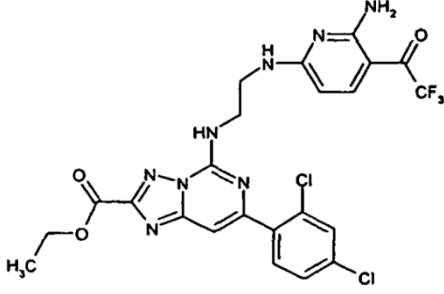
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
183		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,70$ min EM (IEPpos): $m/z = 539$ (M + H) ⁺ .
184		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,40$ min EM (IEPpos): $m/z = 440$ (M + H) ⁺ . RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 8,55$ (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,35 (m ancho, 1H), 7,25 (m ancho, 1H), 6,35 (m ancho, 2H), 5,73 (m ancho, 1H), 3,84 (m ancho, 2H), 3,59 (m ancho, 2H).
185		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,30$ min EM (IEPpos): $m/z = 545$ (M + H) ⁺ . RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 8,50$ (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 1,40 (s, 4H).
186		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,78$ min EM (IEPpos): $m/z = 446$ (M + H) ⁺ . RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 8,57$ (s, 1H), 8,50 (m, 2H), 8,27 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,58 (m, 2H).
187		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,31$ min EM (IEPpos): $m/z = 512$ (M + H) ⁺ .

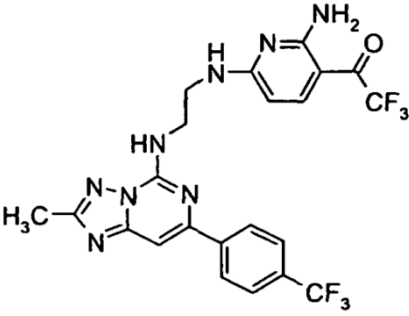
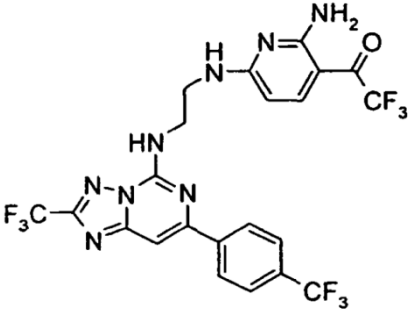
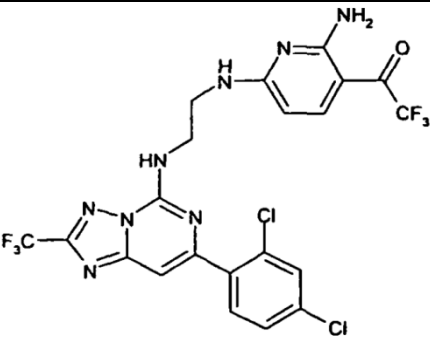
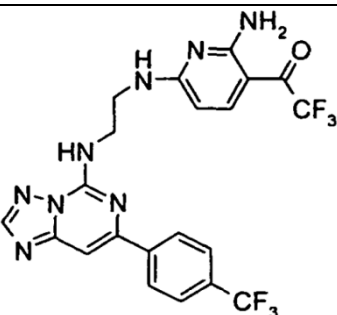
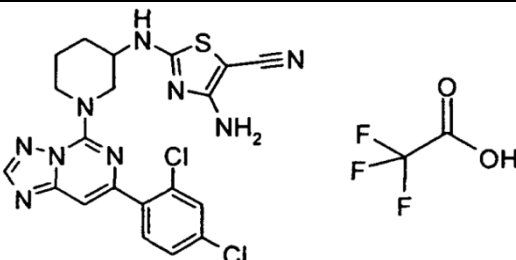
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
188		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,25$ min EM (IEPpos): $m/z = 439$ (M + H) ⁺ .
189		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,23$ min EM (IEPpos): $m/z = 454$ (M + H) ⁺ .
190		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,03$ min EM (IEPpos): $m/z = 537$ (M + H) ⁺ .
191		CL/EM (procedimiento 9): $R_t = 1,79$ min EM (IEPpos): $m/z = 522$ (M + H) ⁺ .
192		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,24$ min EM (IEPpos): $m/z = 505$ (M + H) ⁺ .

