Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda
CSA125845

Industria y Comercio

SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-108096- -00000-0000
Fecha: 2010-09-01 16:46:19 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 345

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

10-108096

1/2

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO** TIAZOLIL-DIHIDRO-INDAZOLES

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-108096- -00000-0000
Fecha: 2010-09-01 16:46:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 345

FORMULARIO UNICO D[illegible]

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1. ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
   ☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2. SOLICITANTE (71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3. REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4. INVENTOR (ES) (72)

1. **Darryl McCONNELL**
   Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania
2. **Maria IMPAGNATIELLO**
   Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania
3. **Dirk KESSLER**
   Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania
4. **Oliver KRAEMER**
   Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania
5. **Siegfried SCHNEIDER**
   Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania
6. **Lars Van Der VEEN**
   Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania
7. **Ulrike WEYER-CZERNILOFSKY**
   Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania
8. **Tobias WUNBERG**
   Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

5. PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/052959 Fecha: 13 de marzo de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/112565 A1 Fecha: 17 de septiembre de 2009

(6) **Título (54)**

TIAZOLIL-DIHIDRO-INDAZOLES

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 513/004

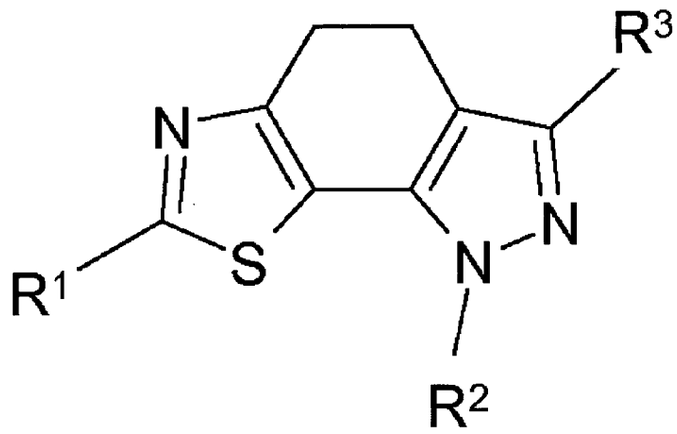
(8) **Prioridad** SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	13 de marzo de 2008	08152721.0

(9) **Comprobante de pago No.:** 10-67,891 **Fecha:** 18 de agosto de 2010
Comprobante de pago No.: 10-69,414 **Fecha:** 23 de agosto de 2010

(10) **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 1 reivindicación adicional después de la décima reivindicación por $26.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(1)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/112565 A1

   Descripción:

   Páginas 149 en el idioma original

   Páginas 158 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 11

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

5

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha alli indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional -en Mainz. ----------

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH,domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ---------- está constituída y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER ----------

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA * MUNICH *

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

Derechos para la Nación US $ 6.-
Fondo Rotatorio US $ 100.-
Tasa consular US $ 1 x DM 1,60 = DM 169.60 PAGADO

COPIA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
31 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

DOCUMENTO DE SALIDA

LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 ENE -4 A 11:44

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C

NOTARIO ENCARGADO

31 AGO 2010

REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA VEINTISEIS DE BOGOTA D.C.

1-1045133

REPUBLICA DE COLOMBIA * MUNICIPIO

...ARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D. - COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein, GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como ante tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instued by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

Given and signed this/Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en INTERNATIONAL GMBH

ppa.

Dr. Dieter Laudien

Signature

REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
31 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO

© CAVELIER ABOGADOS

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* on the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is autorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

COTEJO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

31 AGO 2010

NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA

Mabel Andrea Rodriguez D.

NOTARIA (E)

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

UR.Nr. 2659 / 95 V

7

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.

2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim

Landgericht Mainz

- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedrückten Dienst - xxxxxxxx - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig

Der Präsident des

Landgericht Mainz

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861 30,-

1995

Amtsinspektor

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Dra. Nidia Andrea Rodriguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

COTEJO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
31 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,

2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.

COTEJO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
31 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringen Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

El notario suplente

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente - Ingelheim

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil nove

noventa y cinco

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
31 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 169 del 18 de diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996. Pagados derechos y Fondo Rotatorio US$ 106,--

---

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARMINDA [illegible]
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 0599 [illegible]

3

CONSULADO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
31 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

_____

_____

C. C. _____

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA) EN ESTA NOTARIA.

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA

DOCUMENTO

LEGALIZACION

COBRO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

31 AGO 2010

NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA

Ana Andrea Rodríguez

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

COPIA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
31 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO
Mabel Andrea Rodríguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante el 03 NOV 2009
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA D.C.
Compareció (eron)
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Luz Clemencia Sobrez

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Jaime Vargas Pinto
NOTARIO ENCARGADO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

COPIA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. TENGO COTEJAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
31 AGO 2010
NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
María Andrea Rodríguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

Certified Copy

OC 12

Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Darryl McCONNELL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Australia
Maria IMPAGNATIELLO, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Italy
Dirk KESSLER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Oliver KRAEMER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Siegfried SCHNEIDER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Lars van der VEEN, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of the Netherlands
Ulrike WEYER-CZERNILOFSKY, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Tobias WUNBERG, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

"THIAZOLYL-DIHYDRO-INDAZOLES"

for which a first application was filed in **Europe**
Serial No.: **EP 08152721.0**
Filing Date: **March 13, 2008**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
residing in
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.
Done and signed at

DMcConnell
Darryl McCONNELL

26/2/2009
Date

.../2

13

Maria IMPAGNATIELLO — Date: 13.03.2009

Dirk KESSLER — Date: 26.02.2009

Oliver KRAEMER — Date: 26.02.2009

Siegfried SCHNEIDER — Date: 26.02.2009

Lars van der VEEN — Date: 26.02.2009.

Ulrike WEYER-CZERNILOFSKY — Date: 26.2.2009

Tobias WUNBERG — Date: 26.02.2009

Gebühr in Höhe von € 13,20 gem. § 14 TP 13 GebG idF BGBl. II 128/2007 entrichtet.

B.R.Zl.: 353/2009/Au.

Ich bestätige die Echtheit der am 26.2.2009 (sechsundzwanzigsten Februar zweitausendneun) geleisteten Unterschriften ----------

a) des Herrn **Darryl MCCONNELL**, geboren am 21.08.1969 (einundzwanzigsten August neunzehnhundertneunundsechzig), Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, ----------

b) des Herrn **Dirk Heinz KEßLER**, geboren am 13.06.1975 (dreizehnten Juni neunzehnhundertfünfundsiebzig), Binger Straße 173, A-55216 Ingelheim am Rhein, ----------

c) des Herrn **Oliver KRÄMER**, geboren am 06.11.1972 (sechsten November neunzehnhundertzweiundsiebzig), Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, ----------

d) des Herrn **Siegfried SCHNEIDER**, geboren am 19.07.1971 (neunzehnten Juli neunzehnhunderteinundsiebzig), Binger Straße 173, A-55216 Ingelheim am Rhein,

e) des Herrn **Lars VAN DER VEEN**, geboren am 15.04.1971 (fünfzehnten April neunzehnhunderteinundsiebzig), Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein,

f) der Frau **Doktor Ulrike WEYER-CZERNILOFSKY**, geboren am 10.03.1957 (zehnten März neunzehnhundertsiebenundfünfzig), Biologin, Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein und ----------

g) des Herrn **Tobias WUNBERG**, geboren am 19.08.1967 (neunzehnten August neunzehnhundertsiebenundsechzig), Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein . ----------

sowie die Echtheit der am 13.3.2009 (dreizehnten März zweitausendneun) geleisteten Unterschrift ----------

h) der Frau **Maria IMPAGNATIELLO**, geboren am 15.01.1969 (fünfzehnten Jänner neunzehnhundertneunundsechzig), Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, ----------

Wien, am 23.4.2009 (dreiundzwanzigsten April zweitausendneun) ----------

Dr. Christoph VÖLKL
ÖFFENTLICHER NOTAR
1
Wien-Alsergrund, Wien
REPUBLIK ÖSTERREICH

Dr. Christoph VÖLKL
ÖFFENTLICHER NOTAR
1
Wien-Alsergrund, Wien
REPUBLIK ÖSTERREICH

Dr. Christoph VÖLKL
öffentlicher Notar

15

Neue Adresse:
1010 Wien, Schmerlingplatz 11

Gebühr € 11,-
entrichtet
30. APR. 2009

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

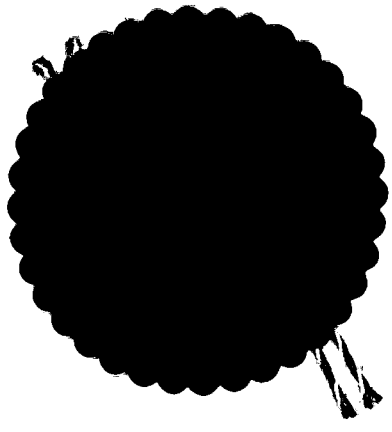
1. Land: ÖSTERREICH
Pays:
Diese öffentliche Urkunde / Le présent document officiel
2. ist unterzeichnet von Dr. Christoph Völkl
á été signé par
3. in seiner Eigenschaft als öffentlicher Notar
agissant en qualité de
4. Ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) Dr. Christoph
le sceau/timbre qui y figure est celui de Völkl
Bestätigt / Ainsi fait 30. APR. 2009
5. in WIEN 6. am
á(lieu) le (date)
7. durch / par (autorité d'attestion) 8. unter Zl. 101Jv 4086/09w
den Präsidenten des Landesgerichtes für sous N° du registre
ZRS Wien, 1040 Wien, Schwarzenbergplatz 11
Für die Präsidentin:
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift
Sceau ou timbre Signature
FOI Fabsits

PRÄSIDENT DES LANDESGERICHTES FÜR ZRS WIEN

Conformity of the above copy with the original is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 13th day of July 2010/Ke

Notary public



Präsidentin des Landgerichts 3 Mainz

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Horst Heintskill

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 15.07.2010

7. durch die Präsidentin des Landgerichts

8. unter Nr. 1282/2010

9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift

Präsidentin des Landgerichts 3 Mainz

Marliese Dicke

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 15.07.10
Beyer
Justizbeschäftigte

La presente traducción oficial **No. 0091/10** *fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.*

A continuación se traducen un Registro de Autenticación Notarial y dos apostillas en alemán en un DOCUMENTO DE CESIÓN.

Pagada tasa en cuantía de €13,20 según Artículo 14 TP 13 de la Ley de Tasas (GebG) en la versión del Boletín Federal II 128/2007.

Registro de Autenticaciones No.: 353/2009/Au

Certifico la autenticidad de las firmas puestas el 26.02.2009 (el veintiséis de febrero de dos mil nueve)----------

a) del señor **Darryl MCCONNELL**, nacido el 21.08.1969 (veintiuno de agosto de mil novecientos sesenta y nueve), Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, ----------

b) del señor **Dirk Heinz KEßLER**, nacido el 13.06.1975 (trece de junio de mil novecientos setenta y cinco), Binger Straße 173, A-55216 Ingelheim am Rhein, ----------

c) del señor **Oliver KRÄMER**, nacido el 06.11.1972 (seis de noviembre de mil novecientos setenta y dos), Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, ----------

d) del señor **Siegfried SCHNEIDER**, nacido el 19.07.1971 (diecinueve de julio de mil novecientos setenta y uno), Binger Straße 173, A-55216 Ingelheim am Rhein,----------

e) del señor **Lars VAN DER VEEN**, nacido el 15.04.1971 (quince de abril de mil novecientos setenta y uno), Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein ----------

f) de la señora Doctora **Ulrike WEYER-CZERMLOFSKY**, nacida el 10.03.1957 (diez de marzo de mil novecientos cincuenta y siete), Bióloga, Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein y ----------

g) del señor **Tobias WUNBERG**, nacido el 19.08.1967 (diecinueve de agosto de mil novecientos sesenta y siete), Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein ----------

así como la autenticidad de la firma puesta el 13.3.2009 (trece de marzo de dos mil nueve) ----------

h) de la señora **Maria IMPAGNATIELLO**, nacida el 15.01.1969 (quince de enero de mil novecientos sesenta y nueve), Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein ----------

Viena, 23.04.2009 (veintitrés de abril de dos mil nueve).

SELLO: Dr. Christoph Völkl – NOTARIO PÚBLICO – Viena – Alsergrund – Viena – REPÚBLICA DE AUSTRIA

Dr. Christoph VÖLKL ÖFFENTLICHER NOTAR 1 Wien-Alsergrund, Wien REPUBLIK ÖSTERREICH

DR. CHRISTOPH VÖLKL
NOTARIO PÚBLICO

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

18

Tasa € 11,-
pagada
30 de abril de 2009

Nueva dirección:
1010 Viena, Schmerlingplatz 11

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: . . . . . **REPÚBLICA DE AUSTRIA**
   Pays

   Este documento público/Le présent document officiel

2. está firmado por la **Dr. Christoph Völkl**
   á été signé par

3. en su calidad de **Notario Público**
   agissant en qualité de

4. lleva el sello de la **Dr. Christoph Völkl**
   le sceau/timbre qui y figure est celui de

Certificado / Ainsi fait

5. en **VIENA**
   á (lieu)

6. el **30 de abril de 2009**
   le (date)

7. por / par (autorité d'attestation)
   el Presidente del Tribunal Regional de Asuntos Civiles, Viena, 1040 Viena, Schwarzenbergplatz 11.

8. bajo el No. **101 Jv 4086/09w**
   sous N° du registre

9. Sello/timbre
   Sceau ou timbre

Por la Presidenta:
10. Firma
    Signature

FOI Fabsits

SELLO: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE ASUNTOS CIVILES, VIENA

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998



APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Horst Heintskill

3. en su calidad de Notario

4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein

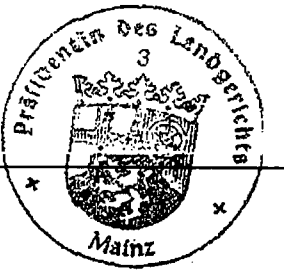
Certificado

5. en Maguncia **6.** el 15 de julio de 2010

7. por la Presidenta del Tribunal Regional

8. bajo el No. 1282/2010

9. Sello/timbre **10**. Firma



Marliese Dicke

Factura de gastos:
Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO[1] del. 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO[2]
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 15.07.10

Beyer
Funcionaria de justicia

SELLO: PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 30 de agosto de 2010

[1] JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.
[2] KostO = Reglamento de gastos notariales

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

20

TRADUCCION OFICIAL 312/2010 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

CESIÓN DE INVENTORES

A cambio de una compensación valiosa y adecuada, de cuya suficiencia y recibo acusamos recibo, los abajo firmantes (los cedentes)

DARRYL MCCONNELLM, Boehringer Ingelheim GmbH. CD Patents, Binger Strauss 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania. Un ciudadano de Australia

MARIA IMPAGNATIELLO, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemanaia, ciudadana italiana;

DIRK KESSLER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano alemán

OLIVER KRAEMER, , Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano alemán

SIEGFRIED SCHNEIDER, , Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano alemán

LARS VAN DER VEEN, , Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano holandés

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

21

ULRIKE WEYER-CAERNILOFSKY, , Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano alemán

TOBIAS WUNBERG, , Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano alemán

Inventores de un invento relacionado con:

"TIAZOLIL-DIHIDRO-INDAZOLES"

para el cual se presentó una primera solicitud en Europa, con número de serie EP 08152721,0

Fecha de radicación: 13 de marzo de 2008

Por la presente ceden y transfieren todos sus derechos, título e interés sobre el mismo a

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Residente en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano alemán

A quien se ha cedido todos los derechos y título sobre dicha invención para los siguientes territorios:

ARGENTINA, BRASIL, CANADA, CHILE, CHINA, COLOMBIA, ECUADOR, EGIPTO, INDIA, INDONESIA, PAKISTAN, PERÚ, SURAFRICA, TAIWAN, TAILANDIA, URUGUAY, VENEZUELA, VIET NAM, ESTADOS MIEMBROS DE LA GCC Y EMIRATOS ÁRABES UNIDOS

Sin ninguna restricción.

Expedido y firmado en

DARRYL MCCONNELL 26 DE FEBRERO DE 2009.

Eduardo Calado N

Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

(A continuación siguen las firmas de los demás inventores arriba mencionados, fijadas en la misma fecha, con excepción de la de MARIA IMPAGNETIELLO, del 13 de marzo de 2009.

APOSTILLA ZI 101JV 4086/0910

Se cerifica la conformidad de la copia anterior con el original. Ingelheim am Rhein, 13 de julio de 2010/Ke

Firmado: notario público

2 horas, 399 palabras.

APOSTILLE 1282/2010

ECN\ECN\ID-177256\WPCL002G

COLO-9255-841-152-3

Bogotá, 27 de agosto de 2010

Eduardo Calado N.

Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 September 2009 (17.09.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/112565 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 513/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/052959

(22) International Filing Date:
13 March 2009 (13.03.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08152721.0 13 March 2008 (13.03.2008) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **McCONNELL, Darryl** [AU/—]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **IMPAGNATIELLO, Maria** [IT/—]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **KESSLER, Dirk** [DE/—]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **KRAEMER, Oliver** [DE/—]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **SCHNEIDER, Siegfried** [DE/—]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **VAN DER VEEN, Lars** [NL/—]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **WEYER-CZERNILOFSKY, Ulrike** [DE/—]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Baden (DE). **WUNBERG, Tobias** [DE/—]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(74) Agents: **HAMMANN, Heinz,** et al.; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

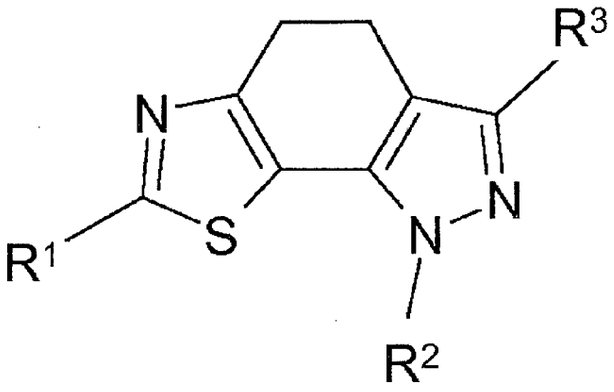
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: THIAZOLYL-DIHYDRO-INDAZOLES



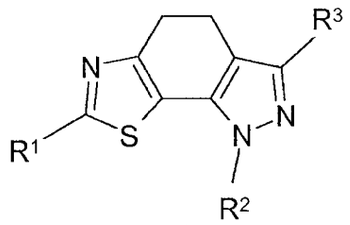
(1)

(57) Abstract: The present invention encompasses compounds of general formula (1) wherein R1 to R3 are defined as in claim 1, which are suitable for the treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation, and the use thereof for preparing a medicament having the above-mentioned properties.

WO 2009/112565 A1

THIAZOLYL-DIHYDRO-INDAZOLES

The present invention relates to new thiazolyl-dihydro-indazoles of general formula (1)



(1)

wherein the groups R^1 to R^3 have the meanings given in the claims and specification, the isomers thereof, processes for preparing these thiazolyl-dihydro-indazoles and their use as medicaments.

Background to the invention

A number of protein kinases have already proved to be suitable target molecules for therapeutic intervention in a variety of indications, e.g. cancer and inflammatory and autoimmune diseases. Since a high percentage of the genes involved in the development of cancer which have been identified thus far encode kinases, these enzymes are attractive target molecules for the therapy of cancer in particular.

Phosphatidylinositol-3-kinases (PI3-kinases) are a subfamily of the lipid kinases which catalyse the transfer of a phosphate group to the 3'-position of the inositol ring of phosphoinositides.

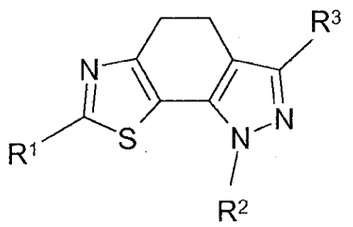
They play an important role in numerous cell processes such as e.g. cell growth and differentiation processes, the control of cytoskeletal changes and the regulation of intracellular transport processes. On the basis of their *in vitro* specificity for certain phosphoinositide substrates the PI3-kinases can be divided into different categories.

Detailed description of the invention

It has now surprisingly been found that compounds of general formula (1), wherein the groups R^1 to R^3 have the meanings given below, act as inhibitors of specific cell cycle kinases. Thus, the compounds according to the invention may be used for example for the

treatment of diseases connected with the activity of specific cell cycle kinases and characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

The present invention relates to compounds of general formula (1)



(1)

wherein

R^1 is selected from among –NHR^c, -NHC(O)R^c, -NHC(O)OR^c, -NHC(O)NR^{c}R^c, -NHC(O)N(R^g)OR^c and -NHC(O)SR^c, and

R^2 denotes hydrogen or a group selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl and 5-10 membered heteroaryl, optionally substituted by one or more identical or different R^4 and

R^3 denotes a 6 membered heteroaryl, substituted by one or more identical or different R^a and/or R^b, or

R^3 denotes a 8-10 membered heteroaryl, optionally substituted by one or more identical or different R^e and/or R^f, and

each **R**^{4} denotes a group selected from among R^a, R^b and R^a substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c; and

each **R**^{a} independently of one another denotes a group optionally substituted by one or more identical or different **R**^{b} and/or **R**^{c}, selected from among C_{1-6}alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 5-12 membered heteroaryl, 6-18 membered heteroarylalkyl, 3-14 membered heterocycloalkyl and 4-14 membered heterocycloalkylalkyl,

each **R**^{b} denotes a suitable group and is selected independently of one another from among =O, –OR^c, C_{1-3}haloalkyloxy, –OCF$_3$, =S, –SR^c, =NR^c, =NOR^c, =NNR^{c}R^c, =NN(R^g)C(O)NR^{c}R^c, –NR^{c}R^c, –ONR^{c}R^c, –N(OR^c)R^c, –N(R^g)NR^{c}R^c, halogen, -CF$_3$, -CN, –NC, –OCN, –SCN, –NO, –NO$_2$, =N$_2$, –N$_3$, –S(O)R^c, –S(O)OR^c, -S(O)$_2$R^c, -S(O)$_2$OR^c, –S(O)NR^{c}R^c, –S(O)$_2$NR^{c}R^c, –OS(O)R^c, –OS(O)$_2$R^c, -OS(O)$_2$OR^c, -OS(O)NR^{c}R^c,

$-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$, $-N=R^cR^c$ and $-N=C(R^g)NR^cR^c$ and

each $\mathbf{R^c}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different $\mathbf{R^d}$ and/or $\mathbf{R^e}$, selected from among C_{1-6}alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 5-12 membered heteroaryl, 6-18 membered heteroarylalkyl, 3-14 membered heterocycloalkyl and 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, and

each $\mathbf{R^d}$ denotes a suitable group and is selected independently of one another from among =O, $-OR^e$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, -NC, -OCN, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$ $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$,

$-N(R^g)C(NR^g)SR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$, $-N=R^cR^c$ and $-N=C(R^g)NR^cR^c$

each $\mathbf{R^c}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different $\mathbf{R^f}$ and/or $\mathbf{R^g}$, selected from among C_{1-6}alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 5-12 membered heteroaryl, 6-18 membered heteroarylalkyl, 3-14 membered heterocycloalkyl and 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, and

each $\mathbf{R^f}$ denotes a suitable group and in each case is selected independently of one another from among =O, $-OR^g$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^g$, $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NNR^gR^g$, $=NN(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, halogen, $-CF_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$, $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)SR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NOH)R^g$, $-C(NOH)NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)SR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-SC(O)R^g$, $-SC(O)OR^g$, $-SC(O)NR^gR^g$, $-SC(NR^h)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(OR^h)C(O)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)R^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)R^g$, $-N(R^h)S(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^h)S(O)_2OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$, $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$, $-N(R^h)C(O)OR^g$, $-N(R^h)C(O)SR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^hNR^gR^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$, $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$, $-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$, $-N(R^h)[C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$, $-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$, $-[N(R^h)C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$, $-N(R^h)C(NOH)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$, $-N=R^hR^h$ and $-N=C(R^h)NR^hR^h$; and

each $\mathbf{R^g}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different $\mathbf{R^h}$, selected from among C_{1-6}alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 5-12 membered hetero aryl, 6-18 membered heteroarylalkyl, 3-14 membered heterocycloalkyl and 4-14 membered heterocycloalkylalkyl; and

each $\mathbf{R^h}$ is selected independently of one another from among hydrogen, C_{1-6}alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 5-12 membered heteroaryl, 6-18 membered heteroarylalkyl, 3-14 membered heterocycloalkyl and 4-14 membered heterocycloalkylalkyl,

optionally in the form of the prodrugs, the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers, the prodrugs and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable salts thereof.

One aspect of the invention are compounds of general formular (1), wherein R^3 is a radical selected from the group consisting of pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl and pyridazinyl, optionally substituted by one or more R^4.

A further aspect of the invention are compounds of general formular (1), wherein R^3 is pyridyl.

A further aspect of the invention are compounds of general formular (1), wherein R^3 is substituted by a residue selected from the group consisting of halogen, -CN, $-OR^c$, $-NR^cR^c$ and C_{1-6}alkyl optionally substituted by R^b.

A further aspect of the invention are compounds of general formular (1), wherein R^1 is $-NHC(O)R^c$.

A further aspect of the invention are compounds of general formular (1), wherein R^1 is $-NHC(O)CH_3$.

A further aspect of the invention are compounds of general formular (1) – or the pharmaceutically active salts thereof - for use as a medicament.

A further aspect of the invention are compounds of general formular (1) - or the pharmacologically effective salts thereof, for preparing a medicament with an antiproliferative activity.

A further aspect of the invention is a pharmaceutical preparation, containing as active substance one or more compounds of general formula (1) or the physiologically acceptable salts thereof optionally in conjunction with conventional excipients and/or carriers.

A further aspect of the invention is the use of a compound of general formula (1) for preparing a pharmaceutical composition for the treatment and/or prevention of cancer, infections, inflammatory and autoimmune diseases.

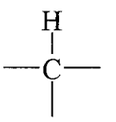
A further aspect of the invention is a pharmaceutical preparation comprising a compound of general formula (1) and at least one other cytostatic or cytotoxic active substance, different from formula (1), optionally in the form of the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

Definitions

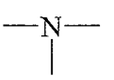
As used herein the following definitions apply, unless stated otherwise.

By alkyl substituents are meant in each case saturated, unsaturated, straight-chain or branched aliphatic hydrocarbon groups (alkyl group) and this includes both saturated alkyl groups and unsaturated alkenyl and alkynyl groups. Alkenyl substituents are in each case straight-chain or branched, unsaturated alkyl groups, which have at least one double bond. By alkynyl substituents are meant in each case straight-chain or branched, unsaturated alkyl groups, which have at least one triple bond.

The term **heteroalkyl** refers to groups which can be derived from alkyl as defined above in its broadest sense by replacing one or more of the groups $-CH_3$ in the hydrocarbon chains independently of one another by the groups –OH, –SH or $-NH_2$, one or more of the groups $-CH_2-$ independently of one another by the groups –O–, –S– or –NH–, one or more of the groups



are replaced by the group



,

one or more of the groups =CH– by the group =N–, one or more of the groups =CH_2 by the group =NH or one or more of the groups ≡CH by the group ≡N, while in all only a maximum of three heteroatoms may be present in a heteroalkyl, there must be at least one carbon atom between two oxygen and between two sulphur atoms or between one oxygen and one sulphur atom and the group as a whole must have chemical stability.

It flows from the indirect definition/derivation from alkyl that heteroalkyl is made up of the sub-groups of saturated hydrocarbon chains with hetero-atom(s), heteroalkenyl and hetero-alkynyl, while further subdivision into straight-chain (unbranched) and branched may be carried out. If a heteroalkyl is supposed to be substituted, the substitution may take place independently of one another, in each case mono- or polysubstituted, at all the hydrogen-carrying oxygen, sulphur, nitrogen and/or carbon atoms. Heteroalkyl itself may be linked to the molecule as substituent both through a carbon atom and through a heteroatom.

By way of example, the following representative compounds are listed: dimethylaminomethyl; dimethylaminoethyl (1- dimethylaminoethyl; 2-dimethyl-aminoethyl); dimethylaminopropyl (1-dimethylaminopropyl, 2-dimethylaminopropyl, 3-dimethylaminopropyl); diethylaminomethyl; diethylaminoethyl (1-diethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl); diethylaminopropyl (1-diethylaminopropyl, 2- diethylamino-propyl, 3-diethylaminopropyl); diisopropylaminoethyl (1-diisopropylaminoethyl, 2-di-isopropylaminoethyl); bis-2-methoxyethylamino; [2-(dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-methyl; 3-[2-(dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-propyl; hydroxymethyl; 2-hydroxy-ethyl; 3-hydroxypropyl; methoxy; ethoxy; propoxy; methoxymethyl; 2-methoxyethyl etc.

Haloalkyl relates to alkyl groups, wherein one or more hydrogen atoms are replaced by halogen atoms. Haloalkyl includes both saturated alkyl groups and unsaturated alkenyl and alkynyl groups, such as for example -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CF_2CF_3,-$CHFCF_3$, -CH_2CF_3, -CF_2CH_3, -$CHFCH_3$, -$CF_2CF_2CF_3$, -$CF_2CH_2CH_3$, -CF=CF_2, -CCl=CH_2, -CBr=CH_2, -CI=CH_2, -C≡C-CF_3, -$CHFCH_2CH_3$ and -$CHFCH_2CF_3$.

Halogen refers to fluorine, chlorine, bromine and/or iodine atoms.

By cycloalkyl is meant a mono or bicyclic ring, while the ring system may be a saturated ring or, however, an unsaturated, non-aromatic ring, which may optionally also contain double bonds, such as for example cyclopropyl, cyclopropenyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, norbornyl and norbornenyl.