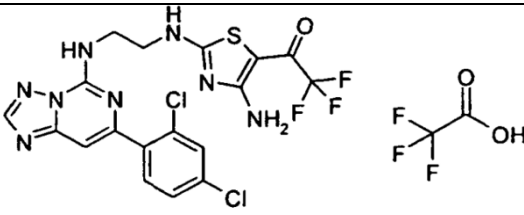
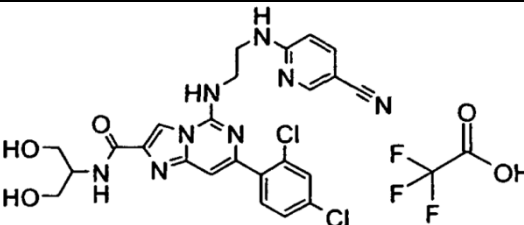
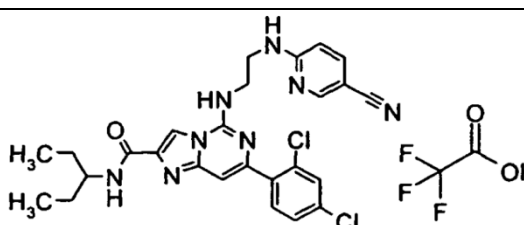
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
193		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,44$ min EM (IEPpos): $m/z = 520$ (M + H) ⁺ .
194		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,64$ min EM (IEPpos): $m/z = 610$ (M + H) ⁺ .
195		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 1,60$ min EM (IEPpos): $m/z = 610$ (M + H) ⁺ .
196		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 2,47$ min EM (IEPpos): $m/z = 583$ (M + H) ⁺ .
197		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 2,52$ min EM (IEPpos): $m/z = 583$ (M + H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
198		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 2,30$ min EM (IEPpos): $m/z = 525$ (M + H) ⁺ .
199		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 2,61$ min EM (IEPpos): $m/z = 579$ (M + H) ⁺ .
200		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 2,68$ min EM (IEPpos): $m/z = 579$ (M + H) ⁺ .
201		CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 2,25$ min EM (IEPpos): $m/z = 511$ (M + H) ⁺ .
202		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,26$ min EM (IEPpos): $m/z = 486$ (M + H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Caracterización
203		CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,46$ min EM (IEPpos): $m/z = 517$ (M + H) ⁺ .
204		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,09$ min EM (IEPpos): $m/z = 541$ (M + H) ⁺ .
205		CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 1,47$ min EM (IEPpos): $m/z = 537$ (M + H) ⁺ .

B) Valoración de la actividad fisiológica

La idoneidad de los compuestos de acuerdo con la invención para tratar trastornos hematológicos se puede mostrar en los siguientes sistemas de ensayo:

5 Ensayo *In Vitro*

La actividad inhibidora de las sustancias activas se determina en un ensayo bioquímico. Los ingredientes requeridos para este fin se mezclan en una placa de microvaloración de 384 pocillos negros con base transparente (de Greiner, número de catálogo 781092). Los requerimientos a este respecto para cada pocillo de la placa de microvaloración de 384 pocillos son GSK3 β 5 nM (de Upstate, número de catálogo xy), sustrato GSM GSK3B 40 μ M (secuencia H-RRRPASVPPSPSLSRHS-(pS)-HQRR, de Upstate, número de catálogo 2-533), nicotinamida adenina dinucleótido NADH 30 μ M (Roche Diagnostics, número de catálogo 10107735), trifosfato de adenosina ATP 50 μ M (de Sigma, número de catálogo A7966) y fosfoenolpiruvato 2 mM (de Roche, número de catálogo 128112). El tampón de reacción requerido en el que tiene lugar la reacción bioquímica consiste en clorhidrato de tris-HCl Trizma 50 mM pH: 7,5 (de Sigma, número de catálogo T3253), cloruro de magnesio MgCl₂ 5 mM (de Sigma, número de catálogo M8266), DL-ditiotreitol DTT 0,2 mM (de Sigma, número de catálogo D9779), ácido etilendiaminotetracético EDTA 2 mM (de Sigma, número de catálogo E6758), Triton X-100 al 0,01% (de Sigma, número de catálogo T8787) y albúmina sérica bovina BSA al 0,05% (de Sigma, número de catálogo B4287).

Las sustancias activas se disuelven en dimetil sulfóxido DMSO (de Sigma, número de catálogo D8418) en una concentración de 10 mM. Las sustancias activas se añaden en concentraciones en serie de 10 μ M, 1 μ M, 0,1 μ M, 0,01 μ M, 0,001 μ M, 0,0001 μ M, 0,00001 μ M, 0,000001 μ M a las mezclas de la reacción bioquímica. Como control, se añade dimetil sulfóxido en lugar de la sustancia en una concentración final de 0,1%.

La reacción se incuba a 30 °C durante 2 horas y luego se mide la fluorescencia resultante en un instrumento Tecan Safire-XFLUOR4, versión V4.50 (número de serie 12901300283) con las especificaciones: modo de medición – fluorescencia medida desde abajo, longitud de onda de extinción 340 nm, longitud de onda de emisión 465 nm, anchura de la rendija de extinción 5 nm, anchura de la rendija de emisión 5 nm, modo de ganancia 120, retraso 0 μ s, número de destellos de luz por medición 3, y un tiempo de integración de 40 μ s.

La actividad de GSK3 β se mide en unidades de fluorescencia, siendo los valores de la cinasa no inhibida fijados a 100% y de la cinasa totalmente inhibida fijados a 0%. La actividad de las sustancias activas se calcula en relación con estos valores de 0% y 100%.

Tabla A

Ejemplo nº	CI ₅₀ [nM]	Ejemplo nº	CI ₅₀ [nM]
1	34	117	94
4	5	120	124
5	15	128	3
6	44	129	7
7	183	131	6
8	178	134	22
32	148	137	5
36	15	140	4
38	23	145	62
39	23	147	24
40	24	148	12
53	81	149	10
56	91	150	11
57	93	153	14
63	173	154	19
66	196	167	61
65	188	180	50
77	17	185	39
81	8	186	27
93	72	194	0.7
111	89	202	5
112	54	203	3
113	41	Ent.B 123	22
115	5		

Ensayos de proliferación de CD34+ para las pruebas de inhibidores de GSK3β

5 Se caracterizan células madre hematopoyéticas adultas por la expresión específica de proteínas asociadas a la membrana. Estos marcadores de superficie se proporcionan en un número apropiado, adecuado para su peso molecular. Esta clase incluye también la molécula a la que se hace referencia como CD34 y que sirve para la identificación, caracterización y aislamiento de células madre hematopoyéticas adultas. Estas células madre también se pueden aislar a partir de médula ósea, sangre periférica o sangre del cordón umbilical. Estas células tienen viabilidad limitada en cultivos *in vitro* pero se pueden estimular para que proliferen y se diferencien por diversas adiciones al medio de cultivo. Se usan células positivas a CD34 con el fin de probar la influencia de sustancias sobre la actividad de glucógeno sintetasa cinasa 3. Con este fin, en una primera etapa se aíslan células mononucleares de sangre de cordón umbilical por medio de etapas de centrifugación diferencial.

10 Con este fin, se diluye sangre de cordón umbilical 1:4 con solución salina tamponada con fosfato. Se cargan viales de centrifugación de 50 ml con 17 ml de Ficoll (densidad 1,077, Ficoll Paque Plus; Pharmacia, número de catálogo 17-1440-02). Se disponen estratificados sobre esto 30 mililitros de la sangre de cordón umbilical diluida 1:4 y luego se centrifuga a 400×g a temperatura ambiente durante 30 minutos. A este respecto, se desconectan los frenos de la

centrífuga. Debido a la centrifugación, se recogen células mononucleares en la interfase. Estas se retiran con ayuda de una pipeta de 30 ml y se transfieren a un nuevo vial de centrifugación de 50 ml y se lleva el volumen hasta 30 ml con solución salina tamponada con fosfato. Se centrifugan estas células a 300×g con el freno conectado a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se descarga el líquido sobrenadante y se vuelve a suspender el sedimento celular en 30 ml de solución salina tamponada con fosfato. Se centrifugan de nuevo estas células a 200×g con el freno conectado a 20 °C durante 15 minutos.