Cycloalkylalkyl includes a non-cyclic alkyl group wherein a hydrogen atom bound to a carbon atom, usually to a terminal C atom, is replaced by a cycloalkyl group.

Aryl relates to monocyclic or bicyclic aromatic rings with 6 – 10 carbon atoms such as phenyl and naphthyl, for example.

Arylalkyl includes a non-cyclic alkyl group wherein a hydrogen atom bound to a carbon atom, usually to a terminal C atom, is replaced by an aryl group.

By heteroaryl are meant mono- or bicyclic aromatic rings, which instead of one or more carbon atoms contain one or more, identical or different hetero atoms, such as e.g. nitrogen, sulphur or oxygen atoms. Examples include furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl and triazinyl. Examples of bicyclic heteroaryl groups are indolyl, isoindolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, isoquinolinyl, quinolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl and benzotriazinyl, indolizinyl, oxazolopyridyl, imidazopyridyl, naphthyridinyl, indolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuryl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridyl, benzotetrahydrofuryl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, coumarinyl, isocoumarinyl,

chromonyl, chromanonyl, pyridyl-*N*-oxide tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl, dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, pyrrolyl-*N*-oxide, pyrimidinyl-*N*-oxide, pyridazinyl-*N*-oxide, pyrazinyl-*N*-oxide, quinolinyl-*N*-oxide, indolyl-*N*-oxide, indolinyl-*N*-oxide, isoquinolyl-*N*-oxide, quinazolinyl-*N*-oxide, quinoxalinyl-*N*-oxide, phthalazinyl-*N*-oxide, imidazolyl-*N*-oxide, isoxazolyl-*N*-oxide, oxazolyl-*N*-oxide, thiazolyl-*N*-oxide, indolizinyl-*N*-oxide, indazolyl-*N*-oxide, benzothiazolyl-*N*-oxide, benzimidazolyl-*N*-oxide, pyrrolyl-*N*-oxide, oxadiazolyl-*N*-oxide, thiadiazolyl-*N*-oxide, triazolyl-*N*-oxide, tetrazolyl-*N*-oxide, benzothiopyranyl-*S*-oxide and benzothiopyranyl-*S,S*-dioxide.

Heteroarylalkyl encompasses a non-cyclic alkyl group wherein a hydrogen atom bound to a carbon atom, usually to a terminal C atom, is replaced by a heteroaryl group.

Heterocycloalkyl relates to saturated or unsaturated, non-aromatic mono-, bicyclic or bridged bicyclic rings comprising 3 – 12 carbon atoms, which instead of one or more carbon atoms carry heteroatoms, such as nitrogen, oxygen or sulphur. Examples of such heterocyloalkyl groups are tetrahydrofuryl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperidinyl, piperazinyl, indolinyl, isoindolinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homomorpholinyl, homopiperidinyl, homopiperazinyl, homothiomorpholinyl, thiomorpholinyl-*S*-oxide, thiomorpholinyl-*S,S*-dioxide, tetrahydropyranyl, tetrahydrothienyl, homothiomorpholinyl-*S,S*-dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyridyl, dihydropyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl, dioxaborolanyl, tetrahydrothienyl-*S*-oxide, tetrahydrothienyl-*S,S*-dioxide, homothiomorpholinyl-*S*-oxide, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptane, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octane, 3.8-diaza-bicyclo[3.2.1]-octane, 2,5-diaza-bicyclo[2,2,1]heptane, 3.8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane, 3.9-diaza-bicyclo[4.2.1]nonane and 2.6-diaza-bicyclo[3.2.2]nonane.

Heterocycloalkylalkyl relates to a non-cyclic alkyl group wherein a hydrogen atom bound to a carbon atom, usually to a terminal C atom, is replaced by a heterocycloalkyl group.

The following Examples illustrate the present invention without restricting its scope.

Intermediates A:

The syntheses of substituted 5,6-dihydro-4*H*-benzothiazol-7-ones used herein as starting materials are described in earlier applications (see WO2006/040281, WO2007/113245, and WO2007/113246). Additional starting materials may be prepared by the procedures described therein.

General Procedure A1: Formation of diketones from acid chlorides.

The monoketone is added to dry THF (e.g. 10 mmol in 90 mL solvent) and the suspension is cooled to -78 °C under inert atmosphere. LiHMDS (3.4 eq.) is slowly added to the reaction mixture so that the reaction temperature is kept below -60 °C. After completion of the addition, a solution of the acid chloride (1.2 eq.) in dry THF (about 2 - 2.5 M) is added slowly. The reaction mixture is stirred overnight allowing it to warm to RT. For the work-up the mixture is cooled to -20 °C and the reaction is quenched with diluted hydrochloric acid and phosphate buffer (22 g NaH_2PO_4, 87 g Na_2HPO_4, 530 mL H_2O) resulting in a final pH about 6. Ethyl acetate is added and the organic layer is separated. The aqueous phase is extracted three times with ethyl acetate, the combined organic phases are dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent is removed under reduced pressure. The remaining solid is treated with TBME and the solvent is filtered off. The product may be used without further purification.

General Procedure A2: Formation of diketones from esters

The monoketone (1.0 eq.) is dissolved in DMSO (1 M solution) and NaOtBu or sodium tert.-pentoxide (3.0 eq.) is slowly added. The reaction mixture is stirred for 30 min at room temperature before the ester (1.1 eq.) is added slowly. After completion of the addition the mixture is stirred for 4 h at RT, poured on ice and neutralized with saturated ammonium chloride solution. The precipitate is filtered off, washed with water dried under vacuum at 40 °C overnight. Alternatively, the solvent is evaporated after completion of the reaction and the crude product may be used for the next step without further purification.

General procedure A3: Formation of diketones from active esters.

a) Formation of the active ester

Carboxylic acid (1.0 eq.) is dissolved in CH_2Cl_2, CDI (1.0 eq.) is added and the reaction mixture is stirred at RT over night. The solvent is removed in vacuo and the crude product is used without further purification.

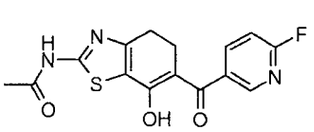
b) Formation of the diketone

A 1 M solution of LiHMDS (3 eq.) in THF is diluted with THF and the resulting solution is cooled to -10 °C under inert atmosphere. The monoketone (1.0 eq.) is added in small portions so that the reaction temperature is kept below -10 °C. After stirring one additional hour at -10 °C a solution of the active ester (2.0 eq.) in THF is added slowly. The reaction mixture is stirred over night allowing it to warm to RT. The reaction is quenched with a saturated solution of NH_4Cl in water and the aqueous phase is extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers are dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent is removed under reduced pressure. The product is purified by RP-chromatography.

General procedure A4: Nucleophilic aromatic substitution of *o*-fluoropyridines.

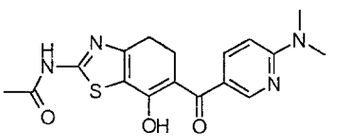
The o-fluoropyridine and an excess of the amine are dissolved in EtOH or *i*PrOH/THF (0.1-0.2 M) and the mixture is heated in the microwave at 100 °C for 30-60 min or alternatively at RT without heating (the reaction is typically monitored by LC-MS until all starting material has reacted). After completion of the reaction the solvent is removed *in vacuo* and the product is either purified by chromatography (NP with MeOH/DCM or RP with ACN/H_2O) or used without further purification.

A-01) *N*-[6-(6-Fluoro-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



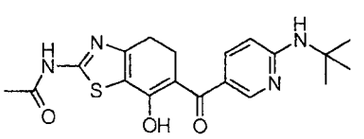
The title compound is synthesized according to general procedure A1 starting form 21.0 g (100 mmol), *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-acetamide and 20.2 g (120 mmol, 95 % pure) 6-fluoro nicotinic acid chloride. Yield: 27.0 g.

A-02) *N*-[6-(6-Dimethylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



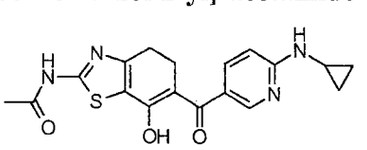
The title compound is obtained from 500 mg (1.5 mmol) **A-01** and 5.0 mL of a 2 M solution of dimethylamine in THF (10 mmol). The reaction is performed in EtOH according to the general procedure A4. The product is purified by NP-chromatography. Yield 205 mg.

A-03) *N*-[6-(6-*tert*-Butylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



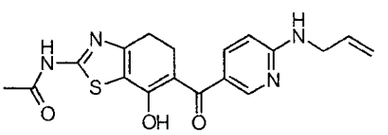
The title compound is obtained from 160 mg (0.39 mmol, ~81 % purity) **A-01** and 410 µL (3.90 mmol) *tert*-butylamine. The reaction is performed in EtOH according to the general procedure A4. The crude product is used without further purification. Yield: 157 mg.

A-04) *N*-[6-(6-Cyclopropylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



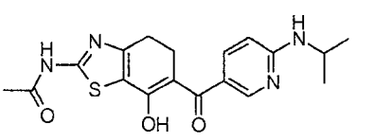
The title compound is obtained from 160 mg (0.39 mmol, about 81 % purity) A-01 and 270 µL (3.90 mmol) cyclopropylamine. The reaction is performed in EtOH according to the general procedure A4. The crude product is used without further purification. Yield: 168 mg.

A-05) *N*-[6-(6-Allylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



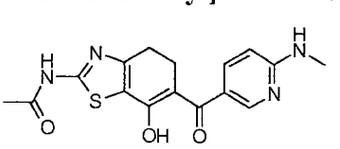
The title compound is obtained from 160 mg (0.39 mmol, about 81 % purity) **A-01** and 290 µL (3.87mmol) allylamine according to the general procedure A4. The reaction is performed in EtOH. The crude product is used without further purification. Yield: 177 mg.

A-06) *N*-[7-Hydroxy-6-(6-isopropylamino-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



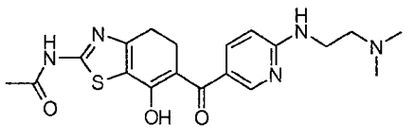
The title compound is obtained from 160 mg (0.39 mmol, about 81 % purity) **A-01** and 335 µL (3.89 mmol) isopropylamine. The reaction is performed in EtOH according to the general procedure A4. The crude product is used without further purification.
Yield: 179 mg.

A-07) *N*-[7-Hydroxy-6-(6-methylamino-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



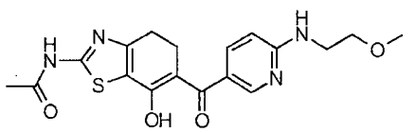
The title compound is obtained from 27.0 g (72.90 mmol, about 90 % purity) **A-01** and 27 mL (319.7 mmol) of a solution of methylamine in water. The reaction is performed in a 1:1 mixture of THF and *i*PrOH according to the general procedure A4. For the work-up a large portion of the solvent is removed under reduced pressure, the formed precipitate is filtered off and washed with a small amount of *i*PrOH as well as water. Yield: 17.8 g.

A-08) *N*-{6-[6-(2-Dimethylamino-ethylamino)-pyridine-3-carbonyl]-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl}-acetamide (A-08)



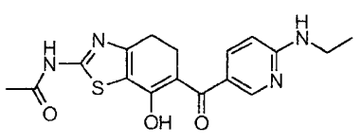
The title compound is obtained from 1.0 g (3.00 mmol) **A-01** and 1.56 mL (14.1 mmol) *N,N*-dimethylethylendiamine. The reaction is performed in a 1:1 mixture of THF and *i*PrOH according to the general procedure A4. For the work-up the solvent is removed under reduced pressure, the residue taken up with water, extracted with CH_2Cl_2, the organic phase dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. Yield: 1.49 g.

A-09) *N*-{7-Hydroxy-6-[6-(2-methoxy-ethylamino)-pyridine-3-carbonyl]-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl}-acetamide



The title compound is obtained from 1.0 g (3.0 mmol) **A-01** and 1.22 mL (14.1 mmol) 2-methoxyethylamine. The reaction is performed in a 1:1 mixture of THF and *i*PrOH according to the general procedure A4. For the work-up the solvent is removed under reduced pressure, the residue treated with water. The precipitate is filtered off, washed twice with water and dried. Yield: 1.03 g.

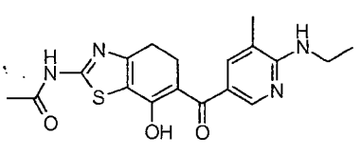
A-10) *N*-[6-(6-Ethylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



The title compound is obtained from 25.0 g (67.50 mmol, about 90 % purity) **A-01** and 25 mL (314 mmol) of a solution of ethylamine in water. The reaction is performed in a 1:1 mixture of THF and *i*PrOH according to the general procedure A4. For the work-up a large portion of the solvent is removed under reduced pressure, water is added and the formed

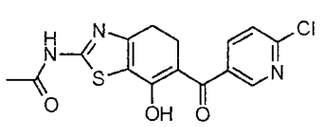
precipitate is filtered off. The product is washed twice with both *i*PrOH and water. Yield: 20.2g.

A-11) *N*-[6-(6-Ethylamino-5-methyl-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



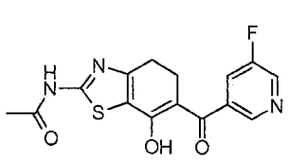
The title compound is obtained from 3.46 g (9.96 mmol) *N*-[6-(6-fluoro-5-methyl-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide (made in analogy to A-01) and 3.46 mL (43.5 mmol) of a solution of ethylamine in water. The reaction is performed in a 1:1 mixture of THF and *i*PrOH according to the general procedure A4. The crude product is used without further purification. Yield: 2.1 g.

A-12) *N*-[6-(6-Chloro-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



The title compound is obtained by reacting 3.34 g (15.9 mmol) *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-acetamide and 6.60 g (31.8 mmol) (6-chloro-pyridin-3-yl)-imidazol-1-yl-methanone according to the general procedure A3. The product is purified by RP-HPLC (gradient 5 - 70 % ACN, 25 min, 60 mL/min). Yield: 570 mg.

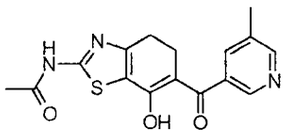
A-13) *N*-[6-(5-Fluoro-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



The title compound is obtained by reacting 500 mg (2.38 mmol) *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-acetamide and 909 mg (4.76 mmol) (5-fluoro-pyridin-3-yl)-

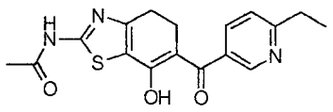
imidazol-1-yl-methanone according to the general procedure A3. The reaction is quenched with 4 N HCl in dioxane prior to the addition of phosphate buffer (pH 6 - 7). The crude product obtained after extraction is used without further purification. Yield: 800 mg.

A-14) *N*-[7-Hydroxy-6-(5-methyl-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



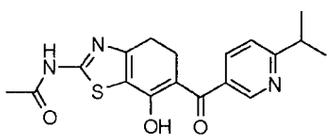
The title compound is obtained by reacting 786 mg (3.74 mmol) *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-acetamide and 1.40 g (7.48 mmol) of (5-methyl-pyridin-3-yl)-imidazol-1-yl-methanone according to the general procedure A3 (-60 °C). The reaction is quenched with HCl in ether (pH 3) before CH_2Cl_2 and phosphate buffer (28.1 g NaH_2PO_4 x 2 H_2O, 106.8 g $NaHPO_4$ x 2 H_2O, 500 mL H_2O) are added. The product is purified by RP-HPLC (gradient 5 - 80% ACN, 40 min). Yield: 439 mg.

A-15) *N*-[6-(6-Ethyl-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



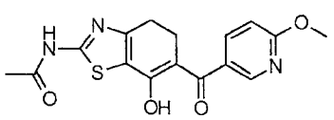
The title compound is obtained by reacting 21.0 g (210 mmol) *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-acetamide and 19.0 g (115 mmol) of 6-ethyl-nicotinic acid ethyl ester according to the general procedure A2. Yield: 26.4 g.

A-16) *N*-[7-Hydroxy-6-(6-isopropyl-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



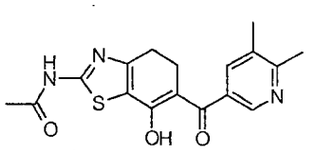
The title compound is obtained by reacting 1.67 g (7.92 mmol) *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-acetamide and 2.13 g (11.9 mmol) of 6-isopropyl-nicotinic acid ethyl ester according to the general procedure A2. Yield: 3.82 g.

A-17) *N*-[7-Hydroxy-6-(6-methoxy-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



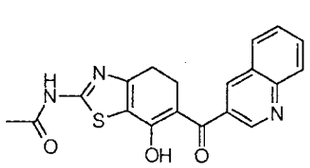
The title compound is obtained by reacting 3.36 g (16.0 mmol) *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-acetamide and 6.50 g (32.0 mmol) of the (6-methoxy-pyridin-3-yl)-imidazol-1-yl-methanone according to the general procedure A3. The reaction is quenched with saturated NH_4Cl solution prior to extraction. The product is purified by RP-chromatography (gradient: 5 - 70 % ACN, 25 min, 60 mL/min). Yield: 860 mg.

A-18) *N*-[6-(5,6-Dimethyl-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



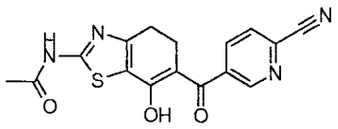
The title compound is obtained by reacting 5.00 g (23.8 mmol) *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-acetamide and 4.71 g (28.5 mmol) of 5,6-dimethylnicotinic acid methylester according to the general procedure A2. The product is purified by NP-HPLC (gradient DCM/MeOH 99:1 – 80:20, 20 min, 60 mL/min). Yield: 917 mg.

A-19) *N*-[7-Hydroxy-6-(quinoline-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



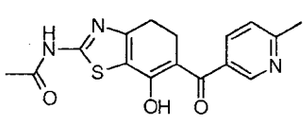
The title compound is obtained by reacting 1.67 g (7.95 mmol) *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-acetamide and 2.66 g (23.9 mmol) imidazol-1-yl-quinolin-3-yl-methanone according to the general procedure A3. A precipitate is formed during the reaction and is filtered off without quenching, washed with THF, dissolved in a mixture of saturated $NaHCO_3$-solution and CH_2Cl_2. The water phase is extracted with CH_2Cl_2, the combined organic phases are dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvent is removed under reduced pressure. The remaining solid is treated with diethylether, filtered off and dried. Yield: 1.12 g.

A-20) *N*-[6-(6-Cyano-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



The title compound is obtained by reacting 1.91 g (9.08 mmol) *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-acetamide and 2.70 g (13.6 mmol) (6-cyano-pyridin-3-yl)-imidazol-1-yl-methanone according to the general procedure A3. The reaction is quenched by adding saturated $NaHCO_3$-solution. The water phase is extracted with CH_2Cl_2, the combined organic phases are dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvent is removed under reduced pressure. The product is purified by RP-HPLC (gradient 5 - 80 % ACN, 30 min, 60 mL/min). Yield: 149 mg.

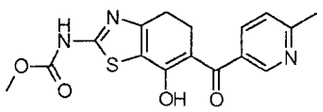
A-23) *N*-[7-Hydroxy-6-(6-methyl-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



The title compound is obtained by reacting 3.82 g (18.2 mmol) *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-acetamide and 6.80 g (36.3 mmol) (6-methyl-pyrid-3-yl)-imidazol-1-yl-methanone according to the general procedure A3. The reaction is quenched by adding saturated NH_4Cl-solution. The water phase is extracted with CH_2Cl_2, the

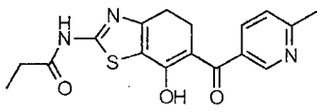
combined organic phases are dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvent is removed under reduced pressure. The product is purified by RP-HPLC (gradient 5 - 70 % ACN, 25 min, 60 mL/min). Yield: 4.68 g.

A-24) [7-Hydroxy-6-(6-methyl-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-carbamic acid methyl ester



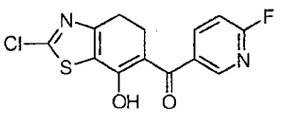
The title compound is obtained by reacting 12.7 g (56.3 mmol) (7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-carbamic acid methyl ester and 13.7 g (73.2 mmol) (6-methyl-pyrid-3-yl)-imidazol-1-yl-methanone according to the general procedure A3. The product precipitates during the reaction, is filtered off and distributed between saturated $NaHCO_3$ solution and ethyl acetate. The organic phase is dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude product is treated with diethylether, filtered and dried. Yield: 13.3 g.

A-25) *N*-[7-Hydroxy-6-(6-methyl-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-propionamide



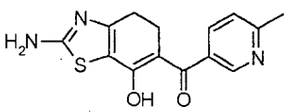
The title compound is obtained by reacting 4.10 g (18.3 mmol) *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-propionamide and 6.79 g (36.0 mmol) (6-methyl-pyrid-3-yl)-imidazol-1-yl-methanone according to the general procedure A3. After the complete addition a dark, sticky gum has formed. The THF is decanted of and the gum is dissolved in a saturated solution of $NaHCO_3$ in water. The mixture is extracted with CH_2Cl_2, the organic phases are washed with water and brine, dried on $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue is triturated with diethylether and ACN. Yield: 1.50 g.

A-26) (2-Chloro-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-6-yl)-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-methanone



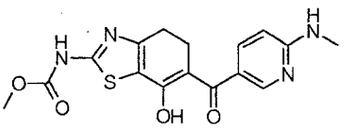
The title compound is obtained from 2.10 g (11.2 mmol) 2-chloro-5,6-dihydro-4*H*-benzothiazol-7-one and 1.83 g (11.4 mmol) 6-fluoronicotinic acid chloride according to general procedure A1. The crude product is taken up in DMSO, water and ACN are added. A precipitate is formed, filtered off and washed with water. Yield: 1.20 g.

A-27) (2-Amino-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-6-yl)-(6-methyl-pyridin-3-yl)-methanone



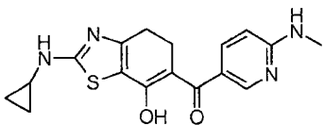
To a solution of 2.50 g **A-23** in 20 mL dioxane are added 15 mL of 4 M solution of HCl in dioxane. The mixture is stirred for 2.5 h at 80 °C. The solvent is removed under reduced pressure, the crude product is used without further purification.

A-28) [7-Hydroxy-6-(6-methylamino-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-carbamic acid methyl ester



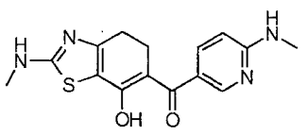
The title compound is obtained from 2.70 g (7.73 mmol) [7-hydroxy-6-(6-fluoro-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-carbamic acid methyl ester (which was made in analogy to A-01) and 2.7 mL (32.0 mmol) of a solution of methylamine in water. The reaction is performed in a 1:1 mixture of THF and *i*PrOH according to the general procedure A4. For the work-up the solvent is removed under reduced pressure, the precipitate is filtered and washed with *i*PrOH. Yield: 2.31 g.

A-29) (2-Cyclopropylamino-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-6-yl)-(6-methylamino-pyridin-3-yl)-methanone



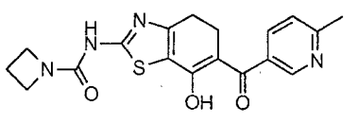
A solution of 200 mg (0.64 mmol) **A-26** in THF is cooled to 0 °C. A solution of methylamine in THF (1.6 mL, 2 M) is added and the mixture is stirred at 0 °C for 2 h and at RT for 2 h. Subsequently, 50 µL (0.72 mmol) cyclopropylamine are added and the mixture is stirred at RT for 18 h. The solvent is removed under reduced pressure. The crude product is used for the next step without further purification.

A-30) (7-Hydroxy-2-methylamino-4,5-dihydro-benzothiazol-6-yl)-(6-methylamino-pyridin-3-yl)-methanone



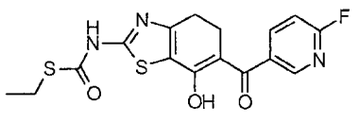
The title compound is obtained from 100 mg (0.32 mmol) **A-26**, 160 µL of a 2 M solution of methylamine in THF and 800 µL (1.60 mmol) of a 2 M solution of ethylamine in THF as outline for A-29. The product is purified by RP-HPLC. Yield: 33 mg.

A-31) Azetidine-1-carboxylic acid [7-hydroxy-6-(6-methyl-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-amide



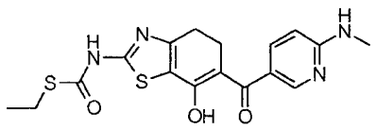
To a suspension of 2.0 g (5.33 mmol) (7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-thiocarbamic acid *S*-ethyl ester (which was made in analogy to A-32) in 20 mL *i*PrOH are added DIPEA (2.74 mL, 16.0 mmol) and azetidin (540 µL, 8.0 mmol). The mixture is heated in the microwave for 30 min at 90 °C and for 30 min at 110 °C. After removal of the solvent *in vacuo* the product is purified by RP-HPLC. Yield: 831 mg.

A-32) [6-(6-Fluoro-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-thiocarbamic acid *S*-ethyl ester



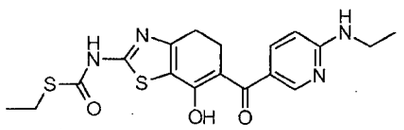
The title compound is obtained from 12.0 g (46.8 mmol) (7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-thiocarbamic acid *S*-ethyl ester and 8.22 g (51.1 mmol) 6-fluoro-nicotinic acid chloride according to general procedure A1. The reaction is quenched with 25 mL 2 M hydrochloric acid and 100 mL phosphate buffer (pH 6). The crude product obtained after the extraction is treated with TBME. Yield: 18.5 g.

A-33) [7-Hydroxy-6-(6-methylamino-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-thiocarbamic acid *S*-ethyl ester



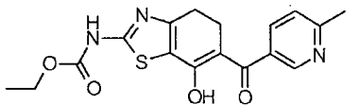
The title compound is obtained from 1.50 g (3.95 mmol) **A-32** and 1.50 mL (19.8 mmol) of a solution of methylamine in water according to the general procedure A4. The reaction is performed in THF/*i*PrOH. After removal of the solvent *in vacuo* the remaining solid is treated with TBME. Yield 1.47 g.

A-34) [7-Hydroxy-6-(6-ethylamino-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-thiocarbamic acid *S*-ethyl ester



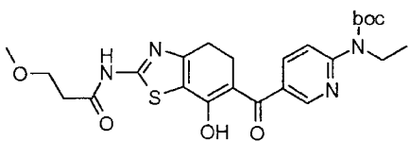
The title compound is obtained from 18.5 g (48.8 mmol) **A-32** and 20.0 mL (247 mmol) of a solution of ethylamine in water according to the general procedure A4. The reaction is performed in THF/*i*PrOH at RT. Yield: 19.8 g.

A-35) [7-Hydroxy-6-(6-methyl-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-carbamic acid ethyl ester

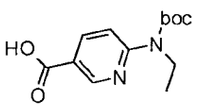


To a mixture of LiHMDS (1 M in THF, 48 mL) in 75 mL dry THF 3.90 g (16.2 mmol) (7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-carbamic acid ethyl ester are added under argon atmosphere in small portions at -15 °C. The mixture is stirred for 0.5 h and then the previously prepared solution of imidazol-1-yl-(6-methyl-pyridin-3-yl)-methanone is added dropwise. After the complete addition a dark, sticky gum has formed. The THF is decanted off and the gum is dissolved in a saturated solution of $NaHCO_3$ in water. The mixture is extracted with CH_2Cl_2, the organic phases are washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue is triturated with ACN and dried *in vacuo* at 40 °C. Yield: 4.45 g.

A-36) Ethyl-{5-[7-hydroxy-2-(3-methoxy-propionylamino)-4,5-dihydro-benzothiazole-6-carbonyl]-pyridin-2-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester



A-36a) 6-(*tert*-Butoxycarbonyl-ethyl-amino)-nicotinic acid

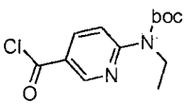


6-Chloro-nicotinic acid methyl ester (60 g, 0.35 mol) is taken up in 500 mL 2 M ethyl-amine in THF and stirred at 100 °C in a sealed tube for 16 h. The reaction mixture is cooled to RT and the solvents are removed under reduced pressure. The residue is poured on ice and stirred for 15 min. The precipitate is filtered off, washed with water and dried *in vacuo*. The dried 6-ethylamino-nicotinic acid methyl ester (30 g, 0.17 mol) is dissolved in 150 mL DCM and triethylamine (29 mL, 0.20 mol), DMAP (4.0 g, 33 mmol) and BOC anhydride (100 mL, 0.42 mol) are added successively at 0 °C. The reaction mixture is

allowed to warm up to RT and stirred for 16 h. To the reaction mixture 100 mL of 10 % citric acid in water is added and the reaction mixture is stirred for 10 min. The organic phase is separated, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Yield: 60 g.

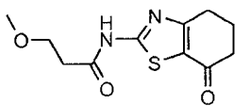
The crude 6-(*tert*-butoxycarbonyl-ethyl-amino)-nicotinic acid methyl ester is taken up in 100 mL dioxane and a solution of lithium hydroxide monohydrate (13.5 g, 0.32 mol) in 100 mL water is added and the reaction mixture is stirred at RT for 4 h. The dioxane is removed from the reaction mixture under reduced pressure, water is added and the reaction mixture is acidified to pH 6 with a solution of 10 % citric acid in water. The formed precipitate is filtered off and dried *in vacuo*. Yield: 36 g. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 13.2 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.0 (quart, 2H), 1.5 (s, 9H), 1.2 (t, 3H).

A-36b) (5-Chlorocarbonyl-pyridin-2-yl)-ethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester



A-36a (6.40 g, 24.0 mmol) is taken up in 150 mL DCE, 1-chloro-*N,N*-2-trimethylpropenyl-amine (6.42 mL, 48.1 mmol) is added and the reaction mixture is stirred overnight at RT. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure and the crude product is used in the next step without purification.