Para aislar las células positivas a CD34 de las células ricas en mononucleares se vuelve a suspender en una concentración de 1×10^8 células por 300 microlitros de tampón MACS (0,5% de albúmina sérica bovina exenta de endotoxina en solución salina tamponada con fosfato). Se añaden 100 microlitros de reactivo de bloqueo FCR (Miltenyi Biotec, número de catálogo 130-046-702) y 100 microlitros de microesferas CD34 (Miltenyi Biotec, número de catálogo 130-046-702). Esta suspensión se incuba a 4 °C durante 30 minutos. Se diluyen entonces las células con 20 volúmenes de tampón MACS y se centrifuga a 300×g durante 10 minutos. Se descarta el líquido sobrenadante y se vuelven a suspender las células en 500 microlitros de tampón MACS. Se cargan las células tratadas de este modo en una columna LS (Miltenyi Biotec, número de catálogo 130-042-401) y se purifica usando un imán Midi MACS (Miltenyi Biotec, número de catálogo 130-042-303).

El número de células positivas a CD34 se determina por recuento de las células usando una cámara de Neubauer. La pureza de las células se determina por protocolos normalizados usando el procedimiento de clasificación celular activado por fluorescencia (Becton Dickinson, BD FACS™ Sample Prep Assistant SPAll Upgrade Kit, número de catálogo 337642).

Para determinar la influencia de la modulación de la actividad de GSK3, se incuban células positivas a CD34 en una placa de microvaloración de 96 pocillos a 37 °C y 5% de dióxido de carbono durante 7 días y luego se determinan las velocidades de proliferación en base a los recuentos celulares.

Con este fin, se toman 500 células positivas a CD34 en 100 microlitros de medio IMDM (Life Technology, número de catálogo 12440-046), suero bovino fetal al 10% (Life Technology, número de catálogo 10082-139) y 20 nanogramos por mililitro de factor de célula madre (R&D, número de catálogo 255-SC-010) en cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos de fondo en U (Greiner Bio-One, número de catálogo 650 180). Adicionalmente se mezclan las células también con diferentes concentraciones de sustancias disueltas en dimetil sulfoxido (Sigma Aldrich, número de catálogo D5879-1L). Se proporcionan respectivamente a 4 pocillos el recuento celular indicado de 5000 células positivas a CD34 por pocillo con 10 micromol, 4 pocillos con 5 micromol, 4 pocillos con 2,5 micromol, 4 pocillos con 1,25 micromol, 4 pocillos con 0,625 micromol, 4 pocillos con 0,3125 micromol, 4 pocillos con 0,156 micromol, 4 pocillos con 0,078 micromol y como control 4 pocillos con 0,1% de dimetil sulfoxido como concentración final.

Se incuban las células tratadas de este modo en un incubador de cultivos celulares a 37 °C y 5% de dióxido de carbono durante 7 días. Se determina la velocidad de proliferación por medio de un nuevo recuento de las células usando una cámara de recuento de Neubauer, disponiéndose las células solo con el factor de célula madre fijado a un valor de 100%, y estando relacionados el resto de valores con este valor.