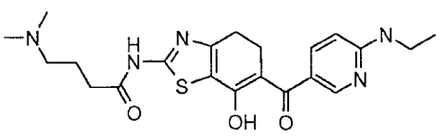
A-36c) 3-Methoxy-*N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-propionamide



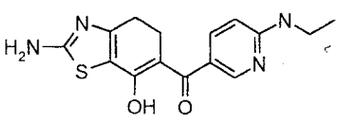
To a mixture of 2-amino-5,6-dihydro-4*H*-benzothiazol-7-one (3.0 g, 18 mmol) and DBU (5.3 mL, 36 mmol) in 100 mL acetonitrile is added a solution of 1-imidazol-1-yl-3-methoxy-propan-1-one (6.9 g, 45 mmol) in acetonitrile. The reaction mixture is stirred for 15 min at RT and then concentrated under reduced pressure. The residue is poured in water, acidified to pH 5 with 6 M aqueous HCl and the product is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Yield: 3.8 g. The product is used in the next step without purification.

A-36 is synthesized according to general procedure A1 starting from 3.8 g (15 mmol) A-36c and 6.8 g (24 mmol) A-36b. Yield: 1.23 g.

A-37) 4-Dimethylamino-*N*-[6-(6-ethylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-butyramide



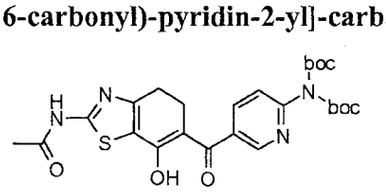
A-37a) (2-Amino-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-6-yl)-(6-ethylamino-pyridin-3-yl)-methanone



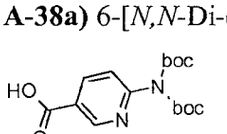
To a mixture of 4.0 g (11 mmol) **A-10** in 12 mL dioxane is added 8.8 mL conc. HCl and the reaction mixture is stirred for 2 h at 95 °C. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure and the residue is triturated with methanol and dried *in vacuo* at 40 °C. Yield: 3.7 g.

To a mixture of 3.7 g (11 mmol) A-37a in 45 mL acetonitrile is added 3.5 mL (23 mmol) DBU and the reaction mixture is stirred for 10 min. at RT. Then a solution of 5.3 g (29 mmol) 4-dimethylamino-1-imidazol-1-yl-butan-1-one in acetonitrile is added and the reaction mixture is stirred for 2 h at 100 °C and overnight at 60 °C. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure and the product is purified by HPLC (C-18, 2-70 % acetonitrile in water). Yield: 2.9 g.

A-38) *N-tert*-Butoxycarbonyl-[5-(2-acetylamino-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazole-6-carbonyl)-pyridin-2-yl]-carbamic acid *tert*-butyl ester



A-38a) 6-[*N,N*-Di-(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-nicotinic acid

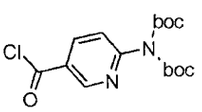


6-Amino-nicotinic acid methyl ester (13.7 g, 90.0 mmol), triethyl amine (12.5 mL, 90.0 mmol) and DMAP (3.30 g, 27.0 mmol) are taken up in 200 mL DCM and a solution

of di-*tert*-butyl dicarbonate (41.3 g, 189 mmol) in 40 mL DCM is added drop wise. The reaction mixture is stirred overnight at RT. An aqueous 5 % $KHSO_4$ solution is added and the reaction mixture is extracted with DCM. The combined organic phases are washed with an aqueous 50 % saturated $KHCO_3$ solution, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Yield: 34.9 g.

Of this residue 17.3 g is taken up in a mixture of 150 mL MeOH and 300 mL water, lithium hydroxide (2.33 g, 97.3 mmol) is added and the reaction mixture is stirred for 3 h at RT. The reaction mixture is acidified to pH 4 with acetic acid and the formed precipitate is filtered off, washed with water and dried *in vacuo*. Yield: 11.8 g. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 9.0 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 1.4 (s, 18H).

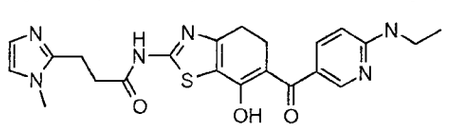
A-38b) *N-tert*-Butoxycarbonyl-(5-chlorocarbonyl-pyridin-2-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester



A-38a (5.00 g, 14.8 mmol) is dried by azeotropic distillation with toluene and then taken up in 20 mL dry THF and cooled to 0 °C. 1-Chloro-*N,N*-2-trimethylpropenyl-amine (3.95 g, 30.0 mmol) is added drop wise and the reaction mixture is stirred at RT for 3 h. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure and the crude product is used in the next step without purification.

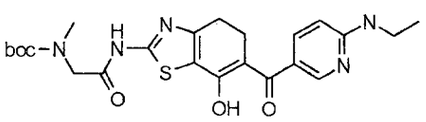
A-38 is synthesized according to general procedure A1 starting from 8.0 g (38 mmol) *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-acetamide and 21.7 g (61 mmol) A-38b. Yield: 10.9 g.

A-39) *N*-[6-(6-Ethylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-3-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-propionamide



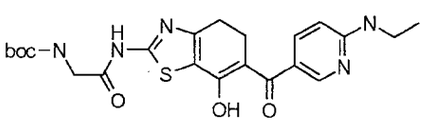
Example **A-39** is prepared analogously to example **A-37** starting from 0.30 g (0.95 mmol) A-37a, 0.21 mL (1.4 mmol) DBU and 0.48 g (2.4 mmol) 1-imidazol-1-yl-3-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-propan-1-one. Yield: 66 mg.

A-40) {[6-(6-Ethylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-ylcarbamoyl]-methyl}-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester



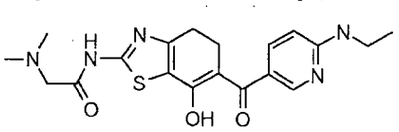
Example **A-40** is prepared analogously to example **A-37** starting from 0.30 g (0.95 mmol) A-37a, 0.21 mL (1.4 mmol) DBU and 0.57 g (2.4 mmol) (2-imidazol-1-yl-2-oxo-ethyl)-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester. Yield: 0.16 g.

A-41) {[6-(6-Ethylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-ylcarbamoyl]-methyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester



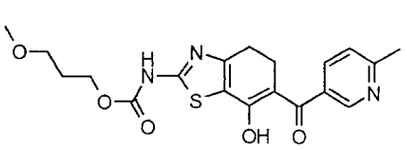
Example **A-41** is prepared analogously to example **A-37** starting from 0.30 g (0.95 mmol) A-37a, 0.21 mL (1.4 mmol) DBU and 0.53 g (2.4 mmol) (2-imidazol-1-yl-2-oxo-ethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester. Yield: 0.19 g.

A-42) 2-Dimethylamino-*N*-[6-(6-ethylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide



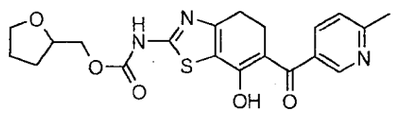
Example **A-42** is prepared analogously to example **A-37** starting from 0.30 g (0.95 mmol) A-37a, 0.21 mL (1.4 mmol) DBU and 0.36 g (2.4 mmol) 2-dimethylamino-1-imidazol-1-yl-ethanone. Yield: 0.20 g.

A-43) [7-Hydroxy-6-(6-methyl-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-carbamic acid 3-methoxy-propyl ester



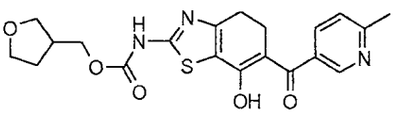
A mixture of 0.30 g (1.0 mmol) **A-27**, 0.42 g (2.6 mmol) CDI and 0.31 mL (2.1 mmol) DBU is stirred at 100 °C for 8 h. Then 0.50 mL (5.2 mmol) 3-methoxy-1-propanol is added and the reaction mixture is stirred at 100 °C overnight. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure and the product is purified by HPLC (C-18, 5-80 % acetonitrile in water). Yield: 87 mg.

A-44) [7-Hydroxy-6-(6-methyl-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-carbamic acid tetrahydro-furan-2-ylmethyl ester



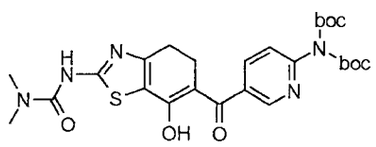
Example **A-44** is prepared analogously to example **A-43** starting from 0.30 g (1.0 mmol) **A-27**, 0.42 g (2.6 mmol) CDI, 0.31 mL (2.1 mmol) DBU and 0.50 mL (5.2 mmol) tetrahydrofurfuryl alcohol. Yield: 0.14 g.

A-45) [7-Hydroxy-6-(6-methyl-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-carbamic acid tetrahydro-furan-3-ylmethyl ester

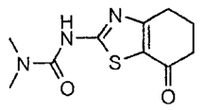


Example **A-45** is prepared analogously to example **A-43** starting from 0.30 g (1.0 mmol) **A-27**, 0.42 g (2.6 mmol) CDI, 0.31 mL (2.1 mmol) DBU and 0.50 mL (5.2 mmol) (tetrahydro-furan-3-yl)-methanol. Yield: 83 mg.

A-46) *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-{5-[2-(3,3-dimethyl-ureido)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazole-6-carbonyl]-pyridin-2-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester



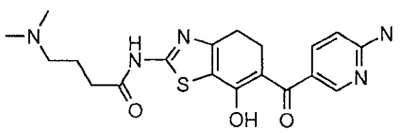
A-46a) 1,1-Dimethyl-3-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-urea



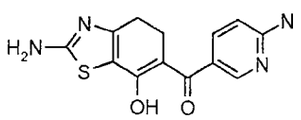
A mixture of 2-amino-5,6-dihydro-4*H*-benzothiazol-7-one (10 g, 59 mmol), DBU (18 mL, 0.12 mol) and CDI (24 g, 0.15 mol) in 400 mL acetonitrile is stirred for 5 h at 100 °C. Then dimethylamine (150 mL, 2M in THF) is added and the reaction mixture is stirred overnight at 100 °C. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure and the residue is poured in water. The mixture is acidified to pH 5 with 6 M HCl in water and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue is triturated with diethyl ether. Yield: 9.1 g.

Example **A-46** is synthesized according to general procedure A1 starting from 0.20 g (2.5 g, 10 mmol) A-46a and 6.0 g (17 mmol) A-38b. Yield: 2.5 g.

A-47) ***N*-[6-(6-Amino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-4-dimethylamino-butyramide**



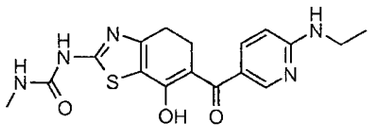
A-47a) (2-Amino-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-6-yl)-(6-amino-pyridin-3-yl)-methanone



A-47a is prepared analogously to example A-37a starting from 4.0 g (7.6 mmol) **A-38**. Yield: 2.7 g.

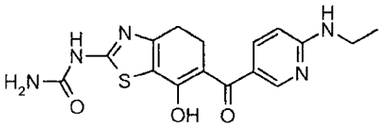
Example **A-47** is prepared analogously to example **A-37** starting from 2.0 g (6.9 mmol) A-47a, 2.1 mL (14 mmol) DBU and 3.1 g (17 mmol) 4-dimethylamino-1-imidazol-1-yl-butan-1-one. Yield: 1.9 g.

A-48) 1-[6-(6-Ethylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-3-methyl-urea



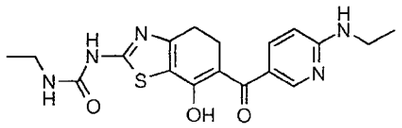
A solution of 5.00 g (12.4 mmol) **A-34** in 30 mL of a 2 M solution of methylamine in methanol is heated at 100 °C for 20 min. The solvent is removed under reduced pressure and the crude reaction product is used without further purification in the next step.

A-49) 1-[6-(6-Ethylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-urea



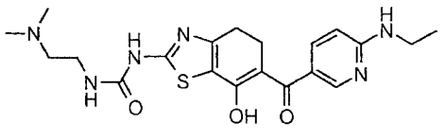
A solution of 0.90 g (2.2 mmol) **A-34** in 5.5 mL of a 2 M solution of ammonia in methanol is heated at 100 °C for 30 min. The solvent is removed under reduced pressure and the crude reaction product is used without further purification in the next step.

A-50) 1-[6-(6-Ethylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-3-ethyl-urea



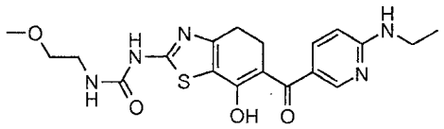
A solution of 450 mg (1.1 mmol) **A-34** in 2.8 mL of a 2 M solution of ethylamine in THF is heated at 120 °C for 20 min. The solvent is removed under reduced pressure and the crude reaction product is used without further purification in the next step.

A-51) 1-(2-Dimethylamino-ethyl)-3-[6-(6-ethylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-urea



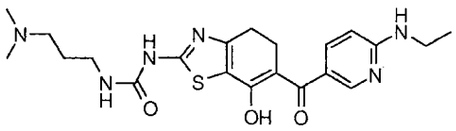
A solution of 400 mg (0.99 mmol) **A-34** and 545 µL (4.94 mmol) *N,N*-dimethyl-ethylene-diamine in 2 mL THF is heated at 120 °C for 20 min. The solvent is removed under reduced pressure and the crude reaction product is used without further purification in the next step.

A-52) 1-[6-(6-Ethylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-ethyl)-urea



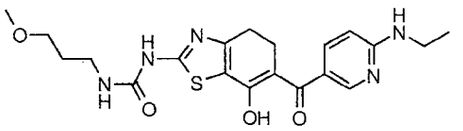
A solution of 300 mg (0.74 mmol) **A-34** and 322 µl (3.71 mmol) 2-methoxy-ethylamine in 3 mL THF is heated at 120 °C for 20 min. The solvent is removed under reduced pressure and the crude reaction product is used without further purification in the next step.

A-53) 1-(3-Dimethylamino-propyl)-3-[6-(6-ethylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-urea



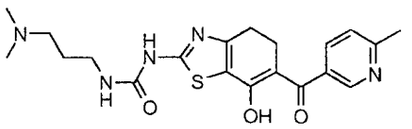
A solution of 300 mg (0.74 mmol) **A-34** and 467 µL (3.71 mmol) *N,N*-dimethyl-1,3-propenediamine in 3 mL THF is heated at 120 °C for 20 min. The solvent is removed under reduced pressure and the crude reaction product is used without further purification in the next step.

A-54) 1-[6-(6-Ethylamino-pyridine-3-carbonyl)-7-hydroxy-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-3-(3-methoxy-propyl)-urea



A solution of 300 mg (0.74 mmol) **A-34** and 378 µL (3.71 mmol) 3-methoxy-propylamine in 3 mL THF is heated at 120 °C for 20 min. The solvent is removed under reduced pressure and the crude reaction product is used without further purification in the next step.

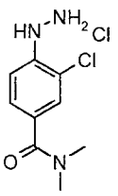
A-55) 1-(3-Dimethylamino-propyl)-3-[7-hydroxy-6-(6-methyl-pyridine-3-carbonyl)-4,5-dihydro-benzothiazol-2-yl]-urea



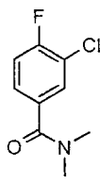
To a suspension of 2.0 g (6.96 mmol) **A-27** and 2.26 g (13.9 mmol) CDI in 7 mL acetonitrile is added 1.0 mL (6.52 mmol) DBU. The reaction mixture is heated for 10 min at 90 °C in the microwave. 1.56 g (15.3 mmol) *N,N*-dimethyl-1,3-propanediamine is added and the reaction mixture is heated for 10 min at 120 °C in the microwave. DCM and water are added and the mixture is adjusted to pH 1 with concentrated HCl solution. After phase separation the aqueous phase is washed five times with DCM. The aqueous phase is evaporated and the residue is taken up in DMSO. Purification is performed via preparative RP-HPLC. After removal of the solvent 350 mg (0.84 mmol) of the desired compound are obtained.

Intermediates B (Hydrazines)

B-01) 3-Chloro-4-hydrazino-*N,N*-dimethyl-benzamide hydrochloride



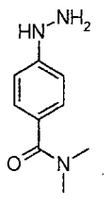
B-01a) 3-Chloro-4-fluoro-*N,N*-dimethyl-benzamide



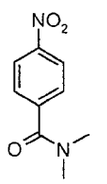
To a mixture of 3-chloro-4-fluorobenzoic acid (20.0 g, 115 mmol) in 100 mL THF is added carbonyldiimidazole (20.0 g, 126 mmol) and the reaction mixture is stirred at RT for 0.5 h. Then dimethylamine (1 M in THF, 171 mL) is added and the reaction mixture is stirred for another h. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*, re-dissolved in DCM, washed with saturated aqueous sodium carbonate and brine and concentrated *in vacuo*. Yield: 20.0 g.

Hydrazine hydrate (150 mL, 4.96 mol) is added to a mixture of **B-01a** (20.0 g, 99.3 mmol) in 100 mL dioxane and the reaction mixture is stirred at reflux temperature for 16 h. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*, DCM is added and the reaction mixture washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in dioxane, cooled to 0 °C and hydrochloric acid (4 M in dioxane, 25 mL) is added. The reaction mixture is stirred for 1 h and then concentrated *in vacuo*. The residue is triturated with diethyl ether. Yield: 21 g.

B-02) 4-Hydrazino-*N,N*-dimethyl-benzamide



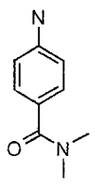
B-02a) 4-Nitro-*N,N*-dimethyl-benzamide



To a mixture of 4-nitrobenzoyl chloride (7.20 g, 38.8 mmol) and dimethylamine hydrochloride (3.20 g, 39.2 mmol) in 100 mL DCM is added triethyl amine (14.0 mL,

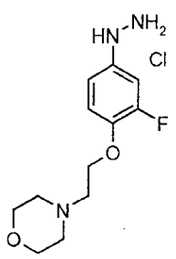
99.6 mmol) at 0 °C. The cooling bath is removed and the reaction mixture is stirred overnight at RT. Then 300 mL DCM is added and the reaction mixture is washed with 50 % saturated aqueous ammonium chloride, water, 50 % saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and 0.1 M aqueous NaOH. The organic phase is dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Yield: 5.37 g.

B-02b) 4-Amino-*N,N*-dimethyl-benzamide

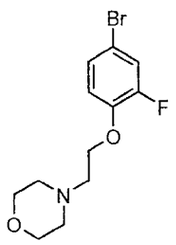


B-02a (2.0 g, 10.3 mmol) is dissolved in 120 mL MeOH and 10 % palladium on coal (200 mg) is added. The reaction mixture is stirred for 2 h under an atmosphere of 4 bar hydrogen. The reaction mixture is filtered and concentrated *in vacuo*. Yield: 1.69 g.
To a mixture of **B-02b** (1.68 g, 10.2 mmol) in 30 mL concentrated hydrochloric acid at -10 °C is added a solution of sodium nitrite (755 mg, 10.9 mmol) in 7 mL water. The reaction mixture is stirred for 1 h at 0 °C and then at -5 °C a solution of tin(II) chloride dehydrate (4.81 g, 21.4 mmol) in 10 mL concentrated HCl is added. The cooling bath is removed and the reaction mixture is stirred for 1 h at RT. The reaction mixture is basified with 8 M aqueous sodium hydroxide and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue is taken up in diethyl ether and 2 M HCl in diethyl ether is added until no more precipitate is formed. The precipitate is filtered of and dried *in vacuo* at 40 °C. Yield: 213 mg.

B-03) [3-Fluoro-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-hydrazine hydrochloride

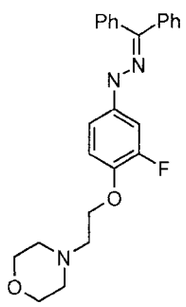


B-03a) 4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-phenoxy)-ethyl]-morpholine



4-Bromo-2-fluorophenol (16.7 g, 87.4 mmol) is dissolved in 100 mL DMF. *N*-(2-Chloro-ethyl)morpholine hydrochloride (18.5 g, 99.4 mmol), potassium carbonate (28.0 g, 203 mmol) and potassium iodide (100 mg, 0.602 mmol) are added and the reaction mixture is stirred for 3 h at 65 °C. The reaction mixture is poured in water and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vaciuo*. Yield: 27.7 g.

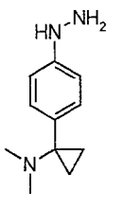
B-03b) *N*-Benzhydrylidene-*N'*-[3-fluoro-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-hydrazine



B-03a (27.7 g, 91.1 mmol) is dissolved in 300 mL toluene, degassed and added under argon atmosphere dropwise to a mixture of benzophenone hydrazone (18.8 g, 95.8 mmol), sodium *tert*-butoxide (13.1 g, 136 mmol), BINAP (2.0 g, 3.21 mmol) and palladium(II) acetate (400 mg, 1.78 mmol). The reaction mixture is warmed to 100 °C and stirred for 2 h. Active charcoal is added and reaction mixture is filtered over Celite. The filtrate is concentrated *in vacuo* and the residue is purified by flash chromatography (silica gel, 0-10 % MeOH in DCM) followed by trituration with MeOH. Yield: 27.6 g.

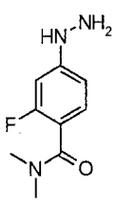
B-03b (27.6 g, 65.7 mmol) is dissolved in 50 mL *n*-propanol and 50 mL concentrated hydrochloric acid is added. The reaction mixture is stirred at 120 °C for 3 h and then concentrated *in vacuo*. The residue is taken up in fresh *n*-propanol, concentrated *in vacuo* again, triturated with DCM and dried *in vacuo*. Yield: 17.3 g.

B-04) [1-(4-Hydrazino-phenyl)-cyclopropyl]-dimethyl-amine

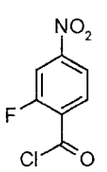


The compound is prepared according to WO 2007/113246.

B-05) 2-Fluoro-4-hydrazino-*N*,*N*-dimethyl-benzamide

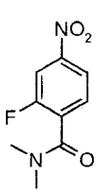


B-05a) 2-Fluoro-4-nitro-benzoyl chloride



To a solution of 2-fluoro-4-nitrobenzoic acid (5.0 g, 27.0 mmol) in 70 mL DCM is added thionyl chloride (12.1 mL, 162 mmol). The reaction mixture is stirred at 50 °C for 1.5 h and overnight at RT. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*, the residue is taken up in fresh DCM and concentrated *in vacuo* again. Yield: 5.12 g.

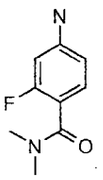
B-05b) 2-Fluoro-*N*,*N*-dimethyl-4-nitro-benzamide



B-05a (5.12 g, 25.2 mmol) is dissolved in 60 mL THF and cooled to 0 °C. DIPEA (5.17 ml, 30.2 mmol) is added followed by a 2 M solution of methyl amine in THF (12.6 mL, 25.2 mmol) and the reaction mixture is stirred overnight at RT. Then 20 mL of a saturated aqueous sodium bicarbonate solution is added and the reaction mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with saturated

aqueous sodium hydrogen carbonate solution, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. Yield: 1.94 g.

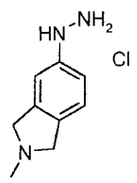
B-05c) 4-Amino-2-fluoro-*N*,*N*-dimethyl-benzamide



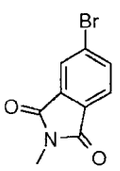
A mixture of **B-05b** (1.94 g, 9.13 mmol) and 10 % Pd on coal (194 mg) in 50 mL MeOH is stirred overnight at RT under an atmosphere of 5 bar hydrogen. The reaction mixture is filtered and concentrated *in vacuo*. Yield: 1.40 g.

B-05c (1.40 g, 7.68 mmol) is dissolved in 20 mL concentrated HCl and cooled to -10 °C. Slowly a solution of sodium nitrite (1.36 g, 11.5 mmol) in 10 mL water is added and the reaction mixture is stirred for 4 h. A solution of tin(II)chloride dihydrate (6.94 g, 30.7 mmol) in 10 mL concentrated HCl is added and the reaction mixture is stirred overnight at RT. The reaction mixture is cooled to 0 °C, basified with 10 M aqueous NaOH and extracted with chloroform. The combined organic phases are washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Yield: 1.0 g.

B-06) (2-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl)-hydrazine hydrochloride



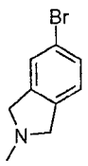
B-06a) 5-Bromo-2-methyl-isoindole-1,3-dione



A mixture of 3-bromophthalimide (10.0 g, 44.2 mmol), potassium carbonate (12.2 g, 88.5 mmol) and potassium iodide (50 mg, 0.30 mmol) are stirred in 80 mL DMF for 15 min. The reaction mixture is cooled to 0 °C, methyl iodide (3.04 mL, 48.7 mmol) is added

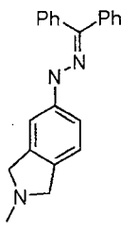
and the reaction mixture is stirred overnight at RT. The reaction mixture is filtered, the solids are washed with DMF and the filtrate is poured in water. The mixture is extracted with ethyl acetate and the combined organic phases are washed several times with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Yield: 7.10 g.

B-06b) 5-Bromo-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindole



B-06a (5.8 g, 24.2 mmol) is dissolved in 60 mL THF and cooled to 0 °C. Borane dimethylsulfide complex (9.18 mL, 121 mmol) is added and the reaction mixture is warmed to RT. The reaction mixture is stirred overnight at reflux temperature. Additional borane dimethyl sulfide complex (9.18 mL, 121 mmol) is added and the reaction mixture is stirred for another 20 h at reflux temperature. The reaction mixture is cooled to RT, 40 mL MeOH and 12 mL conc. HCl are added and the reaction mixture is stirred overnight at 80 °C. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*, the residue is taken up in ethyl acetate and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The water phase is extracted with ethyl acetate, the combined organic phases are dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Yield: 4.56 g.

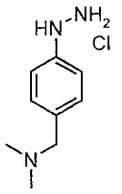
B-06c) *N*-Benzhydrylidene-*N'*-(2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl)-hydrazine



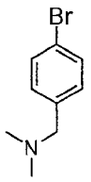
B-06c is prepared analogously to **B-03b** starting from **B-06b** (3.5 g, 16.5 mmol), benzophenone hydrazone (3.24 g, 16.5 mmol), sodium *tert*-butoxide (2.38 g, 24.8 mmol), (2-biphenyl)-di-*tert*-butylphosphine (246 mg, 0.825 mmol) and palladium(II) acetate (111 mg, 0.495 mmol). Yield: 1.25 g.

B-06 is prepared analogously to **B-03** starting from **B-06c** (1.55 g, 4.73 mmol). Yield: 620 mg.

B-07) (4-Hydrazino-benzyl)-dimethyl-amine hydrochloride

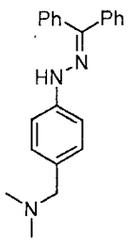


B-07a) (4-Bromo-benzyl)-dimethyl-amine



At 5 °C 4-bromobenzylbromide (100 g, 402 mmol) in 100 mL DMF is added to a mixture of dimethylamine (40 % in water, 150 mL, 1.33 mol). After 0.5 h stirring at RT, 6 M aqueous HCl is added and the reaction mixture is extracted with diethyl ether. The combined organic phases are washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by vacuum distillation (bp 58 °C at 2 mbar). Yield: 77.6 g.

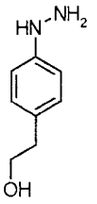
B-07b) [4-(*N'*-Benzhydrylidene-hydrazino)-benzyl]-dimethyl-amine



B-07b is prepared analogously to **B-03b** starting from **B-07a** (77.6 g, 362 mmol), benzophenone hydrazone (71.0 g, 362 mmol), sodium *tert*-pentoxide (59.8 g, 543 mmol), BINAP (5.12 mg, 8.20 mmol) and palladium(II)acetate (1.38 g, 6.16 mmol). Yield: 122 g. The product is purified by treatment with active coal in *n*-propanol.

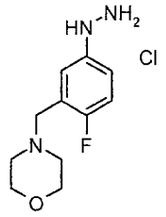
B-07 is prepared analogously to **B-03** starting from **B-07b** (122 g, 362 mmol).
Yield: 57.6 g.

B-08) 2-(4-Hydrazino-phenyl)-ethanol

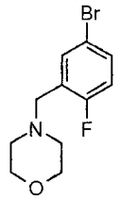


B-08 is prepared analogously to **B-05** starting from 4-aminophenethyl alcohol (7.3 g, 53.2 mmol), sodium nitrite (3.7 g, 53.6 mmol) and tin(II) chloride dihydrate (50.0 g, 222 mmol). Yield: 3.70 g.

B-09) (4-Fluoro-3-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-hydrazine hydrochloride

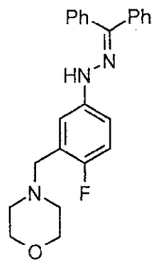


B-09a) 4-(5-Bromo-2-fluoro-benzyl)-morpholine



5-Bromo-2-fluorobenzaldehyde (2.5 g, 12.3 mmol) and morpholine (1.62 g, 18.5 mmol) are dissolved in 50 mL DCE and stirred for 0.5 h. Acetic acid (0.42 mL, 7.4 mmol) and sodium trisacetoxyboronhydride (3.92 g, 18.5 mmol) are added and the reaction mixture is stirred for 2 h. Then 50 mL of a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate is added and the reaction mixture is stirred for another 0.5 h. The reaction mixture is extracted with DCM and the combined organic phases are dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Yield: 3.02 g.

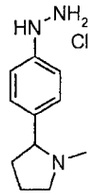
B-09b) *N*-Benzhydrylidene-*N'*-(4-fluoro-3-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-hydrazine



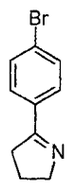
B-09b is prepared analogously to **B-03b** starting from **B-09a** (3.0 g, 10.9 mmol), benzophenone hydrazone (2.15 g, 10.9 mmol), sodium *tert*-butoxide (1.58 g, 16.4 mmol), (2-biphenyl)-di-*tert*-butylphosphine (135 mg, 0.438 mmol) and palladium(II)acetate (49 mg, 0.22 mmol). Yield: 2.40 g.

B-09 is prepared analogously to **B-03** starting from **B-09b** (2.40 g, 6.16 mmol). Yield: 1.64 g.

B-10) [4-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-hydrazine hydrochloride



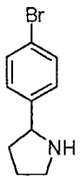
B-10a) 5-(4-Bromo-phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole



A mixture of 4'-bromo-4-chlororbutyrophenone (20.0 g, 76.5 mmol), sodium azide (7.46 g, 115 mmol) and sodium iodide (344 mg, 2.29 mmol) is stirred overnight at 55 °C. The reaction mixture is poured on water and extracted with DCM. The organic phases are dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in 150 mL cyclohexane, triphenylphosphine (20.1 g, 76.5 mmol) is added and the reaction mixture is stirred overnight at RT. The reaction mixture is filtered and the solids are washed with cold diethyl ether. The filtrate is concentrated *in vacuo*, water is added and the mixture is

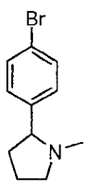
extracted with DCM. The combined organic phases are washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue is treated with a mixture diethyl ether/cyclohexane (1/1, v/v), filtered and the filtrate is concentrated *in vacuo*. Yield: 15.6 g.

B-10b) 2-(4-Bromo-phenyl)-pyrrolidine



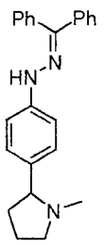
To a mixture of **B-10a** (5.50 g, 24.5 mmol) in 20 % acetic acid in MeOH at 0 °C is added sodium boronhydride (1.93 g, 36.8 mmol). The reaction mixture is stirred at 0 °C for 1 h and then 4 h at RT. Then 20 mL 1M HCl is added and the reaction mixture is extracted with diethyl ether. The aqueous phase is basified with 10 M aqueous NaOH and extracted with DCM. The combined organic extracts are washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Yield: 3.92 g.

B-10c) 2-(4-Bromo-phenyl)-1-methyl-pyrrolidine



To a mixture of **B-10b** (2.5 g, 11.1 mmol) and potassium carbonate (3.06 g, 22.1 mmol) in ACN is added methyl iodide (0.76 mL, 12 mmol) at 0 °C. The reaction mixture is stirred 0.5 h at RT and then filtered. The solids are washed with ACN and the filtrate is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in ethyl acetate, washed with 0.01 M aqueous NaOH and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by flash chromatography (silica gel, 0-10 % MeOH in DCM containing 0.5 % ammonia). Yield: 1.35 g.

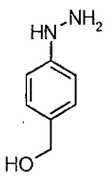
B-10d) *N*-Benzhydrylidene-*N'*-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-hydrazine



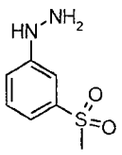
B-10d is prepared analogously to **B-03b** starting from **B-10c** (1.35 g, 5.62 mmol) benzophenone hydrazone (1.10g, 5.62 g), sodium *tert*-butoxide (0.81 g, 8.4 mmol), (2-biphenyl)di-*tert*-butyl phosphine (84 mg, 0.28 mmol) and paldium(II) acetate (38 mg, 0.17 mmol). Yield: 1.20 g.

B-10 is prepared analogously to **B-03** starting from **B-10d** (1.20 g, 3.38 mmol). Yield: 0.42 g.

B-11) (4-Hydrazino-phenyl)-methanol is commercially available.

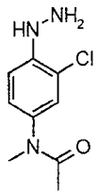


B-12) (3-Methanesulfonyl-phenyl)-hydrazine

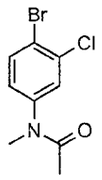


B-012 is prepared analogously to **B-05** starting from 3-methylsulfonylaniline hydrochloride (2.50 g, 11.4 mmol), sodium nitrite (1.18 g, 17.1 mmol) and tin(II)chloride dihydrate (14.9 g, 66.0 mmol). The product is purified by precipitation from ethyl acetate with cyclohexane. Yield: 1.08 g.

B-13) ***N*-(3-Chloro-4-hydrazino-phenyl)-*N*-methyl-acetamide**

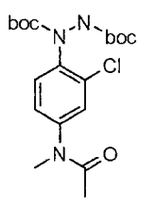


B-13a) *N*-(4-Bromo-3-chloro-phenyl)-*N*-methyl-acetamide



To a solution of 4-bromo-3-chloroacetanilide (10.0 g, 40.2 mmol) in 50 mL THF is added 60 % sodium hydride in mineral oil (2.40 g, 60.0 mmol) and the reaction mixture is stirred for 1 h at RT. The reaction mixture is cooled to 0 °C, methyliodide (2.49 mL, 40.0 mmol) is added. After 2 h additional methyl iodide (0.25 mL, 4.0 mmol) is added and the reaction mixture is stirred at RT for 10 min. The reaction mixture is quenched with saturated aqueous ammonium chloride, filtered and extracted with diethyl ether. The organic phases are washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness. Yield: 10.3 g.

B-13b) *N*-[4-(Acetyl-methyl-amino)-2-chloro-phenyl]-hydrazinedicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester

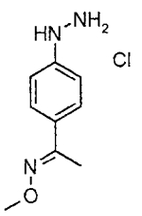


To lithium chloride (906 mg, 21.0 mmol) in 20 mL THF is added a 2 M solution of isopropylmagnesium chloride in diethyl ether (11.0 mL, 22.0 mmol) and the reaction mixture is stirred at RT for 0.5 h. The reaction mixture is cooled to -78 °C and a solution of **B-13a** (5.0 g, 19.0 mmol) in 10 mL THF is added. The reaction mixture is warmed to -15 °C and after 2 h di-*tert*-butylazodicarboxylate (4.39 g, 19.0 mmol) is added. After 20 min saturated aqueous ammonium chloride is added and the reaction mixture is extracted with diethyl ether. The organic phases are washed with water and brine, dried over Na_2SO_4

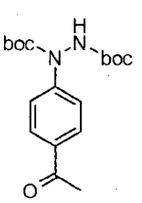
and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by chromatography (silica gel, 50 to 70 % ethyl acetate in cyclohexane). Yield: 3.91 g.

B-13b (1.96 g, 4.74 mmol) is dissolved in 20 mL DCM, cooled to 0 °C and 20 mL trifluoroacetic acid is added. The reaction mixture is warmed to RT and stirred for 2 h. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*, neutralized with 5 M aqueous NaOH and extracted with DCM. The organic phases are washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Yield: 960 mg.

B-14) (4-Hydrazino-phenyl)-ethanone *O*-methyl-oxime hydrochloride

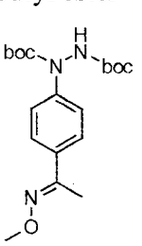


B-14a) *N*-(4-Acetyl-phenyl)-hydrazinedicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester



A mixture of 4-methoxycarbonylphenylboronic acid (2.0 g, 12.2 mmol), di-*tert*-butylazodicarboxylate (2.88 g, 12.5 mmol) and copper(II) acetate (220 mg, 1.21 mmol) in 35 mL MeOH is stirred for 4 h at 45 °C. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*, DCM is added and the mixture is washed with water. The organic phase is washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue is triturated with hot n-hexane. Yield: 2.46 g.

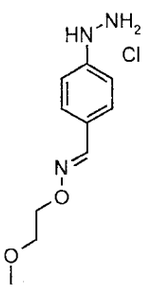
B-14b) *N*-(4-{1-[(E)-Methoxyimino]-ethyl}-phenyl)-hydrazinedicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester



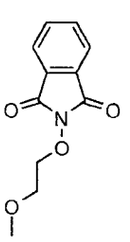
B-14a (2.10 g, 5.99 mmol) and *O*-methylhydroxylamine hydrochloride (500 mg, 5.99 mmol) are stirred in MeOH for 4 h. The reaction mixture is diluted with DCM and washed with water and brine. The water phases are neutralized with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate and extracted with DCM. The combined organic phases are dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Yield: 1.92 g.

B-14b (1.92 g, 5.09 mmol) is dissolved in 20 mL dioxane and 12.8 mL 4 M HCl in dioxane are added. The reaction mixture is stirred for 2 h at 50 °C and overnight at RT. The reaction mixture is filtered and the solids are dried *in vacuo*. Yield: 1.10 g.

B-15) 4-Hydrazino-benzaldehyde *O*-(2-methoxy-ethyl)-oxime hydrochloride

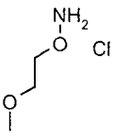


B-15a) 2-(2-Methoxy-ethoxy)-isoindole-1,3-dione



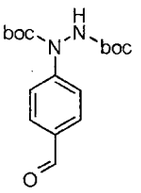
A mixture of *N*-hydroxyphthalimide (30.0 g, 184 mmol) and potassium carbonate (25.4 g, 138 mmol) in 300 mL NMP is heated to 50 °C. Potassium iodide (0.15 g, 0.90 mmol) and 2-bromoethyl methyl ether (19.0 ml, 202 mmol) are added and the reaction mixture is stirred at 80 °C for 2 h. The reaction mixture is poured on 1 M aqueous HCl and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue is triturated with water and subsequently crystallized from EtOH. Yield: 17.1 g.

B-15b) *O*-(2-Methoxy-ethyl)-hydroxylamine hydrochloride



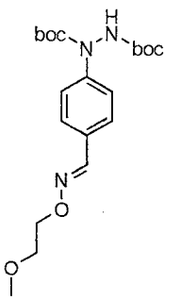
B-15a (17.1 g, 77.3 mmol) is dissolved in ethyl acetate, ethanolamine (5.13 mL, 85.0 mmol) is added and the reaction mixture is stirred for 2 h at 80 °C. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*, triturated with diethyl ether and filtered. To the filtrate 1 M HCl in diethyl ether (77.3 mL, 77.3 mmol) is added and the formed precipitate is filtered off and dried *in vacuo*. Yield: 4.76 g.

B-15c) *N*-(4-Formyl-phenyl)-hydrazinedicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester



B-15c is prepared analogously to **B-14a** starting from 4-formylphenylboronic acid (3.52 g, 23.5 mmol), di-*tert*-butylazodicarboxylate (5.95 g, 25.8 mmol) and copper(II) acetate (230 mg, 1.27 mmol). The product is purified by flash chromatography (silica gel, 0 – 60 % ethyl acetate in cyclohexane).Yield: 7.50 g.

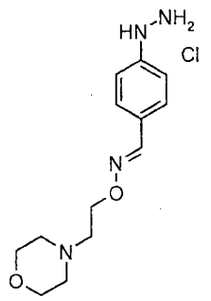
B-15d) *N*-{4-[(2-Methoxy-ethoxyimino)-methyl]-phenyl}-hydrazinedicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester



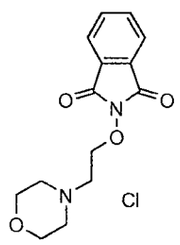
B-15d is prepared analogously to **B-14b** starting from **B-15c** (3.96 g, 11.8 mmol) and **B-15b** (1.50 g, 11.8 mmol). The product is purified by preparative RP-HPLC (5 - 98 % ACN in water). Yield: 4.25 g.

B-15 is prepared analogously to **B-14** starting from **B-15d** (4.25 g, 10.4 mmol) and 4 M HCl in dioxane (25.9 mL, 104 mmol). Yield: 2.90 g.

B-16) 4-Hydrazino-benzaldehyde *O*-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-oxime hydrochloride

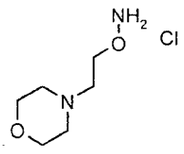


B-16a) 2-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-isoindole-1,3-dione hydrochloride



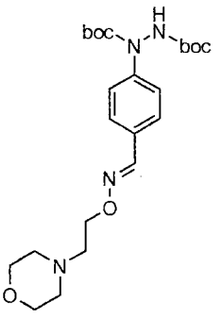
B-16a is prepared analogously to **B-15a** starting from *N*-hydroxyphthalimide (5.0 g, 30.7 mmol), potassium carbonate (4.24 g, 30.7 mmol) and *N*-(2-chloroethyl)morpholine hydrochloride (6.27 g, 33.7 mmol). The product is isolated as the hydrochloride. Yield: 4.22 g.

B-16b) *O*-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-hydroxylamine hydrochloride



B-16b is prepared analogously to **B-15b** starting from **B-16a** (4.22 g, 15.3 mmol) and ethanolamine (1.01 mL, 16.8 mmol). Yield: 1.31 g.

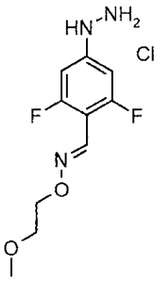
B-16c) *N*-{4-[(2-Morpholin-4-yl-ethoxyimino)-methyl]-phenyl}-hydrazinedicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester



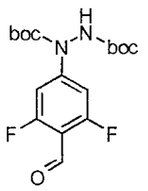
B-16c is prepared analogously to **B-14a** starting from **B-16b** (1.31 g, 7.17 mmol) and **B-15c** (2.41 g, 7.17 mmol). The product is purified by preparative RP-HPLC (5 - 98 % ACN in water) Yield: 1.48 g.

B-16c is taken up in 5 mL dioxane and 8.0 mL of a 4 M solution of HCl in dioxane is added. The reaction mixture is stirred overnight at RT and then concentrated *in vacuo*. The residue is triturated in DCM. Yield: 0.52 g.

B-17) 2,6-Difluoro-4-hydrazino-benzaldehyde *O*-(2-methoxy-ethyl)-oxime hydrochloride

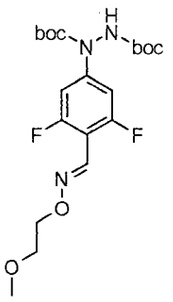


B-17a) *N,N*-(3,5-Difluoro-4-formyl-phenyl)-hydrazinedicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester



B-17a is prepared analogously to **B-14a** starting from 3,5-difluoro-4-formylboronic acid (5.0 g, 26.9 mmol), di-*tert*-butylazocarboxylate (6.81 g, 29.6 mmol) and copper(II) acetate (488 mg, 2.69 mmol). Yield: 9.93 g.

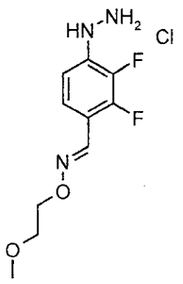
B-17b) *N,N*-{3,5-Difluoro-4-[(2-methoxy-ethoxyimino)-methyl]-phenyl}-hydrazine-dicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester



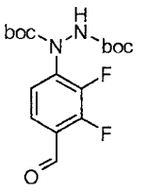
B-17b is prepared analogously to **B-14b** starting from **B-17a** (1.46 g, 3.92 mmol) and B-15b (500 mg, 3.92 mmol). The product is purified by preparative RP-HPLC (5 - 98 % ACN in water). Yield: 700 mg.

B-17 is prepared analogously to **B-14** starting from **B-17b** (700 mg, 1.57 mmol) and 4 M HCl in dioxane (3.93 mL, 15.7 mmol). Yield: 263 mg.

B-18) 2,3-Difluoro-4-hydrazino-benzaldehyde *O*-(2-methoxy-ethyl)-oxime hydrochloride

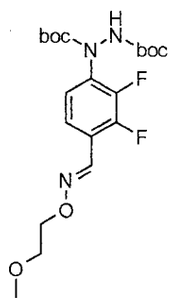


B-18a) *N,N*-(2,3-Difluoro-4-formyl-phenyl)-hydrazinedicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester



B-18a is prepared analogously to **B-14a** starting from 2,3-difluoro-4-formylboronic acid (5.0 g, 26.9 mmol), di-*tert*-butylazodicarboxylate (6.81 g, 29.6 mmol) and copper(II) acetate (488 mg, 2.69 mmol). Yield: 9.70 g.

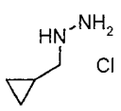
B-18b) *N,N*-{2,3-Difluoro-4-[(2-methoxy-ethoxyimino)-methyl]-phenyl}-hydrazine-dicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester



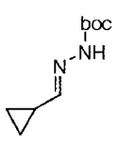
B-18b is prepared analogously to **B-14b** starting from **B-18a** (1.46 g, 3.92 mmol) and **B-15b** (500 mg, 3.92 mmol). The product is purified by preparative RP-HPLC (5 → 98 % ACN in water). Yield: 840 mg.

B-18 is prepared analogously to **B-14** starting from **B-18b** (840 mg, 1.89 mmol) and 4 M HCl in dioxane (4.72 ml, 18.9 mmol). Yield: 276 mg.

B-19) Cyclopropylmethyl-hydrazine hydrochloride

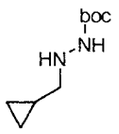


B-19a) *N'*-[1-Cyclopropyl-methylidene]-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



Cyclopropylcarboxaldehyde (4.07 mL, 14.3 mmol) is dissolved in 3 mL MeOH and *tert*-butylcarbazate (1.89 g, 14.3 mmol) is added. The reaction mixture is stirred overnight at RT and subsequently concentrated *in vacuo*. Yield: 2.57 g.

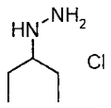
B-19b) *N'*-Cyclopropylmethyl-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



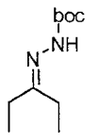
To a mixture of **B-19a** (2.57 g, 13.9 mmol) in 13 mL 50 % aqueous acetic acid is added sodium cyanoborohydride (877 mg, 13.9 mmol) and the reaction mixture is stirred overnight RT. The reaction mixture is basified with 10 M aqueous NaOH and extracted with DCM. The combined organic extracts are washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Yield: 2.05 g.

B-19b (2.05 g, 11.0 mmol) is dissolved in 3 mL dioxane and 4 M HCl in dioxane (13.8 mL, 55.0 mmol) is added. The reaction mixture is stirred at RT and then concentrated *in vacuo*. Yield: 1.30 g.

B-20 (1-Ethyl-propyl)-hydrazine hydrochloride

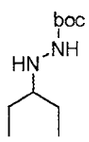


B-20a) *N'*-(1-Ethyl-propylidene)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



B-20a is prepared analogously to **B-19a** starting from 3-pentanone (1.23 mL, 11.6 mmol) and *tert*-butylcarbazate (1.53 g, 11.6 mmol). Yield: 2.26 g.

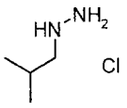
B-20b) *N'*-(1-Ethyl-propyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



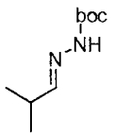
B-20b was prepared analogously to **B-19b** starting from **B-20a** (2.26 g, 11.3 mmol) and sodium cyanoborohydride (709 mg, 11.3 mmol). Yield: 1.68 g.

B-20 is prepared analogously to **B-19** starting from **B-20b** (1.68 g, 8.31 mmol) and 4 M hydrochloric acid in dioxane (10.4 ml, 41.5 mmol). Yield: 1.20 g.

B-21) Isobutyl-hydrazine hydrochloride

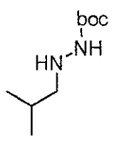


B-21a) *N'*-[2-Methyl-propylidene]-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



B-21a is prepared analogously to **B-19a** starting from isobutyraldehyde (1.26 mL, 13.9 mmol) and *tert*-butylcarbazate (1.83 g, 13.9 mmol). Yield: 2.56 g.

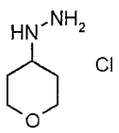
B-21b) *N'*-Isobutyl-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



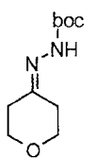
B-21b is prepared analogously to **B-19b** starting from **B-21a** (2.56 g, 13.7 mmol) and sodium cyanoborohydride (864 mg, 13.7 mmol). Yield: 1.97 g.

B-21 is prepared analogously to **B-19** starting from **B-21b** (1.97 g, 10.5 mmol) and 4 M HCl in dioxane (13.1 mL, 52.3 mmol). Yield: 1.30 g.

B-22) (Tetrahydro-pyran-4-yl)-hydrazine

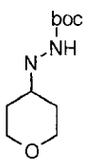


B-22a) *N'*-(Tetrahydro-pyran-4-ylidene)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



B-22a was prepared analogously to **B-19a** starting from tetrahydro-4*H*-pyran-4-one (923 µL, 9.99 mmol) and *tert*-butylcarbazate (1.32 g, 9.99 mmol). Yield: 2.15 g.

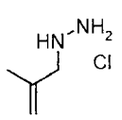
B-22b) *N'*-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



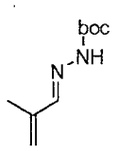
B-22b is prepared analogously to **B-19b** starting from **B-22a** (2.15 g, 10.0 mmol) and sodium cyanoborohydride (631 mg, 10.0 mmol). Yield: 1.57 g.

B-22 is prepared analogously to **B-19** starting from **B-22b** (1.57 g, 7.26 mmol) and 4 M HCl in dioxane (9.07 ml, 36.3 mmol). Yield: 1.10 g.

B-23) (2-Methyl-allyl)-hydrazine hydrochloride

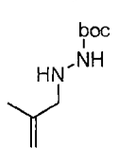


B-23a) *N'*-[2-Methyl-prop-2-en-(E)-ylidene]-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



B-23a is prepared analogously to **B-19a** starting from methacroleine (1.18 ml, 14.3 mmol) and *tert*-butylcarbazate (1.89 g, 14.3 mmol). Yield: 2.61 g.

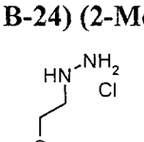
B-23b) *N'*-(2-Methyl-allyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



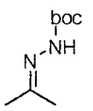
B-23b is prepared analogously to **B-19b** starting from **B-23a** (2.61 g, 14.2 mmol) and sodium cyanoborohydride (890 mg, 14.2 mmol). Yield: 1.88 g.

B-23 is prepared analogously to **B-19** starting from **B-23b** (1.88 g, 10.1 mmol) and 4 M HCl in dioxane (12.6 mL, 50.5 mmol). Yield: 1.14 g.

B-24) (2-Methoxy-ethyl)-hydrazine hydrochloride

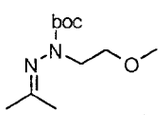


B-24a) *N'*-Isopropylidene-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



To a solution of *tert*-butylcarbazate (50.0 g, 378 mmol) in 40 mL acetone is added 10 g $MgSO_4$ and 5 mL acetic acid and the reaction mixture is stirred at reflux temperature for 1 h. The reaction mixture is filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is crystallized from diethyl ether/cyclohexane. Yield: 49.4 g.

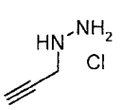
B-24b) *N'*-Isopropylidene-*N*-(2-methoxy-ethyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



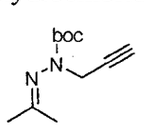
B-24a (5.0 g, 29.0 mmol) is dissolved in 70 mL toluene and potassium hydroxide (2.12 g, 37.7 mmol) and tetrabutylammonium hydrogensulfate (986 mg, 2.90 mmol) are added. The reaction mixture is heated to 50 °C and 2-bromoethyl methyl ether (3.23 mL, 34.8 mmol) is added. Next the reaction mixture is heated to 80 °C and stirred for 2 h. The reaction mixture is washed with water, the organic phase is dried on $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Yield: 4.35 g.

To a solution of **B-24b** (4.25 g, 18.9 mmol) in 80 mL THF is added 2 M aqueous HCl (18.9 mL, 37.8 mmol) and the reaction mixture is stirred at reflux temperature for 3 h. The reaction mixture is concentrated *in vacuo* and co-evaporated several times with toluene. Yield: 2.93 g.

B-25) Prop-2-ynyl-hydrazine hydrochloride



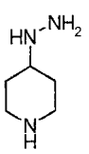
B-25a) *N'*-Isopropylidene-*N*-prop-2-ynyl-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester hydrochloride



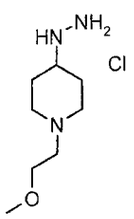
B-25a is prepared analogously to **B-24b** starting from **B-24a** (2.34 g, 13.6 mmol), potassium hydroxide (991 mg, 17.7 mmol), tetrabutylammonium hydrogensulfate (461 mg, 1.36 mmol) and propargyl chloride (70 % in toluene, 1.8 mL, 16.3 mmol). Yield: 1.99 g.

B-25 is prepared analogously to **B-24** starting from **B-25a** (1.99 g, 9.64 mmol) and 2 M aqueous HCl (9.46 mL, 18.9 mmol). Yield: 1.03 g.

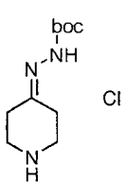
B-26) Piperidin-4-yl-hydrazine is commercially available.



B-27) [1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-hydrazine hydrochloride

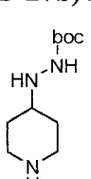


B-27a) *N'*-Piperidin-4-ylidene-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester hydrochloride



A mixture of 4-piperidone hydrochloride monohydrate (31.2 g, 203 mmol) and *tert*-butylcarbazate (26.8 g, 203 mmol) in 100 mL MeOH is stirred over weekend at RT and then concentrated *in vacuo*. The residue is crystallized from ethyl acetate. Yield: 47.5 g.

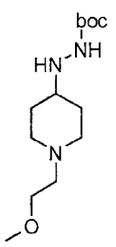
B-27b) *N'*-Piperidin-4-yl-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



B-27a (40.2 g, 161 mmol) is dissolved in 50 % aqueous acetic acid (240 mL) and sodium cyanoborohydride (12.1 g, 193 mmol) is added under cooling with an ice bath and the

reaction mixture is stirred for 1 h. The reaction mixture is basified and extracted with DCM. The organic phases are washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. Yield: 21.1 g.

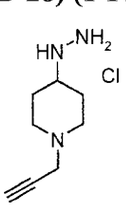
B-27c) *N'*-[1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



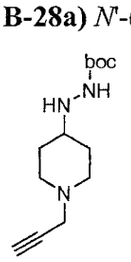
To a mixture of **B-27b** (2.50 g, 11.6 mmol), potassium carbonate (2.76 g, 20.0 mmol) and potassium iodide (50 mg, 0.30 mmol) in 25 mL DMF is added 2-bromoethyl methyl ether (1.23 mL, 12.8 mmol) and the reaction mixture is stirred overnight at RT. The reaction mixture is poured on water and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Yield: 2.65 g.

B-27c is taken up in dioxane, treated with 4 M hydrochloric acid in dioxane (10.0 mL, 40.0 mmol) and stirred overnight at RT. The formed precipitate is filtered off and dried *in vacuo*. Yield: 1.2 g.

B-28) (1-Prop-2-ynyl-piperidin-4-yl)-hydrazine hydrochloride



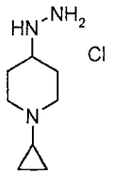
B-28a) *N'*-(1-Prop-2-ynyl-piperidin-4-yl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



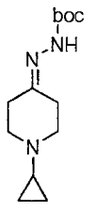
B-28a is prepared analogously to **B-27c** starting from **B-27b** (10.0 g, 46.4 mmol), potassium carbonate (4.0 g, 29.0 mmol) and propargyl bromide (80 % in toluene, 5.26 mL, 48.8 mmol). Yield: 12.4 g.

B-28 is prepared analogously to **B27** starting from **B-28 a** (12.4 g, approximately 46.4 mmol) and 4 M hydrochloric acid in dioxane (61.3 ml, 245 mmol). Yield: 9.30 g.

B-29) (1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl)-hydrazine hydrochloride

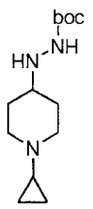


B-29a) *N'*-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylidene)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



A mixture of 1-cyclopropyl-4-piperidon (10.0 g. 71.8 mmol) and *tert*-butylcarbazate (9.50 g, 71.8 mmol) in 25 mL THF is stirred for 3 h at RT and then concentrated *in vacuo*. Yield: 19.2 g.

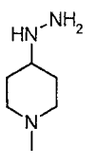
B-29b) *N'*-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



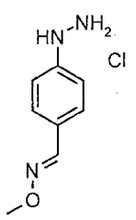
B-29b is prepared analogously to **B-27b** starting from **B-29a** (18.0 g, 71.1 mmol) and sodium cyanoborohydride (4.47 g, 71.1 mmol). Yield: 17.2 g.

Under cooling with an ice bath acetyl chloride (14.3 mL, 201 mmol) is added to 40 mL EtOH. Then **B-29b** (17.2 g, 67.3 mmol) is added and the reaction mixture is stirred for 1 h at RT. The reaction mixture is filtered and the solids are dried *in vacuo* at 40 °C. Yield: 12.3 g.

B-30) (1-Methyl-piperidin-4-yl)-hydrazine is commercially available

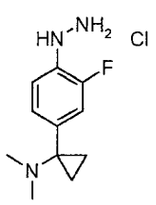


B-31) 4-Hydrazino-benzaldehyde *O*-methyl-oxime hydrochloride

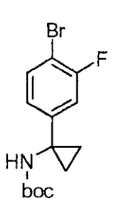


A mixture of **B-15c** (7.50 g, 22.3 mmol) and methoxyamine hydrochloride (1.95 g, 23.4 mmol) in 50 mL MeOH is stirred under reflux at 75 °C for 2 h. Then 1 mL of concentrated hydrochloric acid is added and the reaction mixture is stirred for another h at 75 °C and then concentrated *in vacuo*. The residue is dried in vacuo at 40 °C overnight and then triturated with DCM. Yield: 3.2 g.