Ensayo In Vivo

Las investigaciones del efecto *in vivo* de los compuestos de acuerdo con la invención tienen lugar usando ratones macho de 6 semanas C57BL/6 (Charles River, Sulzfeld, Alemania) con un peso de 18-22 g. Estos animales se mantienen en ciclos lumínicos apropiados para las especies de 12 horas de luz/oscuridad con condiciones climáticas constantes y con agua y comida *ad libitum*. Las concentraciones de los agentes quimioterápicos usados se administran a los animales de acuerdo con las instrucciones del fabricante por inyecciones intraperitoneales (i.p.) en la tercera pared caudal del abdomen. Se aplica el mismo procedimiento a las sustancias relevantes de la invención. Se toman muestras de sangre del plexo venoso retrobulbar usando pipetas Pasteur. Se determina el número de granulocitos neutrófilos de forma totalmente automatizada usando sistemas de citometría de flujo.

C) Ejemplos de realizaciones de composiciones farmacéuticas

Las sustancias de acuerdo con la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas de las siguientes formas:

Comprimido:

Composición:

100 mg de los compuestos del Ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz, 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm

Producción:

Se granula la mezcla del compuesto del Ejemplo 1, lactosa y almidón con una solución de 5% de potencia (m/m) de PVP en agua. Los gránulos se secan y luego se mezclan con estearato de magnesio durante 5 minutos. La mezcla se comprime con una prensa de comprimidos convencional (véase antes para el formato de los comprimidos).

5 **Suspensión oral:**

Composición:

1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma xantana) (de FMC, USA) y 99 g de agua.

10 ml de suspensión oral corresponden a una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

10 Producción:

Se suspende el Rhodigel en etanol, y se añade el compuesto del Ejemplo 1 a la suspensión. Se añade el agua con agitación. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 h hasta que se completa el hinchamiento de Rhodigel.

Solución que se puede administrar por vía intravenosa:

Composición:

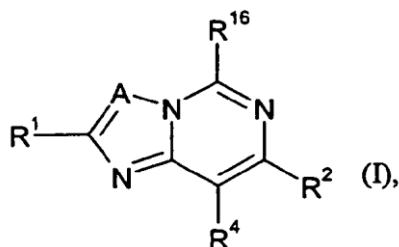
15 1 mg del compuesto del Ejemplo 1, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyección.

Producción:

Se disuelve el compuesto del Ejemplo 1 junto con polietilenglicol 400 en el agua mediante agitación. Esta solución se esteriliza por filtración (diámetro de poro 0,22 µm) y se envasa en condiciones asépticas en frascos de infusión esterilizados por calor. Estos se cierran con tapones de infusión y precintos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula



5 en la que

A representa N o CR¹⁵,

en el que

R¹⁵ representa hidrógeno, bromo o cloro,

10 R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, dihidroxipropilaminocarbonilo, dihidroxibutilaminocarbonilo, dihidroxipentilaminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, heterociclil de 5 ó 6 miembros-carbonilo, -CH₂R¹³ o -CH₂CH₂R¹⁴,

15 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcocicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino y alquilsulfonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino y heterociclilo de 5 ó 6 miembros,

pudiendo estar el heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

20 y

pudiendo estar el heterociclilcarbonilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

y

25 representando

R¹³ hidroxilo, amino, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, heterociclilo de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

30 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alcocicarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

y

35 pudiendo estar el heterociclilo y el heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

y

representando

R¹⁴ hidroxilo, amino, ciano, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, heterociclilo de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

5 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo y alquilcarbonilamino sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino ,

y

10 pudiendo estar el heterociclilo y el heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y alquil C₁-C₄-aminocarbonilo,

R² representa arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros,

15 pudiendo estar el arilo y el heteroarilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por hidroxilo, hidroximetilo, amino, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-metilo, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-aminometilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, alquil C₁-C₄-aminosulfonilo, fenilo, benciloxi, heterociclilo de 5 ó 6 miembros-carbonilo, heterociclil de 5 ó 6 miembros-metilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

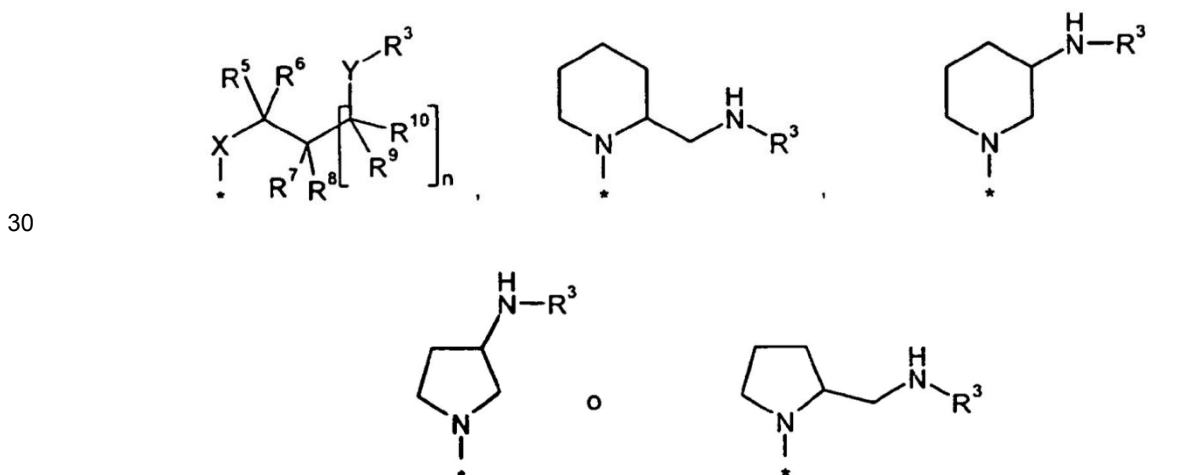
20 pudiendo estar el fenilo, benciloxi, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, heterociclilmetilo y heteroarilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

25 o

dos de los sustituyentes del arilo forman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos un 1,3-dioxolano o 1,4-dioxano,

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₃, metiltio o ciclopropilo,

R¹⁶ representa un grupo de la fórmula



significando

* el punto de unión al heterociclo,

n representa el número 0 ó 1,

35 X representa NR¹¹, S u O,

representando

R¹¹ hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

Y representa NR¹², S u O,

representando

R¹² hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

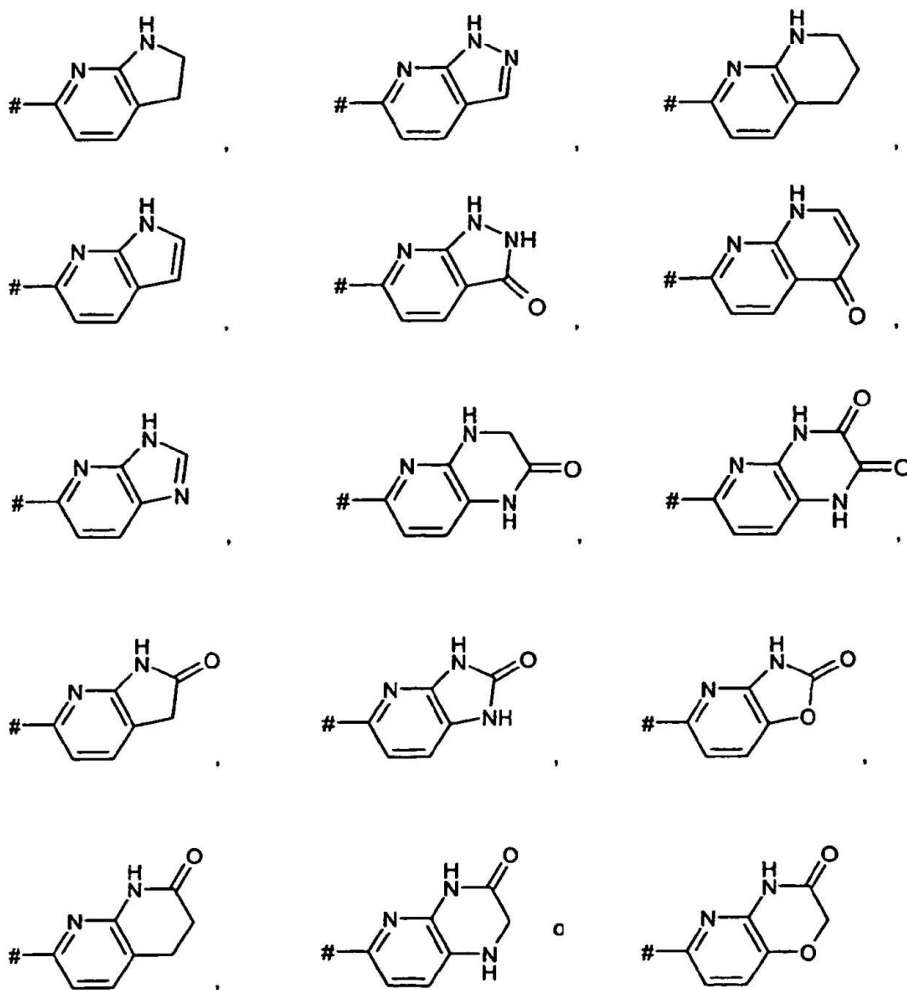
- 5 R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropil-aminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo,