B-32 [1-(3-Fluoro-4-hydrazino-phenyl)-cyclopropyl]-dimethyl-amine hydrochloric acid



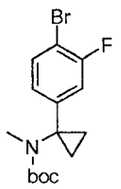
B-32a) [1-(4-Bromo-3-fluoro-phenyl)-cyclopropyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester



A mixture of 1-(4-bromo-3-fluorophenyl)cyclopropanecarboxylic acid (7.4 g, 28.6 mmol, prepared from 1-bromo-4-bromomethyl-2-fluorobenzene according to Peretto et al. J Med. Chem. **2005**, *48*, 5705-20), DIPEA (6.36 mL, 37.1 mmol), *tert*-butanol (67.0 mL,

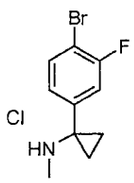
714 mmol), diphenylphosphorylazide (7.37 mL, 34.3 mmol) and molsieve (4 Å) in 100 mL toluene is stirred under reflux overnight. The reaction mixture is filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is taken up in ethylacetate and washed with 5 % aqueous citric acid, saturated aqueous sodium hydrogencarbonate and brine. The organic phase is dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Yield: 9.37 g.

B-32b) [1-(4-Bromo-3-fluoro-phenyl)-cyclopropyl]-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester



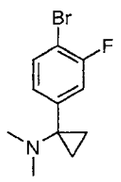
To a solution of **B-32a** (9.37 g, 28.4 mmol) in 120 mL DMF is added sodium hydride (60 % in mineral oil, 1.7 g, 42.6 mmol) and the reaction mixture is stirred at RT for 0.5 h. The reaction mixture is warmed to 40 °C and methyl iodide (3.89 mL, 62.4 mmol) is added. After 1 h the reaction mixture is poured on ice water and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with water and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Yield: 8.54 g.

B-32c) [1-(4-Bromo-3-fluoro-phenyl)-cyclopropyl]-methyl-amine hydrochloride



A mixture of **B-32b** (8.54 g, 24.8 mmol) in 4 M hydrochloric acid in dioxane (31.0 mL, 124 mmol) is strirred for 1 h at RT and then concentrated *in vacuo*. Yield: 7.28 g.

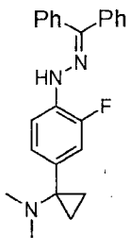
B-32d) [1-(4-Bromo-3-fluoro-phenyl)-cyclopropyl]-dimethyl-amine



A mixture of **B-32c** (7.28 g, 25.9 mmol) and formaldehyde (30 % in water, 3.90 mL, 38.9 mmol) in 150 mL 1,2-dichloroethane is stirred vigorously for 0.5 h at RT. Acetic acid (2.23 mL, 38.9 mmol) and sodium trisacetoxyborohydride (8.25 g, 38.9 mmol) are added

under cooling with ice water and the reaction mixture is stirred for 2 h at RT. Saturated aqeous sodium hydrogencarbonate is added and the reaction mixture is extracted with DCM. The combined organic phases are dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Yield: 7.07 g.

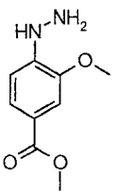
B-32e) {1-[4-(*N*'-Benzhydrylidene-hydrazino)-3-fluoro-phenyl]-cyclopropyl}-dimethyl-amine



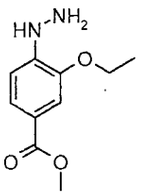
A mixture of **B-32d** (7.07 g, approximately 25.9 mmol), benzophenone hydrazone (5.38 g, 27.4 mmol), sodium *tert*-butoxide (3.95 g, 41.1 mmol) and (2-biphenyl)-di-*tert*-butylphosphine (422 mg, 1.37 mmol) in 200 mL dioxane is degassed and put under an argon atmosphere. Palladium(II) acetate (122 mg, 548 µmol) is added and the reaction mixture is stirred for 2 h at 80 °C. The reaction mixture is filtered and concentrated *in vacuo*. The residue purified by flash chromatography (silica gel, 1-5 % MeOH in DCM). Yield: 4.84 g.

B-32e (4.8 g, 12.9 mmol) is dissolved in 10 mL *n*-propanol and 10 mL concentrated HCl is added. The reaction mixture is stirred for 1 h at 100 °C and then concentrated *in vacuo*. The residue is taken up in fresh *n*-propanol, concentrated *in vacuo* again, triturated with DCM and dried *in vacuo* at 40 °C. Yield: 1.93 g.

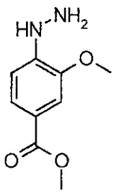
B-33) 4-Hydrazino-3-methoxy-benzoic acid methyl ester is prepared according to WO2007113245.



B-34) 3-Ethoxy-4-hydrazino-benzoic acid methyl ester

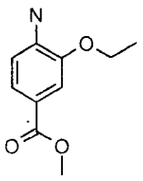


B-34a) 3-Ethoxy-4-nitro-benzoic acid methyl ester



A mixture of methyl 3-hydroxyl-4-nitrobenzoate (25.1 g, 125 mmol) and bromoethane (20 mL, 263 mmol) in 200 mL ACN is cooled to 15 °C. Potassium carbonate (54.4 g, 390 mmol) is added and the reaction mixture is stirred overnight at 60 °C. Additional bromoethane (10 mL, 131 mmol) is added and the reaction mixture is stirred overnight at 95 °C. The reaction mixture is filtered and the filtrate is concentrated *in vacuo*. The residue is triturated with ACN and dried *in vacuo*. Yield: 26.5 g.

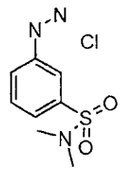
B-34b) 4-Amino-3-ethoxy-benzoic acid methyl ester



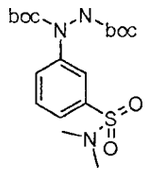
A mixture of **B-34a** (26.5 g, 118 mmol) and Raney nickel (1.5 g, 5.43 mmol) in 150 mL THF is stirred for 5 d at RT under an atmosphere of 10 bar dihydrogen. The reaction mixture is filtered and the filtrate is concentrated *in vacuo*. The residue is lyophilized from dioxane. Yield: 21.7 g.

B-34 is prepared analogously to **B-05** starting from **B-34b** (21.5 g, 108 mmol), sodium nitrite (7.75 g, 110 mmol) and tin(II) chloride dihydrate (104 g, 453 mmol). The product is lyophilized from dioxane. Yield: 19.3 g.

B-35) 3-Hydrazino-*N*,*N*-dimethyl-benzenesulfonamide hydrochloride



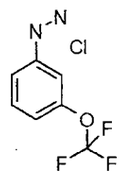
B-35a) *N*-(3-Dimethylsulfamoyl-phenyl)-hydrazinedicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester



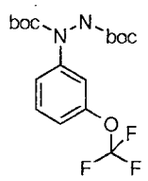
B-35a is prepared analogously to **B-14a** starting from 3-(*N*,*N*-dimethylsulphonamido)-benzeneboronic acid (1.0 g, 4.37 mmol), di-*tert*-butylazodicarboxylate (1.11 g, 4.83 mmol) and copper(II) acetate (79 mg, 0.44 mmol). The product is purified by preparative RP-HPLC (5 – 98 % ACN in water). Yield: 1.15 g.

B-35 is prepared analogously to **B-14** starting from **B-35a** (1.15 g, 2.77 mmol) and 4 M HCl in dioxane (6.92 ml, 27.8 mmol). Yield: 527 mg.

B-36) (3-Trifluoromethoxy-phenyl)-hydrazine hydrochloride



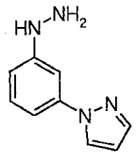
B-36a) *N*-(3-Trifluoromethoxy-phenyl)-hydrazinedicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester



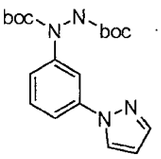
B-36a is prepared analogously to **B-14a** starting from 3-(trifluoromethoxy)benzeneboronic acid (1.0 g, 4.86 mmol), di-*tert*-butylazodicarboxylate (1.23 g, 5.34 mmol) and copper(II) acetate (88 mg, 0.49 mmol). The product is purified by preparative RP-HPLC (5 – 98 % ACN in water). Yield: 1.26 g.

B-36 is prepared analogously to **B-14** starting from **B-36a** (1.26 g, 3.21 mmol) and 4 M HCl in dioxane (8.03 ml, 32.1 mmol). Yield: 557 mg.

B-37) (3-Pyrazol-1-yl-phenyl)-hydrazine hydrochloride



B-37a) *N*-(3-Pyrazol-1-yl-phenyl)-hydrazinedicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester



B-37a is prepared analogously to **B-14a** starting from 3-(1H-pyrazol-1-yl)phenylboronic acid (800 mg, 4.26 mmol), di-*tert*-butylazodicarboxylate (1.08 g, 4.68 mmol) and copper(II) acetate (77 mg, 0.43 mmol). Yield: 1.17 g.

B-37 is prepared analogously to **B-14** starting from **B-37a** (1.17 g, 3.13 mmol) and 4 M HCl in dioxane (7.81 mL, 31.3 mmol). Yield: 518 mg.

Examples C

Examples C-01 to C-118 can be synthesized according to one of the following general procedures. The appropriate hydrazine and diketone required for synthesis can be deduced from the table of examples.

General procedure C1:

The appropriate diketone (1 eq.) and the appropriate hydrazine or hydrazine hydrochloride (1 eq.) are added to acetic acid and allowed to stir at RT for 24 h. The acetic acid is removed under reduced pressure, the resulting crude material is dissolved in NMP and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). The resulting product fractions are collected and the solvent removed via freeze-drying to yield the desired product.

General Procedure C2:

The appropriate diketone (1 eq.) and the appropriate hydrazine or hydrazine hydrochloride (5 - 10 eq.) are added to acetic acid and heated to 85 °C – 160 °C for 1 - 6 h in the microwave. The acetic acid is removed under reduced pressure, the resulting crude material dissolved in NMP and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). The resulting product fractions recollected and the solvent removed via freeze-drying to yield the desired product.

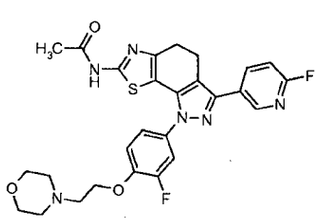
General Procedure C3

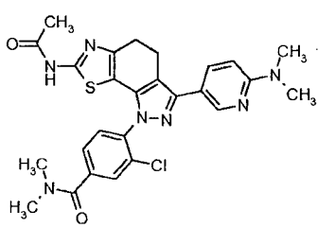
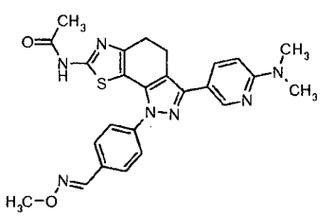
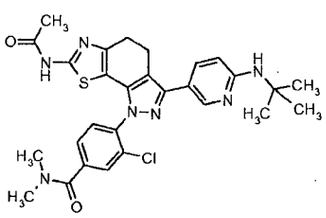
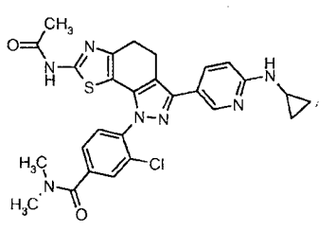
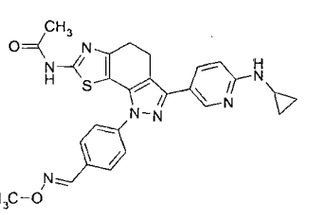
The appropriate diketone (1 eq.) and the appropriate hydrazine hydrochloride (1 eq.) are added to EtOH and heated to 100 °C – 140 °C for 15 - 60 min in the microwave. The EtOH is removed under reduced pressure, the resulting crude material dissolved in NMP and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). The resulting product fractions are collected and the solvent removed via freeze-drying to yield the desired product.

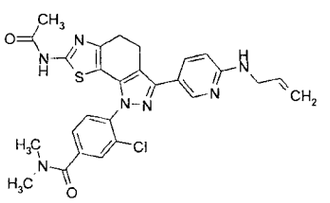
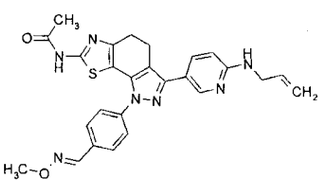
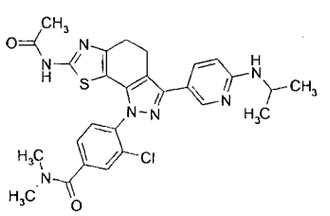
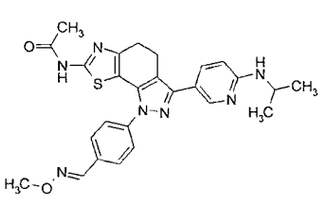
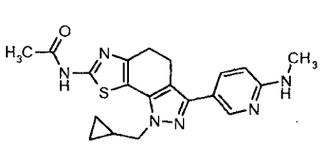
General procedure C4:

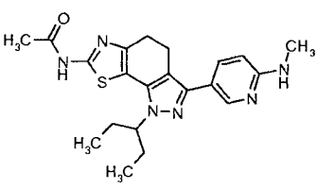
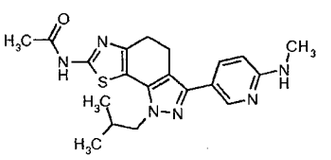
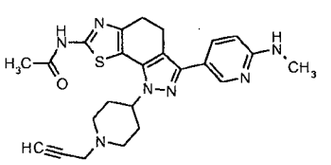
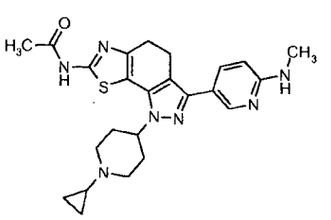
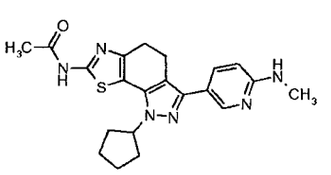
The appropriate diketone (1 eq.) and the appropriate hydrazine or hydrazine hydrochloride (1.3 eq.) are added to acetic acid and allowed to stir at 70 °C for 2 d. The acetic acid is removed under reduced pressure, the resulting crude material is dissolved in DMSO/TFA and purified using RP-LC/MS. The resulting product fractions are collected and the solvent is removed via freeze-drying to yield the desired product.

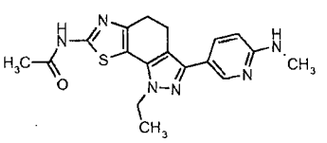
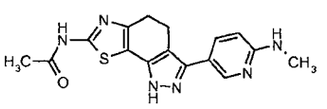
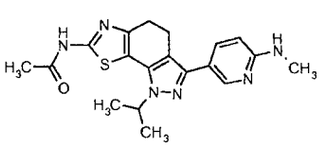
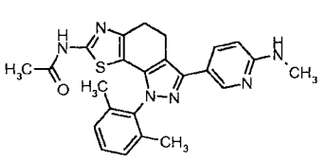
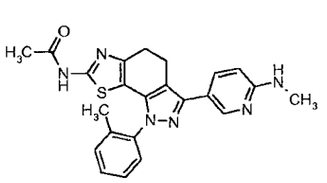
Table 1: Examples C-01 – C-117

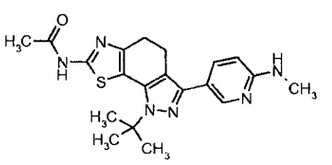
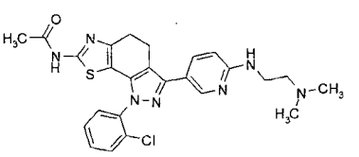
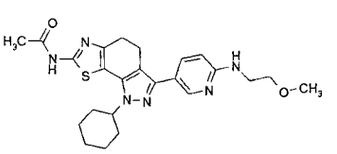
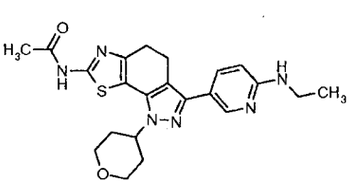
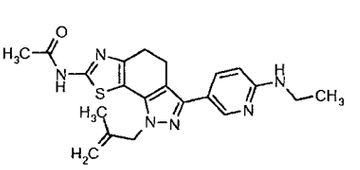
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-01		A-01	B-03	553	1.51

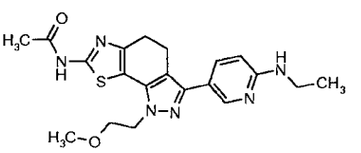
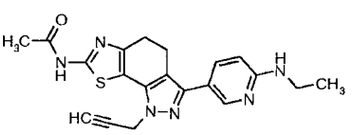
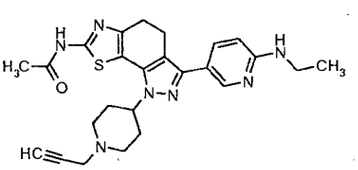
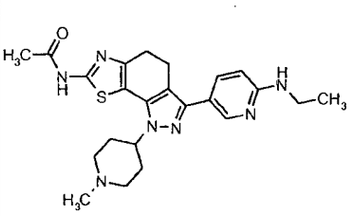
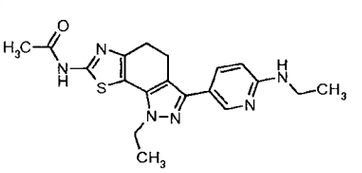
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-02		A-02	B-01	536	1.09
C-03		A-02	B-31	488	1.25
C-04		A-03	B-01	564	1.18
C-05		A-04	B-01	548	1.06
C-06		A-04	B-31	500	1.19

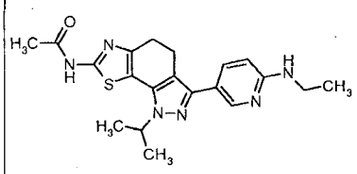
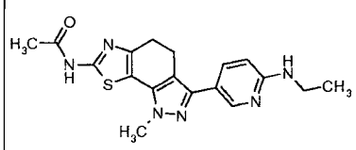
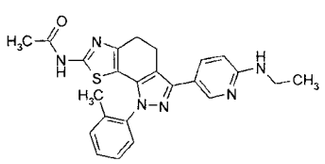
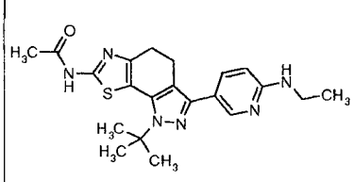
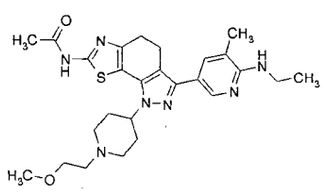
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-07		A-05	B-01	548	1.06
C-08		A-05	B-31	500	1.19
C-09		A-06	B-01	550	1.1
C-10		A-06	B-31	502	1.24
C-11		A-07	B-19	395	1.01

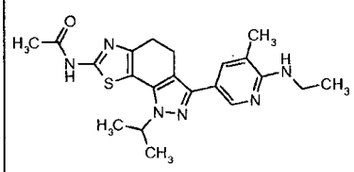
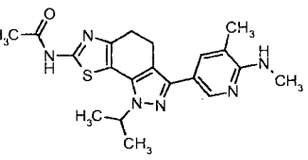
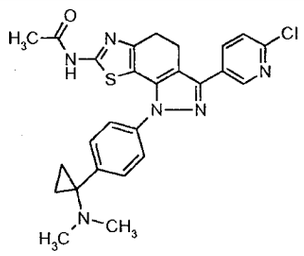
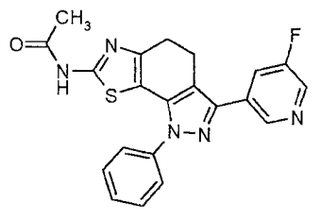
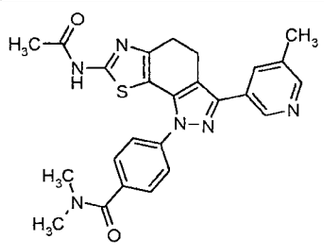
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-12		A-07	B-20	411	1.13
C-13		A-07	B-21	397	1.05
C-14		A-07	B-28	462	1.02
C-15		A-07	B-29	464	1.12
C-16		A-07	cyclopentylhydrazine	409	1.18

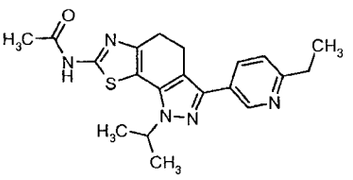
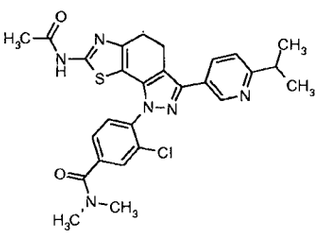
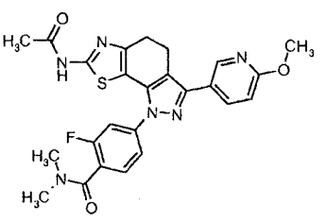
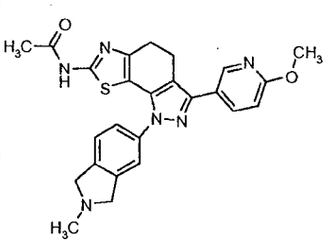
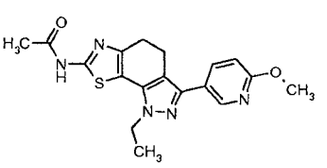
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-17		A-07	ethylhydrazine	369	0.99
C-18		A-07	hydrazine	341	0.95
C-19		A-07	isopropylhydrazine	383	1.03
C-20		A-07	o,o-dimethyl-phenylhydrazine	445	1.09
C-21		A-07	o-methylphenyl-hydrazine	431	1.11

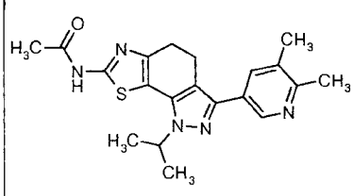
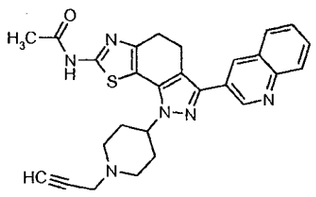
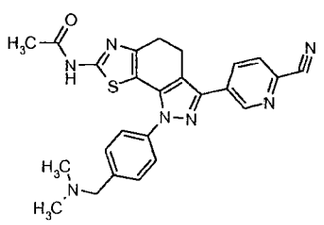
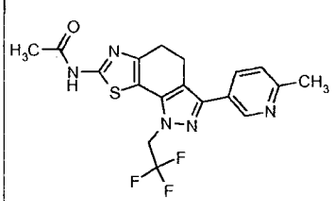
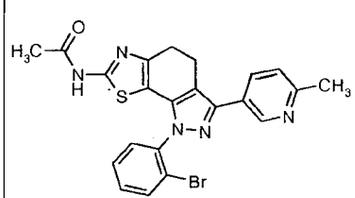
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-22		A-07	t-butylhydrazine	397	1.14
C-23		A-08	o-chlorophenyl hydrazine	508	1.15
C-24		A-09	cyclohexylhydrazine	467	1.22
C-25		A-10	B-22	439	1.04
C-26		A-10	B-23	409	1.06

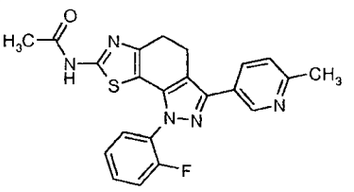
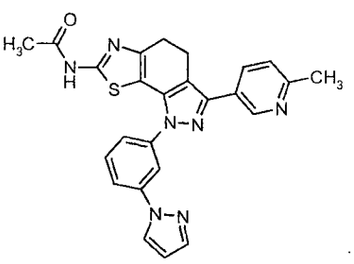
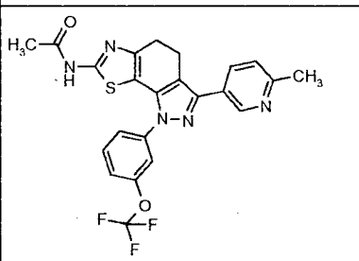
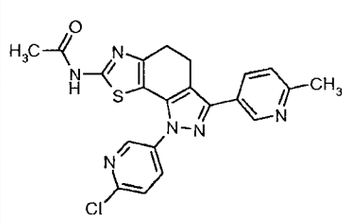
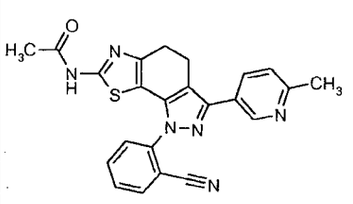
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-27		A-10	B-24	413	1.01
C-28		A-10	B-25	393	1.02
C-29		A-10	B-28	476	1.09
C-30		A-10	B-30	452	1.06
C-31		A-10	ethylhydrazine	383	1.03

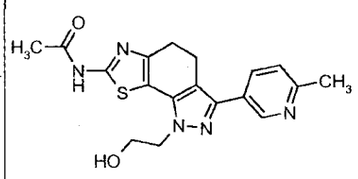
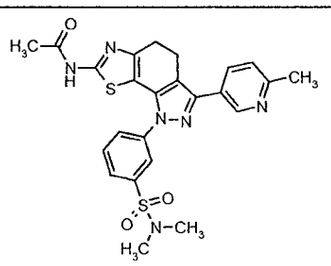
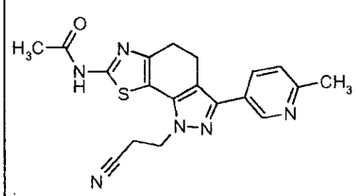
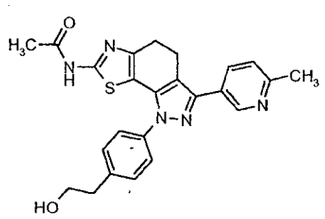
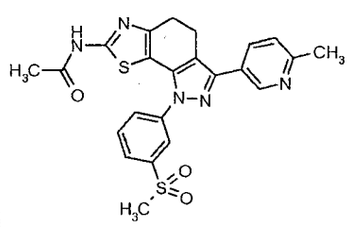
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-32		A-10	isopropylhydrazine	397	1.1
C-33		A-10	methylhydrazine	369	1.01
C-34		A-10	o-methylphenyl-hydrazine	445	1.95
C-35		A-10	t-butylhydrazine	411	1.21
C-36		A-11	B-27	510	1.09

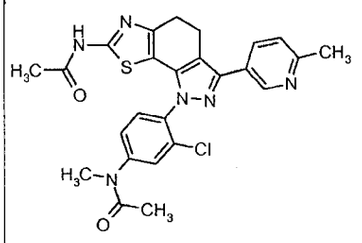
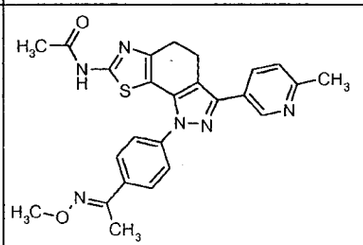
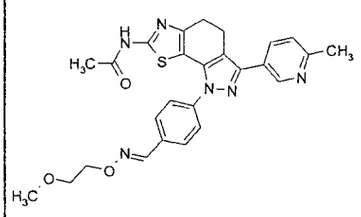
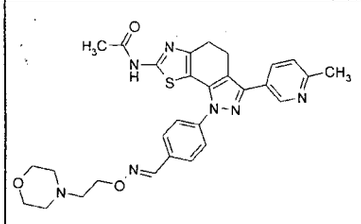
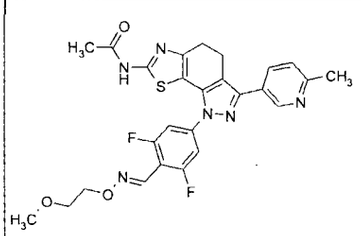
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-37		A-11	isopropylhydrazine	411	1.14
C-38		analogous to A-11	isopropylhydrazine	397	1.06
C-39		A-12	B-04	505	1.6
C-40		A-13	phenylhydrazine	406	1.97
C-41		A-14	B-02	473	1.48

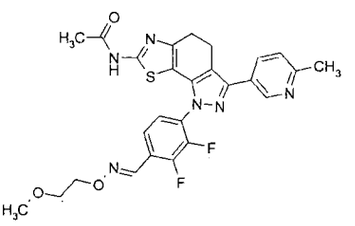
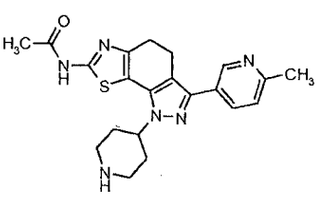
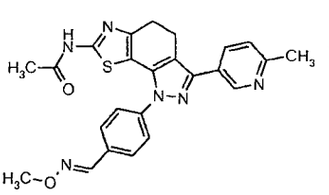
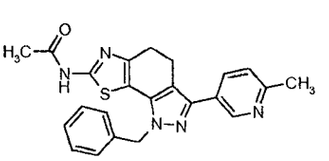
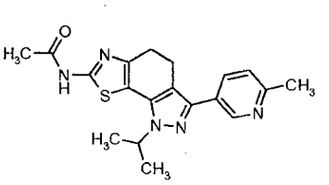
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-42		A-15	isopropylhydrazine	382	1.12
C-43		A-16	B-01	535	1.16
C-44		A-17	B-05	507	1.04
C-45		A-17	B-06	473	1.13
C-46		A-17	ethylhydrazine	370	1.04

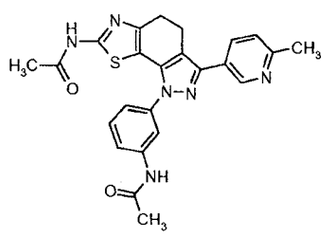
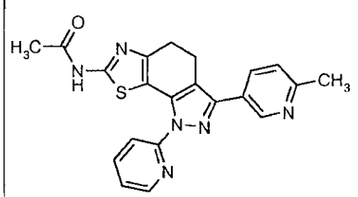
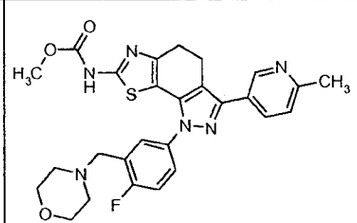
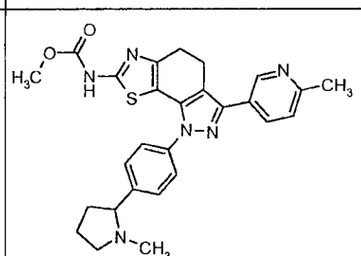
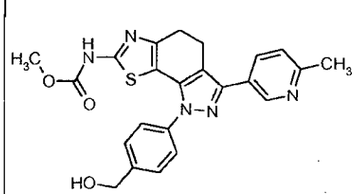
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-47		A-18	isopropylhydrazine	382	1.1
C-48		A-19	B-28	483	1.19
C-49		A-20	B-07	470	1.47
C-52		A-23	(2,2,2-trifluoro-ethyl)-hydrazine	408	1.1
C-53		A-23	(2-bromo-phenyl)-hydrazine	480	1.15

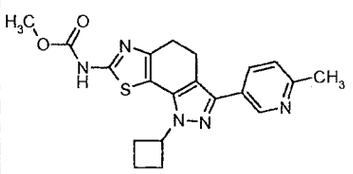
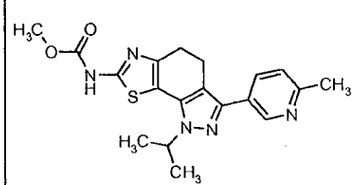
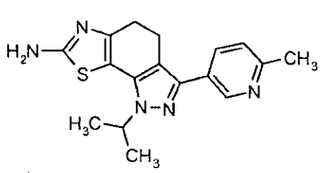
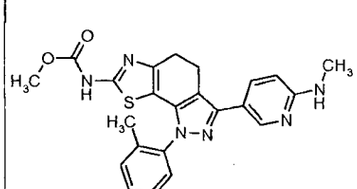
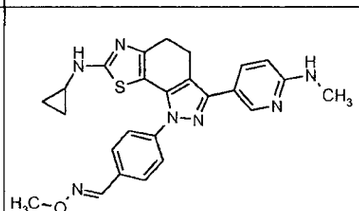
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-54		A-23	(2-fluoro-phenyl)-hydrazine	420	1.12
C-55		A-23	B-37	468	1.16
C-56		A-23	B-36	486	1.26
C-57		A-23	(6-chloro-pyridin-3-yl)-hydrazine	437	1.14
C-58		A-23	2-hydrazino-benzonitrile	427	1.16

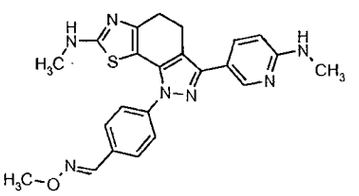
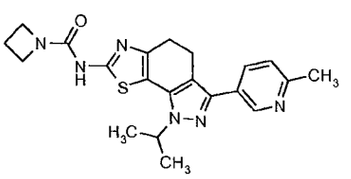
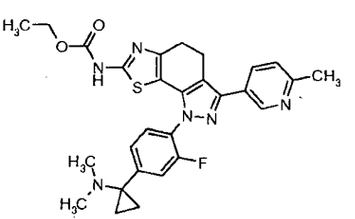
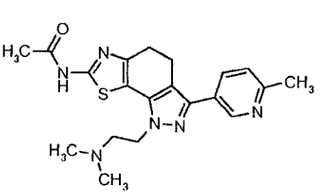
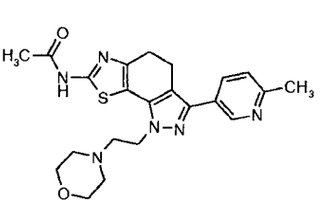
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-59		A-23	2-hydrazino-ethanol	370	0.95
C-60		A-23	B-35	509	1.15
C-61		A-23	3-hydrazino-propionitrile	379	1.01
C-62		A-23	B-08	446	1.45
C-63		A-23	B-12	480	1.01

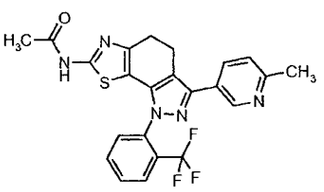
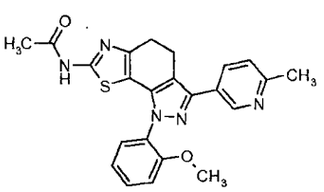
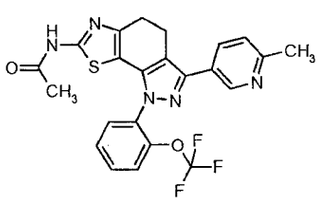
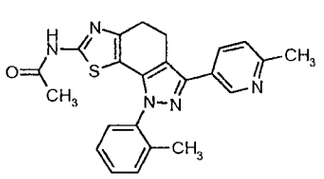
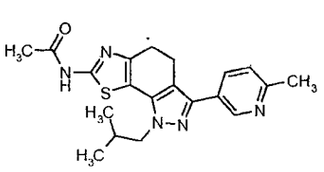
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-64		A-23	B-13	507	1.78
C-65		A-23	B-14	473	1.18
C-66		A-23	B-15	503	1.2
C-67		A-23	B-16	558	1.15
C-68		A-23	B-17	539	1.21

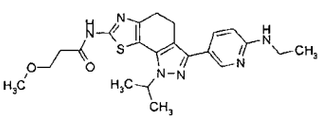
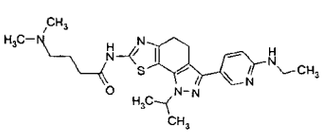
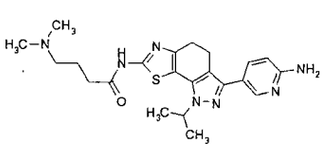
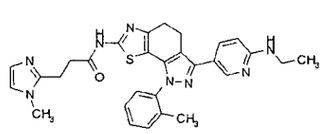
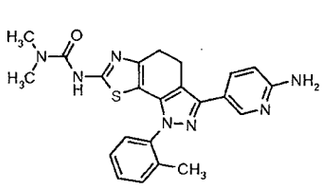
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-69		A-23	B-18	539	1.2
C-70		A-23	B-26	409	1.01
C-71		A-23	B-31	459	2.01
C-72		A-23	benzylhydrazine	416	1.14
C-73		A-23	isopropylhydrazine	368	1.13

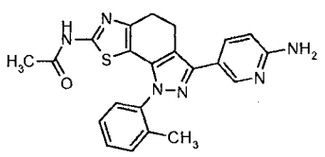
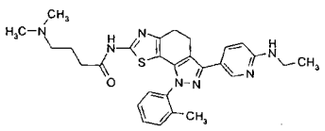
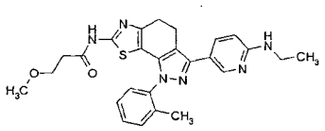
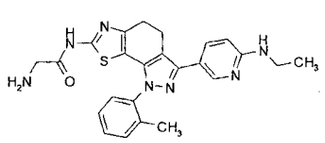
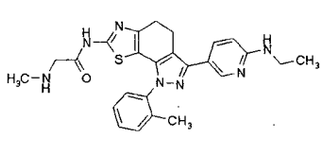
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-74		A-23	N-(3-hydrazino-phenyl)-acetamide HCl	459	1.02
C-75		A-23	pyridin-2-yl-hydrazine	403	1.15
C-76		A-24	B-09	535	
C-77		A-24	B-10	501	
C-78		A-24	B-11	448	0.93

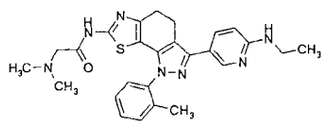
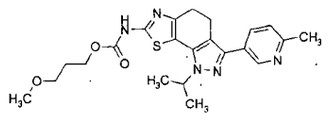
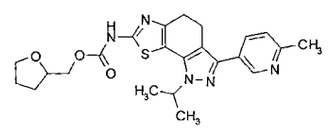
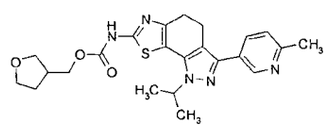
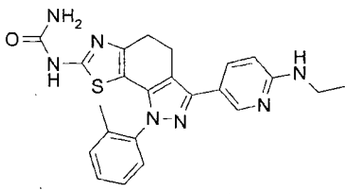
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-79		A-24	cyclobutyl-hydrazine	396	1.01
C-80		A-24	isopropylhydrazine	384	0.99
C-81		A-27	isopropylhydrazine	326	1.09
C-82		A-28	o-methylphenyl-hydrazine	447	1.01
C-83		A-29	B-31	472	1.25

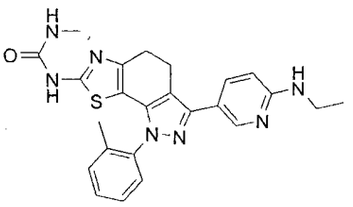
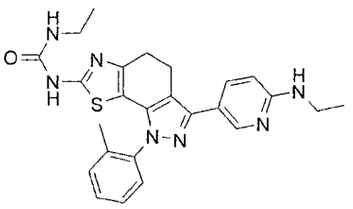
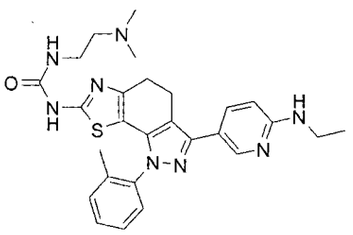
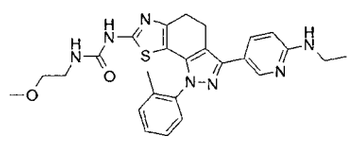
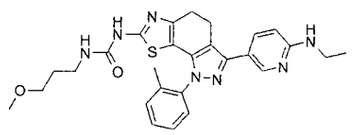
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-84		A-30	B-31	446	1.19
C-85		A-31	isopropylhydrazine	409	1.08
C-86		A-35	B-32	533	
C-87		A-23	(2-hydrazino-ethyl)-dimethyl-amine	397	1.27
C-88		A-23	(2-morpholin-4-yl-ethyl)-hydrazine	439	1.25

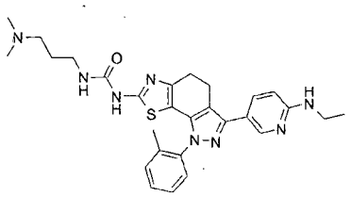
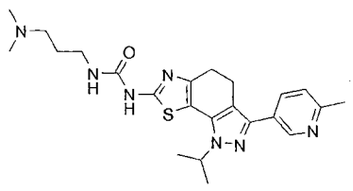
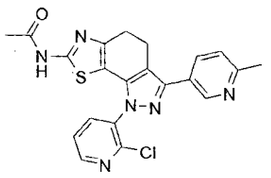
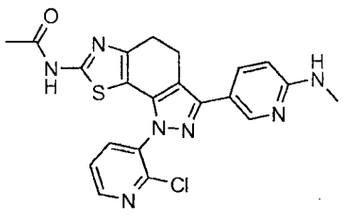
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-89		A-23	(2-trifluoromethyl-phenyl)-hydrazine	470	1.58
C-90		A-23	(2-methoxy-phenyl)-hydrazine	432	1.47
C-91		A-23	(2-trifluoromethoxy-phenyl)-hydrazine	486	1.70
C-92		A-23	*o*-methylphenyl-hydrazine	416	1.89
C-93		A-23	isobutylhydrazine	382	1.86

No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-94		A-36	isopropylhydrazine	441	1.53
C-95		A-37	isopropylhydrazine	468	1.63
C-96		A-47	isopropylhydrazine	440	1.49
C-97		A-39	*o*-methylphenyl-hydrazine	539	1.62
C-98		A-46	*o*-methylphenyl-hydrazine	446	1.43

No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-99		A-38	*o*-methylphenyl-hydrazine	417	1.59
C-100		A-37	*o*-methylphenyl-hydrazine	516	1.76
C-101		A-36	*o*-methylphenyl-hydrazine	489	1.75
C-102		A-41	*o*-methylphenyl-hydrazine	460	1.39
C-103		A-40	*o*-methylphenyl-hydrazine	474	1.49

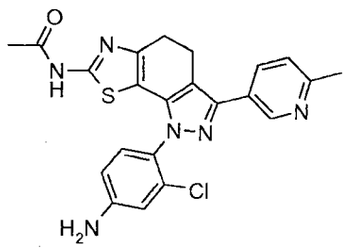
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-104		A-42	*o*-methylphenyl-hydrazine	488	1.71
C-105		A-43	isopropylhydrazine	442	1.46
C-106		A-44	isopropylhydrazine	454	1.43
C-107		A-45	isopropylhydrazine	454	1.44
C-108		A-49	o-tolylhydrazine hydrochloride	446	1.53

No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-109		A-48	o-tolylhydrazine hydrochloride	460	1.59
C-110		A-50	o-tolylhydrazine hydrochloride	474	
C-111		A-51	o-tolylhydrazine hydrochloride	517	1.61
C-112		A-52	o-tolylhydrazine hydrochloride	504	1.76
C-113		A-54	o-tolylhydrazine hydrochloride	518	1.83

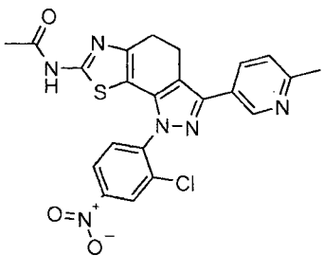
No.	MOLSTRUCTURE	Diketone	Hydrazine	$[M+H]^+$	rt
C-114		A-53	o-tolylhydrazine hydrochloride	531	1.84
C-115		A-55	isopropylhydrazine hydrochloride	454	1.6
C-116		A-23	2-chloro-pyridin-3-yl-hydrazine	437/439	1.55
C-117		A-07	2-chloro-pyridin-3-yl-hydrazine	452	1.38

Examples D

D-01) *N*-[1-(4-Amino-2-chloro-phenyl)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



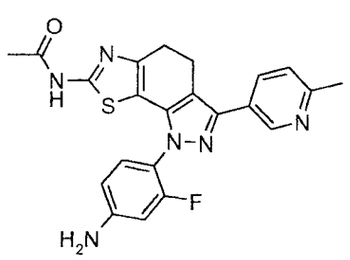
D-01a) *N*-[1-(2-Chloro-4-nitro-phenyl)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



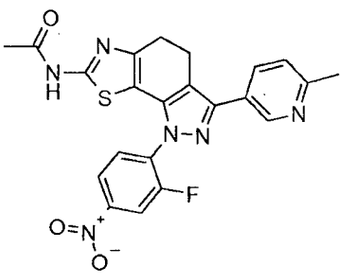
A suspension of 5.0 g (15.2 mmol) *N*-[6-(6-methyl-pyridine-3-carbonyl)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl]-acetamide (**A-23**) and 3.74 g (16.7 mmol) (2-chloro-4-nitro-phenyl)-hydrazine hydrochloride in 100 mL glacial acetic acid is stirred at 60 °C. After stirring for 24 h at 60 °C the solvent is evaporated, the residue taken up in 200 mL of ACN and stirred for 20 min. The solid is filtered off and dried at 40 °C yielding 5.33 g of the desired product.

A reaction mixture of 5.30 g (11.0 mmol) **D-01a**, 596 mg (2.20 mmol) vanadyl acetylacetonate and 530 mg Pt/C (5 %) in 180 mL DMF and 270 mL THF is hydrogenated with a hydrogen pressure of 3 bar at RT over night. The reaction mixture is filtered over celite and the solvent is evaporated under reduced pressure. The residue is taken up in ACN. The solid material is filtered off and dried at 60 °C yielding 3.94 g **D-01**.

D-02) *N*-[1-(4-Amino-2-fluoro-phenyl)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



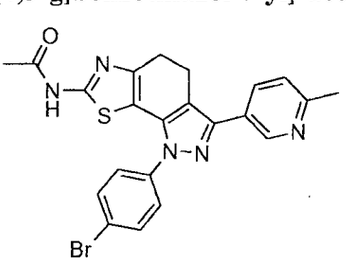
D-02a) *N*-[1-(2-Fluoro-4-nitro-phenyl)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



A suspension of 2.30 g (6.98 mmol) **A-23** and 1.45 g (6.98 mmol) (2-fluoro-4-nitro-phenyl)-hydrazine hydrochloride in 40 mL glacial acetic acid is stirred at 40 °C over night. The solvent is evaporated, water is added and the mixture is stirred for 30 min. The formed precipitate is filtered off and dried in a vacuum drying chamber at 40 °C yielding 2.70 g **D-02a**.

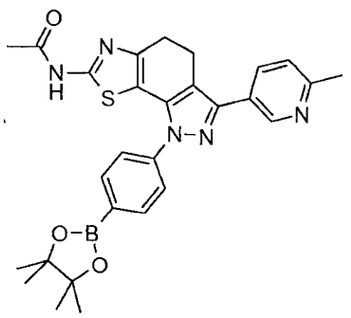
A reaction mixture of 6.3 g (13.6 mmol) **D-02a**, 734 mg (2.71 mmol) vanadyl acetyl-acetonate and 700 mg Pt/C (5 %) in 100 mL DMF and 150 mL THF is hydrogenated with a hydrogen pressure of 4 bar at RT over night. The reaction mixture is filtered over silica and the solvent is evaporated under reduced pressure. The residue is taken up in ACN and the solid material is filtered off and dried at 60 °C yielding 5.34 g **D-02**.

D-03) *N*-[1-(4-Bromo-phenyl)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo [4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



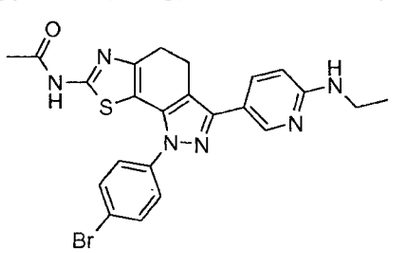
To a suspension of 10.0 g (30.4 mmol) **A-23** in 40 mL glacial acetic acid is added 7.46 g (33.4 mmol) (4-Bromo-phenyl)-hydrazine hydrochloride. After stirring at RT over night the precipitation is filtered off and washed three times with EtOH. The solid is dried and yields 11 g **D-03**.

D-04) *N*-{3-(6-Methyl-pyridin-3-yl)-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl}-acetamide



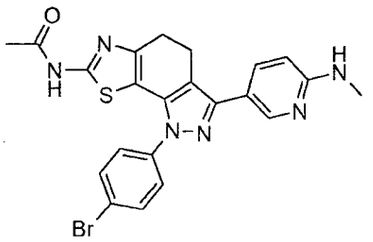
A solution of 5.50 g (11.4 mmol) **D-03**, 3.20 g (12.6 mmol) bis(pinacolato)diboron, 3.38 g (34.4 mmol) potassium acetate and 468 mg (0.572 mmol) palladium 1,1'-bis(diphenyl-phosphino)ferrocene dichloride DCM complex in 40 mL dry DMF is heated under an argon atmosphere at 105 °C over night. The suspension is reduced to the half volume and the precipitation is filtered off, washed twice with 5 mL water and 5 mL EtOH and dried under reduced pressure yielding 5.6 g **D-04**. The product is used in the next step without further purification.

D-05) *N*-[1-(4-Bromo-phenyl)-3-(6-ethylamino-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



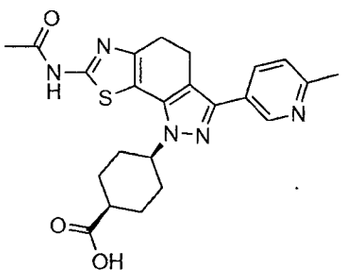
To a suspension of 4.12 g (11.5 mmol) **A-10** in 30 mL glacial acetic acid is added 3.11 g (13.9 mmol) (4-bromo-phenyl)-hydrazine hydrochloride. After stirring at RT over night and 1 h at 50 °C the solvent is evaporated, the residue suspended in 25 mL MeOH and sonicated for 25 min. The solid material is filtered off and dried yielding 1.66 g **D-05**.

D-06) ***N*-[1-(4-Bromo-phenyl)-3-(6-methylamino-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide**

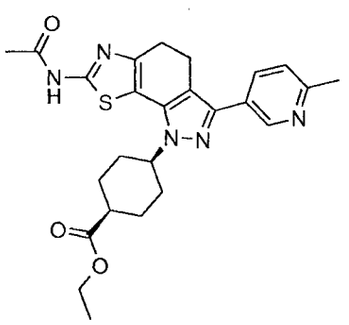


To a suspension of 4.0 g (11.6 mmol) **A-07** in 30 mL glacial acetic acid is added 3.11 g (13.9 mmol) (4-bromo-phenyl)-hydrazine hydrochloride. After stirring at RT over night and 1 h at 50 °C the solvent is evaporated, the residue is suspended in 20 mL EtOH and sonicated for 25 min. The solid material is filtered off and dried yielding 2.66 g **D-06**, which is used without further purification.

D-07) 4-[7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-1-yl]-cis-cyclohexanecarboxylic acid



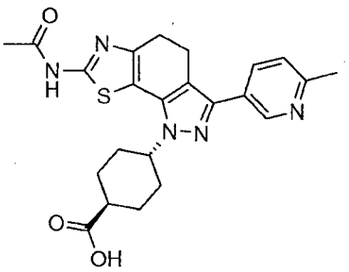
D-07a) 4-[7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo [4,3-g]benzothiazol-1-yl]-cis-cyclohexanecarboxylic acid ethyl ester



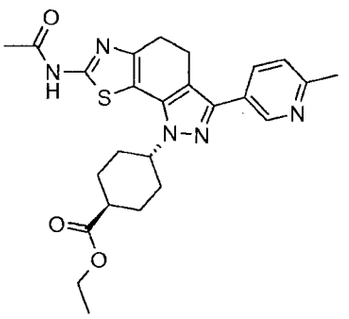
A solution of 1.30 g (3.95 mmol) **A-23** and 1.01 g (4.74 mmol) 4-hydrazino-cyclohexane-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride in 30 mL glacial acetic acid is stirred at 65 °C for 50 h. The solvent is evaporated and the residue is taken up in DMF. Purification is performed via RP-prep. HPLC chromatography (gradient 2 - 60 % ACN). After freeze-drying 510 mg of **D-07a** are obtained

To a solution of 737 mg (1.54 mmol) **D-07a** in 35 mL THF is added a solution of 294 mg (12.3 mmol) LiOH in 14 mL water. The reaction mixture is stirred at 30 °C for 3 d. Glacial acetic acid is added until pH 4 - 5 is reached and the solvent is evaporated under reduced pressure. The residue is taken up in DCM and water is added. The formed precipitate is filtered off. More water is added to the filtrate to drive the precipitation to completion. The combined solid fractions are dried yielding 372 mg **D-07**.

D-08) 4-[7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-g]benzo-thiazol-1-yl]-cis-cyclohexanecarboxylic acid



D-08a) 4-[7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-g]benzo-thiazol-1-yl]-trans-cyclohexanecarboxylic acid ethyl ester

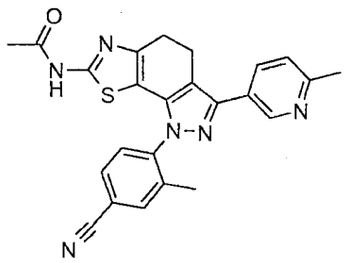


A solution of 1.30 g (3.95 mmol) **A-23** and 0.967 g (4.34 mmol) 4-hydrazino-cyclohexane-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride in 30 mL glacial acetic acid is stirred at 60 °C for 50 h. The solvent is evaporated and the residue is taken up in DMF. Purification is

performed via RP-prep. HPLC chromatography (gradient 2 - 60 % ACN). After freeze-drying 298 mg of **D-08a** are obtained.

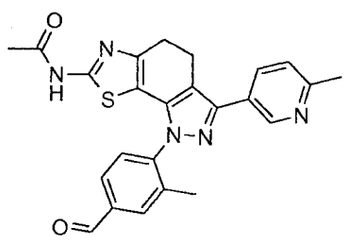
To a solution of 371 mg (0.774 mmol) **D-08a** in 17 mL THF is added a solution of 148 mg (6.19 mmol) LiOH in 7.0 mL water. The reaction mixture is stirred at RT for 24 h. Glacial acetic acid is added until pH 4 - 5 is reached and the solvent is evaporated under reduced pressure. The residue is taken up in DCM and water is added. The formed precipitate is filtered off. More water is added to the filtrate to drive the precipitation to completion. The combined solid fractions are dried at 40 °C over night yielding 284 mg **D-08**.

D-09) *N*-[1-(4-Cyano-2-methyl-phenyl)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



A solution of 2.50 g (8 mmol) **A-23** and 1.68 g (11 mmol) 4-hydrazino-3-methyl-benzonitrile in 10 mL glacial acetic acid is stirred at 45 °C over night. The solvent is evaporated and the residue is taken up in 10 mL EtOH. After stirring over night the formed precipitate is filtered off and dried yielding 1.4 g **D-09**.

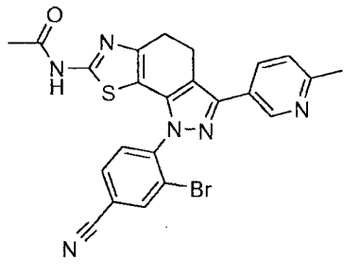
D-10) *N*-[1-(4-Formyl-2-methyl-phenyl)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



To a reaction mixture of 600 mg (1.36 mmol) **D-09** in 2.0 mL glacial acetic acid, 2.0 mL pyridine and 2.0 mL water is added 1.0 g (21.7 mmol) formic acid and 300 mg Raney-

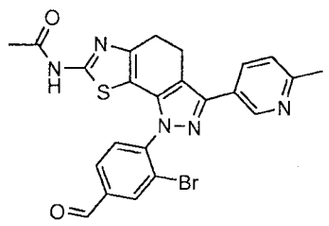
nickel and stirred at 90 °C for 30 min. The reaction mixture is filtered off without cooling and washed with 5 mL glacial acetic acid. The filtrate is evaporated under reduced pressure and 10 mL of water are added to the residue. The formed precipitation is filtered off, washed with water and dried in vacuum yielding 450 mg **D-10**, which is used in the next step without further purification.

D-11) *N*-[1-(2-Bromo-4-cyano-phenyl)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



A solution of 5.0 g (15.2 mmol) **A-23**) and 5.20 g (22.1 mmol) 3-bromo-4-hydrazino-benzonitrile in 20 ml glacial acetic acid is stirred at 60 °C for 3 h. The solvent is evaporated and the residue is taken up in 10 mL EtOH. After stirring over night the formed precipitation is filtered off and dried, yielding 4.30 g of the desired product **D-11**.

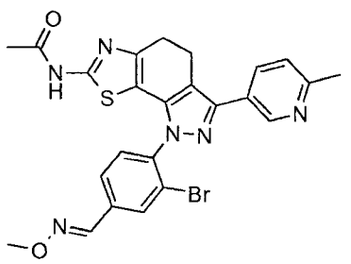
D-12) *N*-[1-(2-Bromo-4-formyl-phenyl)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



To a reaction mixture of 600 mg (1.19 mmol) **D-11** in 2 mL glacial acetic acid, 2 mL pyridine and 2 mL water is added 1.0 g (21.7 mmol) formic acid and 300 mg Raney-nickel and stirred at 90 °C for 30 min. The reaction mixture is filtered off without cooling and washed twice with 20 mL MeOH/DCM. The filtrate is evaporated under reduced pressure and 10 mL of water are added to the residue. The formed precipitate is filtered off, washed

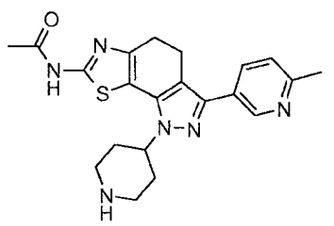
twice with 3 mL water and dried in vacuum yielding 588 mg **D-12**, which is used in the next step without further purification.

D-13) *N*-[1-[2-Bromo-4-(methoxyimino-methyl)-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



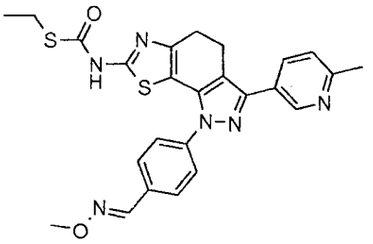
A reaction mixture of 170 mg (0.301 mmol) **D-12** and 50.3 mg (0.602 mmol) *O*-methyl-hydroxylamine hydrochloride in 2 mL MeOH is stirred at 40 °C over night. The reaction mixture is evaporated under reduced pressure and the residue is taken up in 2 mL MeOH/DCM with 5 % triethyl amine. Purification is perfomed via prep. HPLC yielding 150 mg of **D-13**.

D-14) *N*-[3-(6-Methyl-pyridin-3-yl)-1-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo [4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



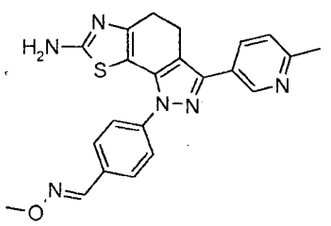
A mixture of 5.20 g (15.8 mmol) **A-23** and 3.6 g (19.1 mmol) **B-26** in 200 mL glacial acetic acid is stirred at 80 °C for 72 h. The solvent is evaporated and the residue is taken up in water and aqueous 5 % potassium carbonate solution. The formed precipitate is filtered off and washed with water. Purification of the crude product is performed via MPLC (DCM/MeOH 93:7 as eluent) yielding 4.0 g of **D-14**.