pudiendo estar el 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo y 1,3-tiazol-5-ilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y cicloalquil C₃-C₆-carbonilo,

pudiendo estar el alquilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C₃-C₆,

15 o

R³ representa un grupo de la fórmula



significando

el punto de unión a Y,

- 20 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo,

5 R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

A representa N o CR¹⁵,

en el que

10 R¹⁵ representa hidrógeno,

R¹ representa hidrógeno, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, dihidroxipropilaminocarbonilo, dihidroxibutilaminocarbonilo, dihidroxipentilaminocarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, -CH₂R¹³ o -CH₂CH₂R¹⁴,

15 pudiendo estar el alquilaminocarbonilo sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo,

pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

20 y

pudiendo estar el pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo y piperazinilcarbonilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

y

25 representando

R¹³ hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridilo,

30 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino y alquilaminocarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

y

pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

35 y

representando

R¹⁴ hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o piridilo,

40 pudiendo estar el alcoxi, alquilamino y alquilaminocarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-amino, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y alquil C₁-C₄-carbonilamino,

y

pudiendo estar el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y piridilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄-amino,

45

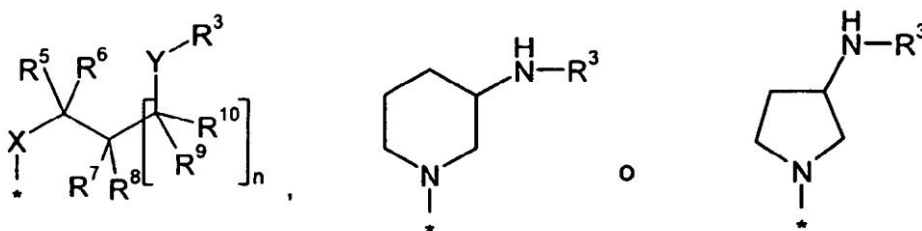
R² representa fenilo,

pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-metilo, alquil C₁-C₄-aminometilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilamino, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilamino, alquil C₁-C₄-aminosulfonilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo,

pudiendo estar el fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo y piperazinilmetilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo C₁-C₄,

R⁴ representa hidrógeno o cloro,

R¹⁶ representa un grupo de la fórmula



significando

* el punto de unión al heterociclo,

n representa el número 0,

X representa NR¹¹, S u O,

representando

R¹¹ hidrógeno o metilo,

Y representa NR¹², S u O,

representando

R¹² hidrógeno o metilo,

R³ representa 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 2-ciclopropil-aminopirimid-4-ilo, 2-metilaminopirimid-4-ilo, 2-etilaminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo,

pudiendo estar el 2-piridilo, pirimid-2-ilo, 2-aminopirimid-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo y 1,3-tiazol-5-ilo sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, alquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y cicloalquil C₃-C₆-carbonilo,

pudiendo estar el alquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo y cicloalquilcarbonilo sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por halógeno, ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo y cicloalquilo C₃-C₆,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ representa hidrógeno,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa hidrógeno,