D-15) [1-[4-(Methoxyimino-methyl)-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-thiocarbamic acid S-ethyl ester



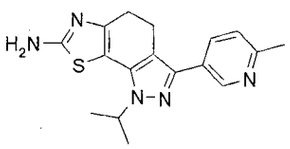
To a solution of 150 mg (0.306 mmol) **D-16** in 2 mL NMP is added 153 µL (0.895 mmol) diisopropylethylamine and 122 mg (0.981 mmol) ethyl-chloro-thioformate. The reaction mixture is stirred at RT over night. Water is added to the reaction and the resultant mixture is extracted twice with 15 mL DCM. The combined organic layers are dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure yielding 150 mg **D-15** which is used in the next step without further purification.

D-16) 4-[7-Amino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-1-yl]-benzaldehyde *O*-methyl-oxime



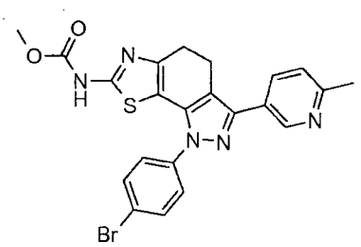
To a solution of 500 mg (1.09 mmol) **D-29** in 10 mL MeOH and 3 mL DCM is added 5 mL of 4 M HCl dioxane solution. The reaction mixture is stirred at 60 °C for 6 h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is taken up in water and DCM. Potassium carbonate is added until the aqueous phase becomes basic. After phase separation the aqueous phase is extracted twice with 50 mL DCM. The combined organic layers are washed with 1 M aqueous HCl solution. Some MeOH is added to the organic layer, dried over Na_2SO_4 and the solvent is evaporated under reduced pressure yielding 113 mg **D-16**, which is used in the next step without further purification.

D-17) 1-Isopropyl-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-ylamine



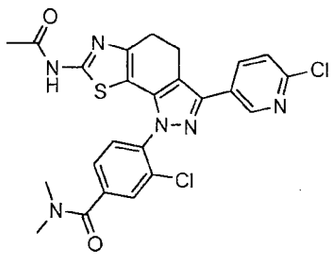
To a suspension of 4.7 g (13 mmol) **C-73** in 5 mL dioxane is added dropwise 2.14 mL conc. aqueous HCl solution. After complete addition the reaction mixture is heated at 95 °C for 2 h. Saturated $NaHCO_3$ solution is added to the cooled reaction mixture until pH 8 is reached. The formed precipitate is filtered off, washed twice with 5 mL water and dried *in vacuo* yielding 3.70 g **D-17**, which is used for the next step without further purification.

D-18) [1-(4-Bromo-phenyl)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo [4,3-g]benzothiazol-7-yl]-carbamic acid methyl ester



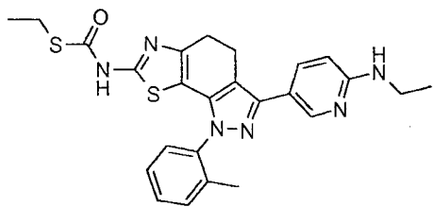
A mixture of 400 mg (1.27 mmol) **A-24** and 284 mg (1.27 mmol) (4-bromo-phenyl)-hydrazine hydrochloride in 10 mL glacial acetic acid is stirred at 50 °C for 48 h. The solvent is evaporated, the residue is taken up in MeOH and sonicated for 15 min. The solid material is filtered off and dried yielding 780 mg **D-18**.

D-19) 4-[7-Acetylamino-3-(6-chloro-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-1-yl]-3-chloro-*N,N*-dimethyl-benzamide



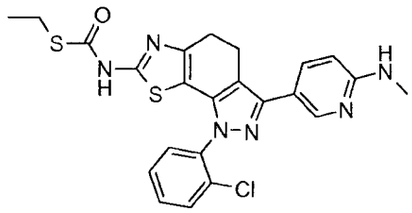
A mixture of 1.50 g (4.29 mmol) **A-12** and 1.39 g (5.58 mmol) **B-01** in 35 mL glacial acetic acid is stirred at 40 °C over night. The solvent is evaporated, the residue is taken up in DCM and saturated Na_2CO_3 solution. The aqueous layer is extracted twice with DCM, the combined organic layers are dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure yielding 1.05 g **D-19**.

D-20) [3-(6-Ethylamino-pyridin-3-yl)-1-o-tolyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-thiocarbamic acid S-ethyl ester



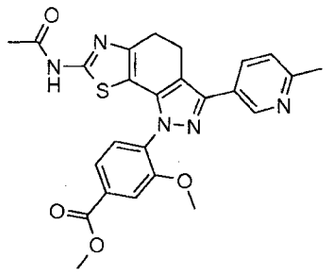
A solution of 2.50 g (4.94 mmol) **A-34** and 0.941 g (1.11 mmol) 2-methylphenylhydrazine hydrochloride in 10 mL glacial acetic acid is stirred at 80 °C over night. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is taken up in DMSO/MeOH. Solid material is filtered off and the filtrate is purified via prep. HPLC yielding 0.680 g **D-20,** which is used without further purification for the next step.

D-21) [1-(2-Chloro-phenyl)-3-(6-methylamino-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo [4,3-g]benzothiazol-7-yl]-thiocarbamic acid *S*-ethyl ester



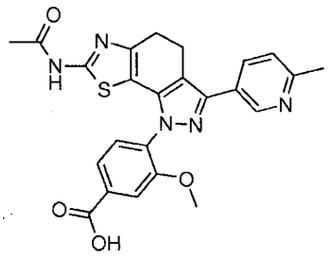
To a suspension of 200 mg (0.512 mmol) **A-33** in 15 mL isopropanol is added 275 mg (1.54 mmol) 2-chlorophenylhydrazine hydrochloride. After stirring at 80 °C over night the solvent is evaporated under reduced pressure yielding 150 mg **D-21**, which is used without further purification for the next step.

D-22) 4-[7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-1-yl]-3-methoxy-benzoic acid methyl ester



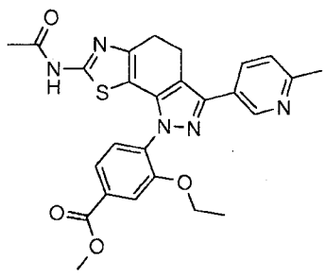
A reaction mixture of 3 g (8.93 mmol) **A-23** and 2.5 g (13 mmol) **B-33** in 20 mL glacial acetic acid is stirred at 60 °C over night. The solvent is evaporated and the residue is taken up in 10 mL EtOH. The precipitation is filtered off, washed twice with 4 mL of EtOH and dried yielding 3.30 g **D-22**.

D-23) 4-[7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-*g*] benzothiazol-1-yl]-3-methoxy-benzoic acid



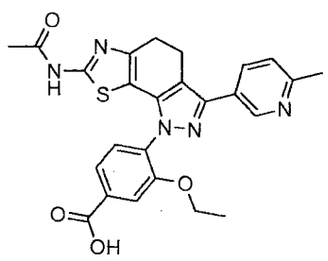
D-23 is made in analoguously to **D-25**

D-24) 4-[7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-g]benzo-thiazol-1-yl]-3-ethoxy-benzoic acid methyl ester



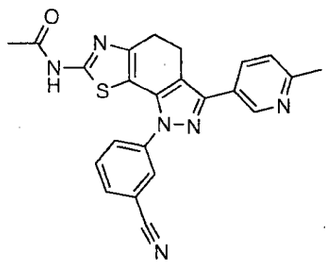
A reaction mixture of 6.72 g (22 mmol) **A-23** and 4.29 g (20 mmol) **B-34** in 50 mL glacial acetic acid is stirred at RT over night. The solvent is evaporated and the residue is taken up in dioxane. After freeze-drying the residue is suspended in 40 mL of EtOH and sonicated for a few minutes. The solid material is filtered off and dried yielding 4.80 g of the desired product **D-24**.

D-25) 4-[7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-*g*]benzo-thiazol-1-yl]-3-ethoxy-benzoic acid



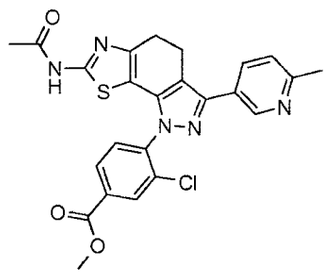
A solution of 4.80 g (9.44 mmol) **D-24** and 1.61 g (37.8 mmol) LiOH in 60 mL dioxane and 12 mL water is stirred at RT for 2 h. 100 mL water and 1 M aqueous HCl solution are added to the reaction until pH 4 is reached. More water (150 mL) is added and the formed precipitation is filtered off, washed five times with 20 mL water suspended in water and dried in the freeze dryer yielding 4.30 g **D-25**.

D-26) *N*-[1-(3-Cyano-phenyl)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo [4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



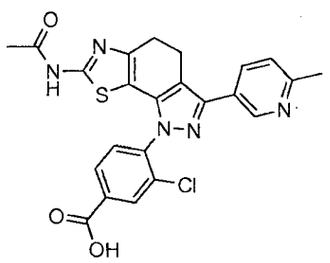
A reaction mixture of 5.04 g (15 mmol) **A-23** and 2.40 g (16.2 mmol) 3-hydrazino-benzonitrile in 50 mL glacial acetic acid is stirred at RT over night. The formed precipitation is filtered off , washed twice with 75 mL glacial acetic acid and dried yielding 4.04 g **D-26**.

D-27) 4-[7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-g]benzo-thiazol-1-yl]-3-chloro-benzoic acid methyl ester



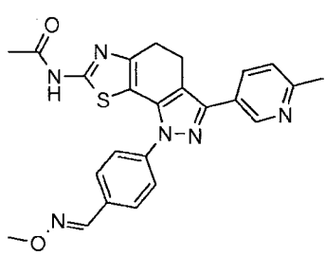
A reaction mixture of 4.16 g (12 mmol) **A-23** and 2.79 g (13.2 mmol) 3-chloro-4-hydrazino-benzoic acid methyl ester in 30 mL glacial acetic acid is stirred at RT over night. The solvent is evaporated and the residue is taken up in dioxane/water. After freeze-drying the residue is suspended in 50 mL of EtOH and sonicated for a few minutes. The solid material is filtered off washed with 50 mL EtOH and dried yielding 2.61 g **D-27**.

D-28) 4-[7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-1-yl]-3-chloro-benzoic acid



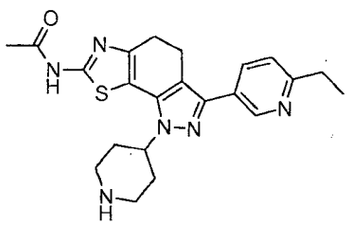
A solution of 2.60 g (5.16 mmol) **D-27** and 879 mg (20.6 mmol) LiOH in 30 mL dioxane and 8 mL water is stirred at RT for 2 h. 150 mL water and 1 M aqueous HCl solution are added to the reaction until pH 4 is reached. More water (150 mL) is added and the formed precipitate is filtered off, washed five times with 20 mL water suspended in water and dried in the freeze dryer yielding 1.72 g **D-28**.

D-29) *N*-[1-[4-(Methoxyimino-methyl)-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



A reaction mixture of 2.00 g (6.07 mmol) **A-23** and 1.74 g (7.29 mmol) **B-31** in 20 mL glacial acetic acid is stirred at RT over night. The solvent is evaporated under reduced pressure. Water is added to the residue and it is extracted seven times with DCM. The combined organic layers are washed with saturated NaCl solution, dried over Na_2SO_4 and the solvent is evaporated under reduced pressure yielding 2.68 g **D-29**.

D-30) *N*-[3-(6-Ethyl-pyridin-3-yl)-1-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo [4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide



D-30 can be synthesized in analoguously to **D-14**.

Examples E

E-01) *N*-[1-(2-Chloro-4-{[1-cyclobutyl-1-pyrrolidin-1-yl-meth-(E)-ylidene]-amino}-phenyl)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-acetamide

To a solution of 597 mg (3 mmol) cyclobutyl-pyrrolidin-1-yl-methanone in 2 mL dry CH_2Cl_2 a solution of 330 µL (3.9 mmol) oxalyl chloride in 1 mL CH_2Cl_2 is added and the reaction mixture is stirred at RT for 1 h. To a solution of 100 mg (0.23 mmol) **D01** in 1 mL NMP the freshly prepared solution of 1-(chloro-cyclobutyl-methylene)-pyrrolidinium chloride in 3 mL CH_2Cl_2 is added in one portion. The reaction mixture is stirred for 10 min at RT. The CH_2Cl_2 is evaporated and the product isolated from the NMP solution by both RP-HPLC and NP-HPLC. Yield: 81 mg.

E-02 to **E-04** are prepared in a procedure analogous to example **E-01**

E-05) *N*-[1-[4-(6-Chloro-pyridin-3-yl)-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-acetamide

Intermediate **D-04** (70 mg), 2-chloro-5-bromopyridine (38mg) and potassium carbonate (73 mg) are added to DMF (1 mL). The reaction flask is purged with argon and tetrakis-(triphenylphosphine)palladium(0) (8 mg) is added. The reaction is heated to 110 °C for 24 h. The mixture is cooled to RT, filtered and washed with MeOH (300 µL). The resulting filtrate is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Yield: 3 mg.

E-06) *N*-[3-(6-Methyl-pyridin-3-yl)-1-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[3',4':3,4]benzo[1,2-*d*]thiazol-7-yl]-acetamide

Intermediate **D-04** (70 mg), 3-bromothiophene (33 mg) and potassium carbonate (73 mg) are added to DMF (1 mL). The reaction flask is purged with argon and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (8 mg) is added. The reaction is heated to 110 °C for 24 h. The mixture is cooled to RT, filtered and washed with MeOH (300 µL). The resulting filtrate is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Yield: 2 mg.

E-07) *N*-[1-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[3',4':3,4]benzo[1,2-*d*]thiazol-7-yl]-acetamide

Intermediate **D-04** (70 mg), 2-bromoanisol (37 mg) and potassium carbonate (73 mg) are added to DMF (1 mL). The reaction flask was purged with argon and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (8 mg) is added. The reaction is heated to 110 °C for 24 h. The mixture is cooled to RT, filtered and washed with MeOH (300 µL). The resulting filtrate is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Yield: 20 mg, 30.

E-08) *N*-{3-(6-Methyl-pyridin-3-yl)-1-[4-(4-methyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl}-acetamide

Intermediate **D-04** (150 mg), 3-bromo-4-methylpyridine (50 µL) and potassium carbonate (390mg) are added to DMF (5 mL). The reaction flask is purged with argon and tetrakis-(triphenylphosphine)palladium(0) (8 mg) is added. The reaction is heated to 100 °C for 3.5 h. The mixture is cooled to RT and added to DCM (15 mL). The resulting mixture is filtered and washed with DCM (15 mL). The DCM is removed under reduced pressure and the resulting DMF solution is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Yield: 16 mg.

E-09) *N*-[3-(6-Ethylamino-pyridin-3-yl)-1-(4-pyridin-3-yl-phenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-acetamide

Intermediate **D-05** (156 mg), pyridine-3-boronic acid (80 mg) and potassium carbonate (275 mg) are added to DMF (4 mL). The reaction flask is purged with argon and tetrakis-(triphenylphosphine)palladium(0) (35 mg) is added. The reaction is heated to 100 °C for

24 h. The mixture is cooled to RT and added to DCM (15 mL). The resulting mixture is filtered and washed with DCM (15 mL). The DCM was removed under reduced pressure and the resulting DMF solution is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Yield: 49 mg.

E-10) *N*-{3-(6-Ethylamino-pyridin-3-yl)-1-[4-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl}-acetamide

Intermediate **D-05** (515 mg), 4-methylpyridine-4-boronic acid pinacol ester (480 mg) and potassium carbonate (990 mg) were added to DMF (15 mL). The reaction flask was purged with argon and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (120 mg) was added. The reaction was heated to 100 °C for 24 h. The mixture was cooled to RT and added to DCM (15 mL). The resulting mixture was filtered and washed with DCM (15mL). The DCM was removed under reduced pressure and the resulting DMF solution was purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Yield: 120 mg.

E-11) *N*-{3-(6-Methylamino-pyridin-3-yl)-1-[4-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl}-acetamide

Intermediate **D-06** (500 mg), 2-methylpyridine-4-boronic acid pinacol ester (480 mg) and potassium carbonate (990 mg) were added to DMF (15 mL). The reaction flask was purged with argon and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (120 mg) was added. The reaction was heated to 110 °C for 2 h in the microwave. The mixture was cooled to RT and added to DCM (15 mL). The resulting mixture was filtered and washed with DCM (15 mL). The DCM was removed under reduced pressure and the resulting DMF solution was purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Yield: 226 mg.

E-12) 4-[(S)-7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-*g*]benzo-thiazol-1-yl]-cyclohexanecarboxylic acid methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amide

To a suspension of 40 mg (0.09 mmol) **D07** in DMF 45 µL (0.27 mmol) DIPEA 40 mg (0.11 mmol) HATU are added. The mixture is stirred at RT for 15 min before 14 µL (0.10 mmol) 1-methyl-4-(methylamino)piperidine are added. The mixture is stirred

overnight. The precipitated product is collected and washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ and water. Finally, the product is dried *in vacuo*. Yield: 30 mg.

E-13 and **E-14** are prepared in a procedure analogous to example **E-12.** If the compounds did not precipitate in sufficient purity they are purified by prep. HPLC-MS.

E-15) *N*-[1-[4-(Methoxyimino-methyl)-2-methyl-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-acetamide

Intermediate **D-10** (3.3 g) and methoxyamine hydrochloride (1.3 g) are added to MeOH (20 mL) and allowed to stir at 40 °C for 30 min. The solvent is then removed under reduced pressure, 5 mL NMP are added and the resulting solution is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). Yield: 1.78g.

E-16) *N*-[1-[4-(Isopropoxyimino-methyl)-2-methyl-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-acetamide

Intermediate **D-10** (70 mg) and isopropoxyamine hydrochloride (42 mg) are added to MeOH (2 mL) and allowed to stir at 40 °C overnight. The solvent is then removed under reduced pressure, dissolved in a mixture of MeOH/DCM, and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). Yield: 48 mg.

E-17) *N*-[1-[2-Ethynyl-4-(methoxyimino-methyl)-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-acetamide

Intermediate **D-13** (70 mg), trimethylsilylacetylene (15 mg), copper(I)iodide (1 mg), bis-(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (5 mg), triphenylphosphine (7 mg), and diethylamine (500 µL) are added to DMSO (500 µL). The reaction is then heated to 115 °C for 100 seconds in the microwave. The reaction mixture is filtered and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). This material is then dissolved in THF (1 mL) and TBAF (100 µL of a 1 M solution in THF) is added. The reaction mixture is heated at 40 °C for 1 h. The reaction mixture is filtered and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). Yield: 7 mg.

E-18) *N*-[1-[4-(Methoxyimino-methyl)-2-prop-1-ynyl-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-acetamide

Intermediate **D-13** (140 mg), lithium chloride (33 mg), bis-(triphenylphosphine)-palladium(II)chloride (18 mg) and triphenylphosphie (27 mg) are added to DMSO and allowed to stir at RT for 5 min. Tributyl(1-propynyl)-tin (171 mg) is then added portion-wise and the reaction mixture is then heated at 105 °C for 25 min. The reaction mixture is filtered and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). Yield: 35 mg.

E-19) 4-[7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-*g*]benzo-thiazol-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid dimethylamide

To a mixture of **D-14** (15 mg, 367 µmol) and triethylamine (76.3 µL, 551 µmol) in 2 mL THF is added at 0 °C dimethylcarbamoylchloride (33.7 µL, 367 µmol). The reaction mixture is stirred overnight at RT. The reaction mixture is filtered and the solids are dried *in vacuo* at 40 °C. Yield: 15 mg

E-20 to E-26 are prepared with a procedure analogous to example **E-19.**

E-27) *N*-{3-(6-Methyl-pyridin-3-yl)-1-[1-(3-pyridin-3-yl-prop-2-ynyl)-piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl}-acetamide

A mixture of **D-14** (10 mg, 245 µmol), formaldehyde (37 % in water, 92 µL, 1.22 mmol), copper(I) bromide (70.2 mg, 490 µmol), 3-ethynylpyridine (50.5 mg, 490 µmol) and molsieves (4 Å) in 5 mL dry dioxane under an argon atmosphare is stirred at 80 °C for 1 h. The reaction mixture is filtered, DCM added and the reaction mixture is washed with water and brine. The organic phase is dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by preparative RP-HPLC (5 - 98 % ACN in water). Yield: 8.2 mg.

Example E-28 is prepared analogous to example E-27.

E-30) *N*-[3-(6-Methyl-pyridin-3-yl)-1-(1-pyridin-2-ylmethyl-piperidin-4-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-acetamide

A mixture of **D-14** (8.00 g, 19.6 mmol), 2-pyridinecarboxaldehyde (3.15 g, 29.4 mmol) and acetic acid (3.7 mL, 43.1 mmol) in 60 mL MeOH/DCM (1/1, v/v) is stirred for 2 h at RT. Then sodium trisacetoxyborohydride (12.5 g, 58.5 mmol) is added and the reaction mixture is stirred overnight at RT and then 2 h at 40 °C. The reaction mixture is poured on saturated aqueous sodium hydrogencarbonate and extracted with DCM containing 10 % MeOH. The combined organic phases are dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by triturating with ethyl acetate, flash chromatography (silica gel, 0 – 10 % MeOH in DCM containing 0.5 % ammonia) and finally by triturating with EtOH and dioxane. Yield: 3.61 g.

E-29 and E-31 are prepared with a procedure analogous to example **E-30.**

E-32) [1-[4-(Methoxyimino-methyl)-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-urea

A solution of 50 mg (010 mmol) **D-15** and ammonia in 1 mL NMP is stirred at 90 °C over night. The reaction mixture is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1 - 2). Yield: 1.13 mg.

E-33) *N*-[1-[4-(Methoxyimino-methyl)-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-propionamide

To a solution of 50 mg (0.12 mmol) **D-16** in 1 mL NMP is added 60 µL (0.351 mmol) diisopropylethylamine and 32 µL (0.367 mmol) propionyl chloride and stirred at RT for 6 h. The reaction mixture is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-formic acid pH 2 - 3). Yield: 20 mg.

E-34) 2-Methoxy-*N*-[1-[4-(methoxyimino-methyl)-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide

To a solution of 100 mg (0.204 mmol) **D-16** in 1 mL NMP is added 102 µL (0.597 mmol) diisopropylethylamine and 60 µL (0.658 mmol) methoxy-acetyl chloride and stirred at RT

over night. The reaction mixture is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-formic acid pH 2 - 3). Yield: 46.9 mg.

E-35) 2-Hydroxy-*N*-[1-[4-(methoxyimino-methyl)-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-acetamide

To a solution of 453 mg (0.331 mmol) **D-16** in 1 mL NMP is added 165 µL (0.964 mmol) diisopropylethylamine and 226 µL (1.99 mmol) acetoxy-acetyl chloride and stirred at RT for 30 min. 20 mL Water are added to the reaction and the resultant mixture is extracted three times with 25 mL DCM. The combined organic layers are dried over Na_2SO_4 and the solvent is evaporated under reduced pressure. The isolated crude product is dissolved in 5 mL MeOH and 2 mL (33.1 mmol, 32 %) ammonia solution is added. After stirring at RT for 2 h the solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is taken up in NMP. The reaction mixture is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-formic acid pH 2 - 3). Yield: 22.7 mg.

E-36) Cyclobutanecarboxylic acid [1-isopropyl-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-amide

Intermediate **D-17** (150 mg) and di-isopropylethyl amine (0.18 g) are dissolved in NMP (1 mL). Cyclobutanecarbonyl chloride (0.16 g) is then added and the reaction mixture is allowed to stir at RT for 2 h. MeOH (1 mL) and 1 drop of HCL (conc.) is added and allowed to stir for 10 min at RT. The reaction mixture is filtered and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). Yield: 52 mg.

E-37) *N*-[1-Isopropyl-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-isobutyramide

Intermediate **D-17** (150 mg) and di-isopropylethyl amine (0.18 g) are dissolved in NMP (1 mL). isobuteric acid chloride (0.15 g) is then added and the reaction mixture is stirred at RT for 2 h. MeOH (1 mL) and 1 drop of HCL (conc.) is then added and the mixture stirred for 10 min at RT. The reaction mixture is filtered and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). Yield: 57 mg.

E-38) Cyclopropanecarboxylic acid [1-isopropyl-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-amide

Cyclopropylcarboxylic acid (0.12 g), diisopropylethyl amine (0.12 g) and TBTU (0.44 g) are dissolved in DCM (1 mL) and allowed to react at 30 °C for 30 min. A solution of intermediate **D-17** (150 mg) in NMP (1 mL) is then added dropwise to reaction mixture which is then heated at 90 °C for 4 h. MeOH (1 mL) and 1 drop of HCL (conc.) is then added and the mixture stirred for 10 min at RT. The reaction mixture is filtered and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3).
Yield: 70 mg.

E-39) *N*-[1-Isopropyl-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-formamide

Formic acid (0.53 mL) and acetic acid anhydride (0.65 mL) are added together and stirred at 30 °C for 30 min. The solution is cooled to 0 °C and intermediate **D-17** (150 mg) is added. The reaction is allowed to react overnight at 30 °C. The reaction mixture is then added to isopropanol (10 mL) and the resulting solid is removed via filtration and dried *in vacuo*.Yield: 119 mg.

E-40) [1-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-carbamic acid methyl ester

To a solution of 200 mg (0.302 mmol) **D-18** in 2 mL DMSO is added under nitrogen 105 mg (0.936 mmol) potassium 2-methyl-propan-2-olate, 70 mg (0.103 mmol) PEPPSI and 70 µL (0.630 mmol) 1-methyl-piperazine. The reaction mixture is heated under microwave irradiation at 130 °C for 45 min. The reaction mixture is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). Yield: 10.9 mg.

E-41) [1-{4-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-phenyl}-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-carbamic acid methyl

To a solution of 200 mg (0.302 mmol) **D-18** in 2 mL DMSO is added under nitrogen 105 mg (0.936 mmol) potassium 2-methyl-propan-2-olate, 70 mg (0.103 mmol) PEPPSI and 110 mg (0.600 mmol) 1-methyl-4-piperidin-4-yl-piperazine. The reaction mixture is

heated under microwave irradiation (Biotage) at 130 °C for 45 min. The reaction mixture is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). Yield: 4.6 mg.

E-42) 4-{7-Acetylamino-3-[6-(3-dimethylamino-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-1-yl}-3-chloro-*N,N*-dimethyl-benzamide

A reaction mixture of 70 mg (0.133 mmol) **D-19**, 13.2 g (0.159 mmol) dimethyl-prop-2-ynyl-amine, 2.52 mg (0.013 mmol) CuI, 9.32 mg (0.013 mmol) bis-(triphenyl-phosphane)-palladium(II) dichloride and 6.96 mg (0.027 mmol) triphenyl-phosphane in 500 µL diethylamine and 500 µL DMSO under argon is heated under microwave irradiation (Biotage) at 90 °C for 90 min. The reaction mixture is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-formic acid pH 2 - 3). Yield: 20 mg.

E-43) 4-{7-Acetylamino-3-[6-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-1-yl}-3-chloro-*N,N*-dimethyl-benzamide

A reaction mixture of 100 mg (0.190 mmol) **D-19**, 29 µL (0.341 mmol) 3-methoxy-propyne, 3.6 mg (0.019 mmol) CuI, 26.6 mg (0.038 mmol) bis-(triphenyl-phosphane)-palladium(II) dichloride and 9.94 mg (0.038 mmol) triphenyl-phosphane in 500 µL diethylamine and 500 µL DMSO under argon is heated under microwave irradiation (Biotage) at 100 °C for 120 min. The reaction mixture is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). Yield: 30 mg.

E-44) 4-[7-Acetylamino-3-(6-cyclopropylethynyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-1-yl]-3-chloro-*N,N*-dimethyl-benzamide

A reaction mixture of 70 mg (0.133 mmol) **D-19**, 15.8 mg (0.239 mmol) ethynyl-cyclopropane, 2.52 mg (0.013 mmol) CuI, 9.32 mg (0.013 mmol) bis-(triphenyl-phosphane)-palladium(II) dichloride and 6.96 mg (0.027 mmol) triphenyl-phosphane in 500 µL diethylamine and 500 µL DMSO under argon is heated under microwave irradiation at 100 °C for 150 min. The reaction mixture is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). Yield: 26 mg.

E-45) 4-{7-Acetylamino-3-[6-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-1-yl}-3-chloro-*N,N*-dimethyl-benzamide

A reaction mixture of 70 mg (0.133 mmol **D-19**, 8.93 mg (0.159 mmol) prop-2-yn-1-ol, 2.52 mg (0.013 mmol) CuI, 9.32 mg (0.013 mmol) bis-(triphenyl-phosphane)-palladium(II) dichloride and 6.96 mg (0.027 mmol) triphenyl-phosphane in 500 µL diethylamine and 500 µl DMSO under argon is heated under microwave irradiation at 100 °C for 30 min. The reaction mixture is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). Yield: 23 mg.

E-46) 4-[7-Acetylamino-3-(6-phenylethynyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-1-yl]-3-chloro-*N,N*-dimethyl-benzamide

A reaction mixture of 150 mg (0.284 mmol) **D-19**, 34.9 mg (0.341 mmol) ethynylbenzene, 5.4 mg (0.028 mmol) CuI, 20.0 mg (0.028 mmol) bis-(triphenyl-phosphane)-palladium(II) dichloride and 14.9 mg (0.057 mmol) triphenyl-phosphane in 500 µL diethylamine and 500 µL DMSO under argon is heated under microwave irradiation (Biotage) at 100 °C for 60 min. The reaction mixture is purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). Yield: 8 mg.