R⁹ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa hidrógeno,

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

3. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque

A representa N o CR¹⁵,

5 en el que

R¹⁵ representa hidrógeno,

R¹ representa hidrógeno, metilo o -CH₂R¹³,

representando

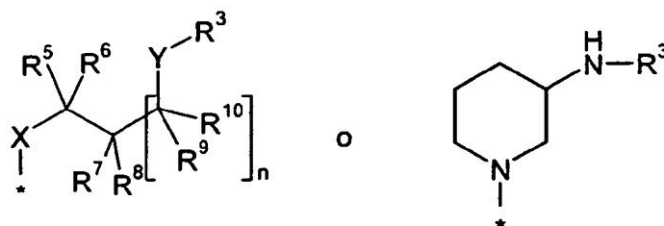
R¹³ morfolinilo,

10 R² representa fenilo,

pudiendo estar el fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R¹⁶ representa un grupo de la fórmula



15

significando

* el punto de unión al heterociclo,

n representa el número 0,

X representa NR¹¹,

20 representando

R¹¹ hidrógeno,

Y representa NR¹²,

representando

R¹² hidrógeno,

25 R³ representa 2-piridilo o 1,3-tiazol-2-ilo,

pudiendo estar el 2-piridilo y el 1,3-tiazol-2-ilo sustituidos con 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente unos de otros del grupo constituido por ciano, nitro, amino, trifluorometilcarbonilo y metilcarbonilo,

R⁵ representa hidrógeno o metilo,

30 R⁶ representa hidrógeno,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁸ representa hidrógeno,

R⁹ representa hidrógeno,

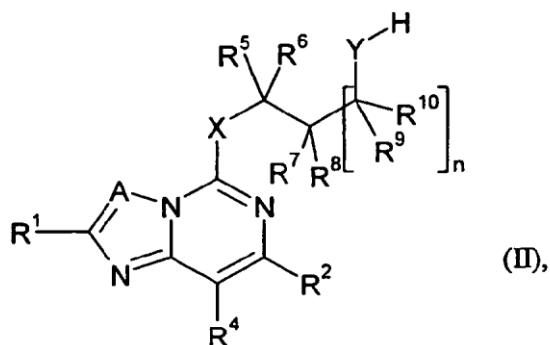
R^{10} representa hidrógeno,

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales según la reivindicación 1, caracterizado porque

5 [A] se hace reaccionar

un compuesto de la fórmula



en la que

A, n, X, Y, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

10 con un compuesto de la fórmula



en la que

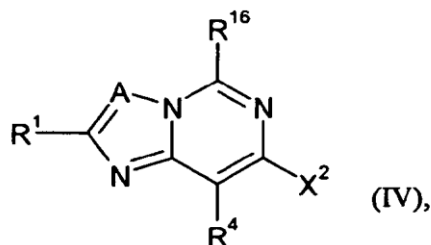
R^3 tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y

X^1 representa halógeno, preferentemente cloro o flúor,

15 o

[B] se hace reaccionar

un compuesto de la fórmula



en la que

20 A, R^1 , R^4 y R^{16} tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y

X^2 representa yodo, bromo, cloro o trifluorometanosulfonilo, preferentemente yodo o bromo,

con un compuesto de la fórmula



en la que

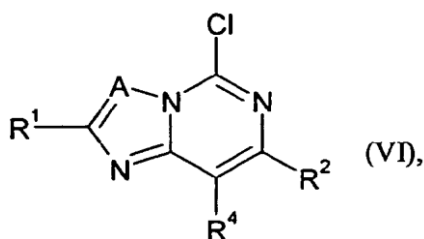
R^2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y

Q representa $-B(OH)_2$, un éster de ácido borónico, preferentemente éster pinacólico de ácido borónico o $-BF_3^-K^+$,

5 en condiciones de acoplamiento de Suzuki,

o

[C] se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



en la que

10 A, R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula



en la que

15 R^{16} tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

6. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

20 7. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades hematológicas.

8. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

9. Medicamento según la reivindicación 8 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades hematológicas.