E-47) 3-[3-(6-Ethylamino-pyridin-3-yl)-1-o-tolyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g] benzothiazol-7-yl]-1,1-dimethyl-urea

To 700 µL of a 1 M solution of dimethylamine in THF is added 170 mg (0.346 mmol) **D-20**. The reaction mixture is heated at 85 °C for 2 h, TFA is added to the reaction mixture and purification is performed using RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1 - 2). Yield: 109 mg.

E-48) 1-Ethyl-3-[3-(6-ethylamino-pyridin-3-yl)-1-o-tolyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-g]benzothiazol-7-yl]-1-methyl-urea

A solution of 170 mg (0.346 mmol) **D-20** and 60 µL (0.698 mmol) ethylmethylamine in 200 µL THF is heated at 85 °C for 2 h. The solid material is filtered off and the filtrate is purified performed using RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1 - 2). Yield: 54.3 mg.

E-49) Azetidine-1-carboxylic acid [1-(2-chloro-phenyl)-3-(6-methylamino-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-amide

A solution of 200 mg (0.42 mmol) **D-21**, 240 µL (4.2 mmol) azetidine and 271 µL (2.1 mmol) diisopropylethylamine in 10 mL isopropanol is heated under microwave irradiation at 100 °C for 40 min. The solvent is evaporated under reduced pressure, the residue is taken up in NMP and 3 drops of TFA are added. The solution is purified with RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1-2). Yield: 65 mg.

E-50) 4-[7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-*g*] benzothiazol-1-yl]-3,*N*-dimethoxy-*N*-methyl-benzamide

Intermediate **D-23** (500 mg), diisopropylethylamine (0.5 g) and HATU (0.6 g) are dissolved in DCM (10 mL). The reaction mixture is stirred at RT for 10 min, then 1,2-dimethylhydroxylamine (0.12 g) is added and stirred for 1 h at RT. Then the solvent is removed under reduced pressure and isopropanol (5 mL) is added followed by water (5 mL). The resulting precipitate is collected via filtration, washed with water (5 mL) and the solid is dried under reduced pressure. Yield: 460 mg.

E-51) 4-[7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-*g*] benzothiazol-1-yl]-3-ethoxy-*N*,*N*-dimethyl-benzamide

Intermediate **D-25** (500 mg), 1,1'-carbonyldiimidazole (96 mg) are added to ethylacetate (2.4 mL) and NMP (0.6 mL). The reaction mixture is then stirred at RT for 30 min. Dimethylamine (250 µL, 2 M solution in THF) is then added and allowed to react at RT overnight. The solvent is then removed under reduced pressure, dissolved in NMP, filtered and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). Yield: 124 mg.

E-52) *N*-[1-[3-(Methoxyimino-methyl)-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-acetamide

Intermediate **D-26** (106 mg) and methoxylamine hydrochloride (128 mg) is dissolved in DCM/MeOH (50:50, 20 mL). Raney nickel (220 mg) and sodium hypophosphite hydrate (220 mg) are then added at RT and the reaction mixture is stirred for 2 h. The resulting

mixture is filtered and the filtrate is reduced under reduced pressure. The resulting oil is filtered and the filtrate dissolved in NMP and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-formic acid pH 2-3). Yield: 10 mg.

E-53) 4-[7-Acetylamino-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-pyrazolo[4,3-*g*] benzothiazol-1-yl]-3-chloro-benzoic acid ethyl ester

Intermediate **D-28** (73 mg) and HATU (0.67 g) are dissolved in NMP (1 mL) and stirred for 20 min at RT. Diisopropylethylamine (30 µL) and EtOH (63 µL) are then added and stirred at RT for 4 h. The reaction mixture is then filtered and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-ammonium hydrogen carbonate pH 9.3). Yield: 34 mg.

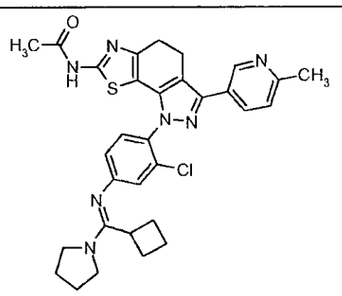
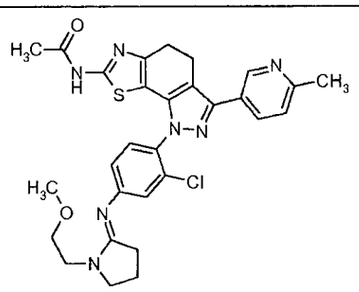
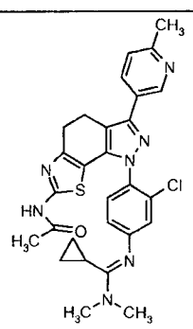
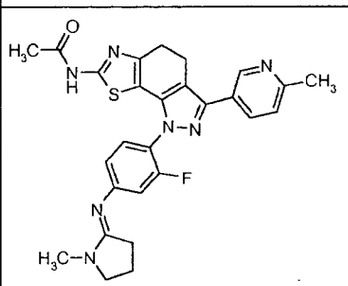
E-54) *N*-[1-[2-Chloro-4-(4-fluoro-piperidine-1-carbonyl)-phenyl]-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-acetamide

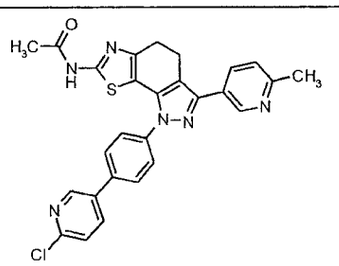
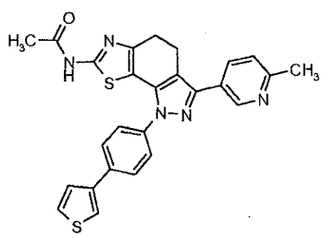
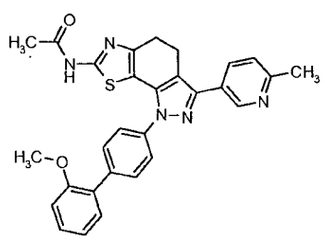
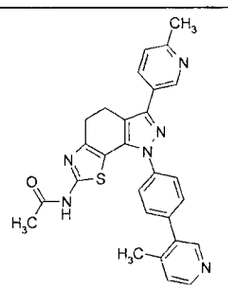
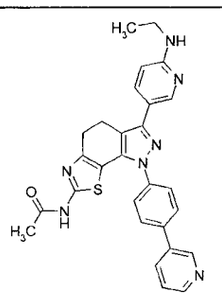
Intermediate **D-28** (100 mg), TBTU (100 mg), diisopropylethyl amine (106 µl) are dissolved in DMF (1 mL) and stirred at 35 °C overnight. The reaction mixture is then filtered and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Yield: 15 mg.

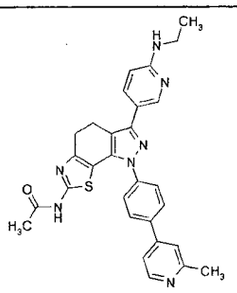
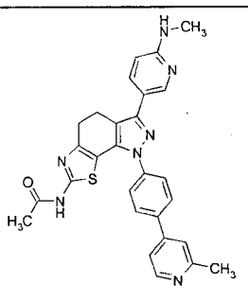
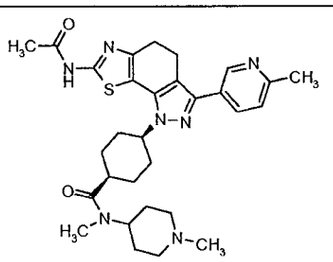
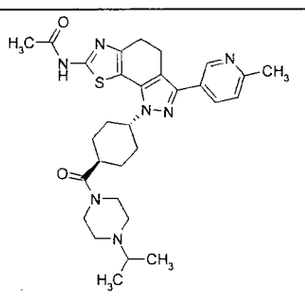
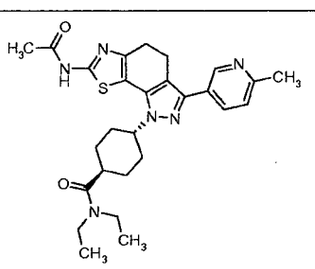
E-55) *N*-[1-(4-Acetyl-2-methoxy-phenyl)-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-acetamide

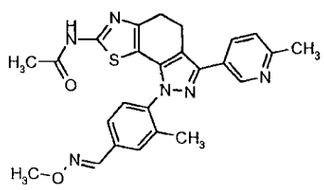
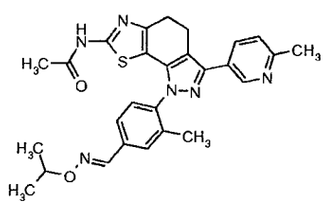
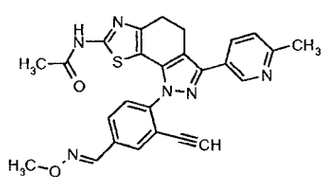
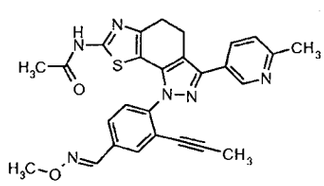
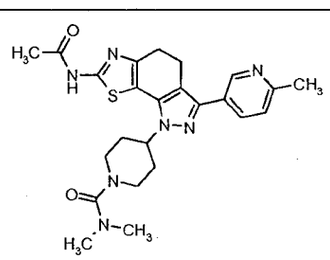
E-50 (250 mg) is dissolved in THF (15 mL) and placed under an atmosphere of argon. A methyllithium solution (1.5 M, 2.6 mL) is then added over 1 min and the reaction mixture stirred at RT for a further 1 h. Saturated ammonium chloride solution (1 mL) is added and the THF is removed under reduced pressure. The resulting material is dissolved in DMSO (1.8 mL) and water (0.2 mL) and purified using RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Yield: 12 mg.

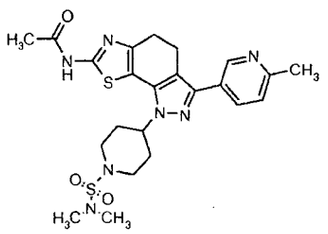
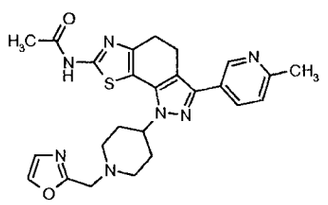
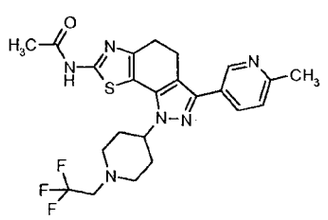
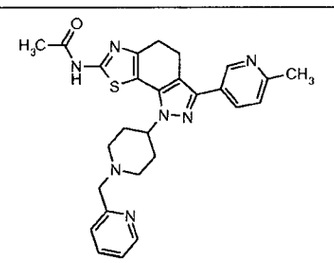
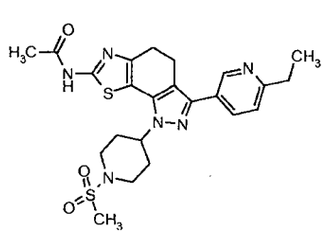
Table 2: Examples E-01 – E-55

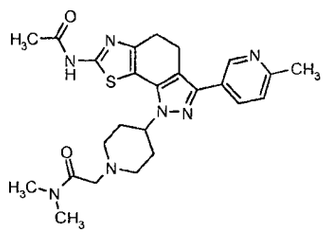
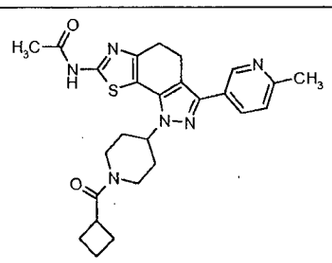
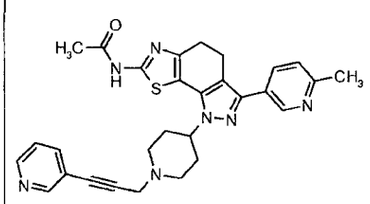
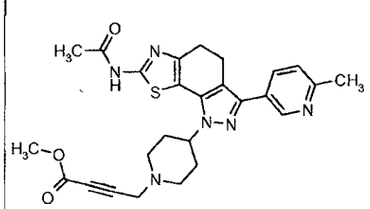
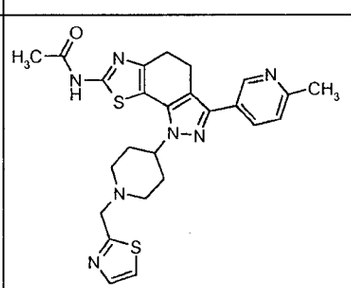
No.	MOLSTRUCTURE	Intermediate	$[M+H]^+$	rt
E-01		D-01	586	1.29
E-02		D-01	576	1.15
E-03		D-01	546	1.16
E-04		D-02	516	1.09

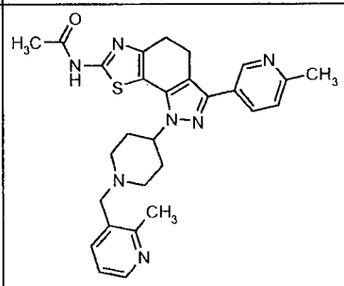
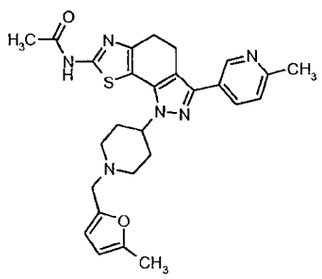
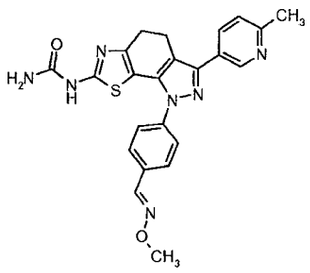
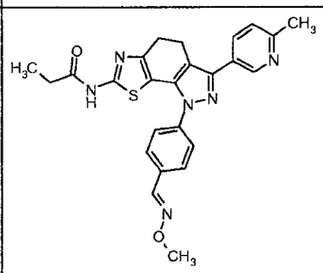
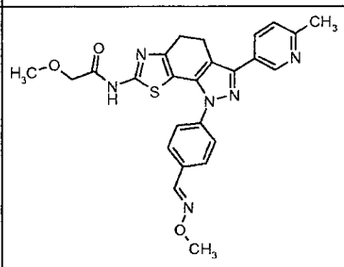
No.	MOLSTRUCTURE	Intermediate	$[M+H]^+$	rt
E-05		D-04	513	1.17
E-06		D-04	484	2.14
E-07		D-04	508	1.27
E-08		D-04	493	1,14
E-09		D-05	508	1.1

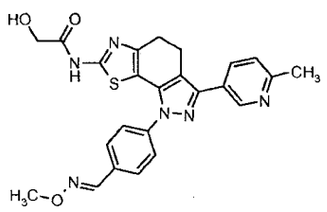
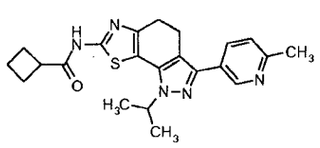
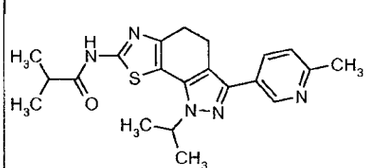
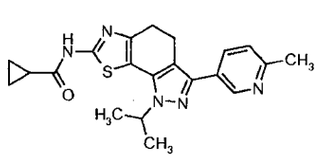
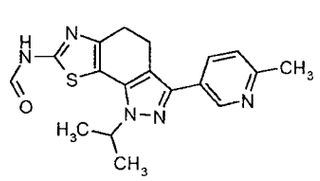
No.	MOLSTRUCTURE	Intermediate	$[M+H]^+$	rt
E-10		D-05	522	1.16
E-11		D-06	508	1.1
E-12		D-07	562	1.05
E-13		D-08	562	1.11
E-14		D-08	507	1.22

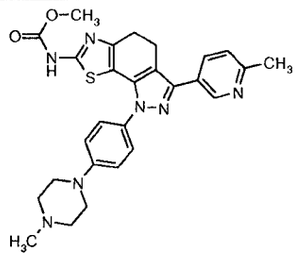
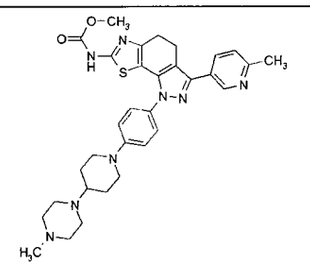
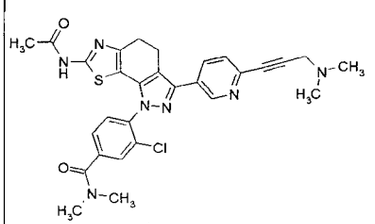
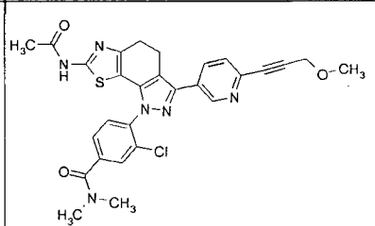
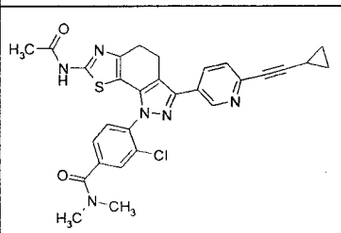
No.	MOLSTRUCTURE	Intermediate	$[M+H]^+$	rt
E-15		D-10	473	1.16
E-16		D-10	501	1.28
E-17		D-13	483	1.15
E-18		D-13	497	1.19
E-19		D-14	480	t0

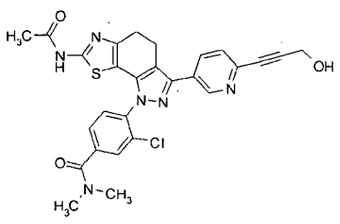
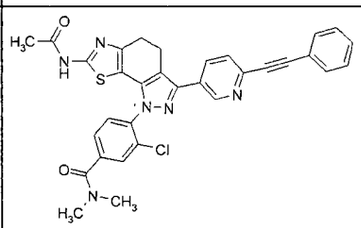
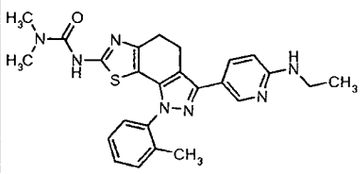
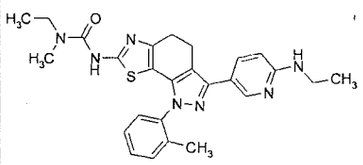
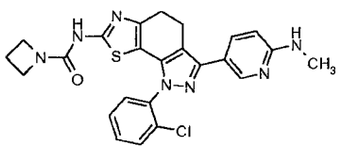
No.	MOLSTRUCTURE	Intermediate	$[M+H]^+$	rt
E-20		D-14	516	1.51
E-21		D-14	490	1.03
E-22		D-14	491	2.05
E-23		D-14	500	1.05
E-24		D-30	501	1.09

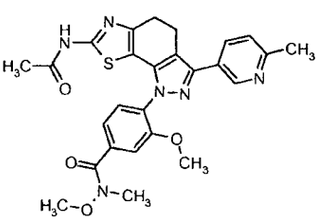
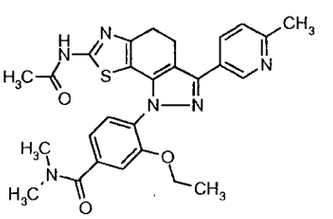
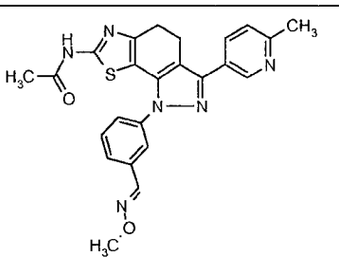
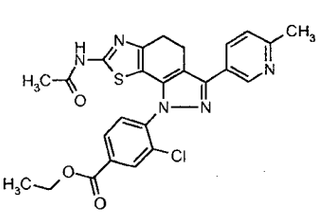
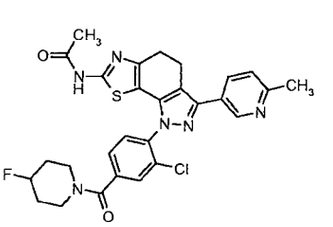
No.	MOLSTRUCTURE	Intermediate	$[M+H]^+$	rt
E-25		D-14	494	0.99
E-26		D-14	491	1.06
E-27		D-14	524	1.07
E-28		D-14	505	1.09
E-29		D-14	506	1.83

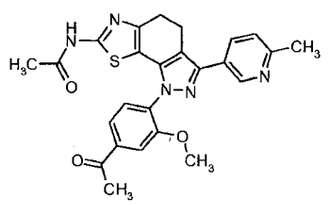
No.	MOLSTRUCTURE	Intermediate	$[M+H]^+$	rt
E-30		D-14	514	1.87
E-31		D-14	503	2.01
E-32		D-15	460	1.11
E-33		D-16	473	1.21
E-34		D-16	489	1.06

No.	MOLSTRUCTURE	Intermediate	$[M+H]^+$	rt
E-35		D-16	475	1.01
E-36		D-17	408	2.13
E-37		D-17	396	2.1
E-38		D-17	394	2.01
E-39		D-17	354	1.77

No.	MOLSTRUCTURE	Intermediate	$[M+H]^+$	rt
E-40		D-18	516	t0
E-41		D-18	599	t0
E-42		D-19	574	1.08
E-43		D-19	561	1.05
E-44		D-19	557	1.13

No.	MOLSTRUCTURE	Intermediate	$[M+H]^+$	rt
E-45		D-19	547	0.99
E-46		D-19	593	1.24
E-47		D-20	474	1.15
E-48		D-20	488	1.25
E-49		D-21		

No.	MOLSTRUCTURE	Intermediate	$[M+H]^+$	rt
E-50		D-23	519	1.03
E-51		D-25	517	1.03
E-52		D-26	459	1.44
E-53		D-28	508	1.17
E-54		D-28	565	1.1

No.	MOLSTRUCTURE	Intermediate	$[M+H]^+$	rt
E-55		E-50	474	1.05

Examples F

Examples **F-01** to **F-20** can be synthesized according to one of the following general procedures. The appropriate acid or acid chloride required for synthesis can be deduced from the table of examples. Boc-groups are removed with HCl (5 - 10 eq.) by stirring overnight in dioxane at 40 °C.

General procedure F1:

Example **D-17** (1 eq.) is taken up in NMP and sonicated until all material is dissolved. DMAP (0.1 eq.), DIPEA (5 eq.) and acid chloride (5 eq.) are added and the reaction mixture is stirred for 1 h at RT. The reaction mixture is poured in water and extracted with DCM. The organic phases are concentrated under reduced pressure and the product is purified by flash column chromatography (silica gel, 0 - 20 % MeOH in DCM).

General procedure F2:

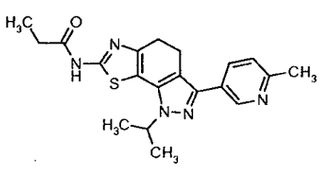
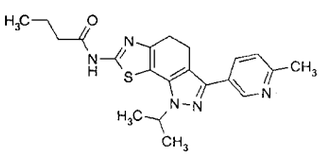
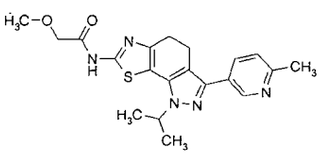
The acid (1 eq.) is taken up in DCE, CDI (1 eq.) is added and the reaction mixture is stirred for 2 h at RT. Then 50 % saturated brine is added and the reaction mixture is stirred vigorously for 1 min. The organic phase is separated, concentrated under reduced pressure, taken up in acetonitrile and added to a mixture of example **D-17** (0.25 eq.) and DBU (0.5 eq.). The resulting reaction mixture is then stirred at 100 °C for 2 h. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure, poured in water, brought to pH 8 by the addition of an aqueous saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate containing 5 % MeOH. The combined organic phase are washed with an aqueous 1 % citric acid solution and brine, dried on magnesium sulfate and concentrated under

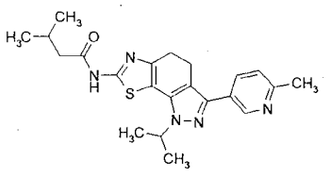
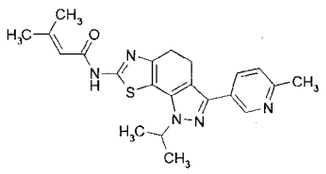
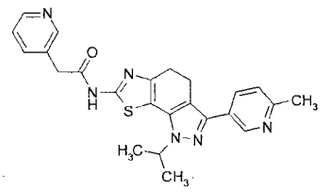
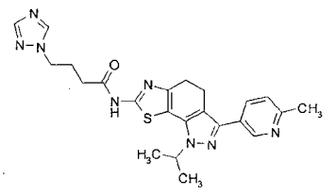
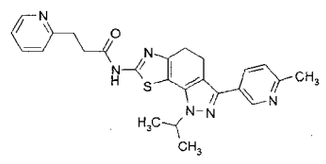
reduced pressure. The product is purified by flash column chromatography (silica gel, 0 - 20 % MeOH in DCM).

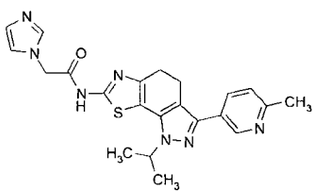
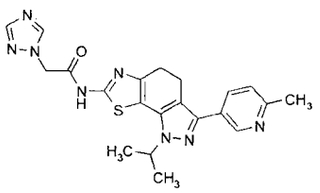
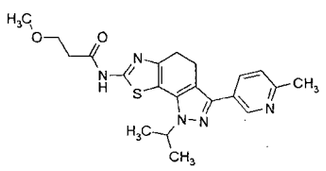
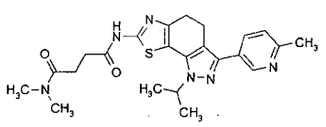
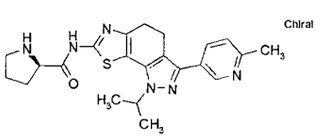
General procedure F3:

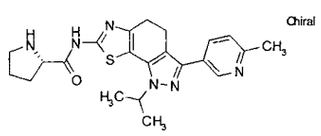
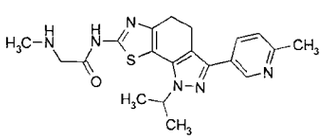
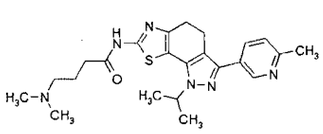
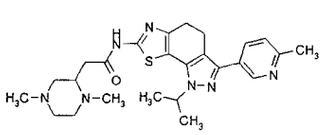
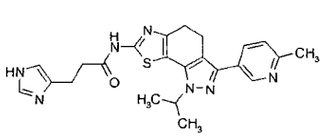
The acid (2 eq.) and 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (1 eq.) are taken up in NMP and stirred for 15 min at RT. Example **D-17** (1 eq.), DBU (4 eq.) and DMAP (0.1 eq.) are taken up in NMP and stirred at RT for 10 min. Both reaction mixtures are combined and stirred overnight at 70 °C. The reaction mixture is poured in water and extracted with DCM. The organic phases are concentrated under reduced pressure and the product is purified by flash column chromatography (silica gel, 0 - 20 % MeOH in DCM).

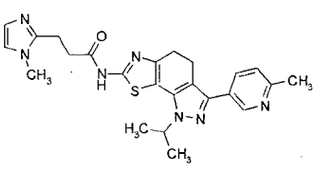
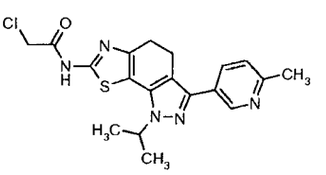
Table 3: Examples F-01 - F-20

No.	MOLSTRUCTURE	Acid or acid chloride	$[M+H]^+$	rt
F-01		propionyl chloride	382	3.36
F-02		butyryl chloride	396	1.62
F-03		methoxy-acetyl chloride	398	1.18

No.	MOLSTRUCTURE	Acid or acid chloride	$[M+H]^+$	rt
F-04		3-methyl-butyryl chloride	410	1.73
F-05		3-methyl-but-2-enoyl chloride	408	1.73
F-06		pyridin-3-yl-acetic acid	445	1.28
F-07		4-1,2,4-triazol-1-yl-butyric acid	463	1.27
F-08		3-pyridin-2-yl-propionic acid	459	1.53

No.	MOLSTRUCTURE	Acid or acid chloride	$[M+H]^+$	rt
F-09		imidazol-1-yl-acetic acid	434	0.95
F-10		1,2,4-triazol-1-yl-acetic acid	435	2.45
F-11		3-methoxy-propionic acid	412	1.66
F-12		*N,N*-dimethyl-succinamic acid	453	1.58
F-13		(S)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester	423	1.41

No.	MOLSTRUCTURE	Acid or acid chloride	$[M+H]^+$	rt
F-14		(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester	423	1.33
F-15		(*tert*-butoxycarbonyl-methyl-amino)-acetic acid	397	1.24
F-16		4-dimethylamino-butyric acid	439	1.76
F-17		(1,4-dimethyl-piperazin-2-yl)-acetic acid	480	1.52
F-18		3-(3*H*-imidazol-4-yl)-propionic acid	448	1.53

No.	MOLSTRUCTURE	Acid or acid chloride	$[M+H]^+$	rt
F-19		3-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-propionic acid	462	1.56
F-20		chloro-acetyl chloride	402/404	

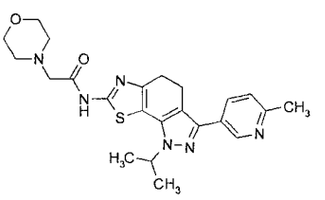
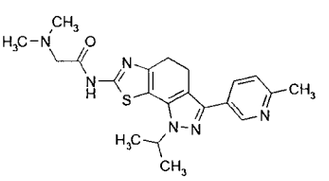
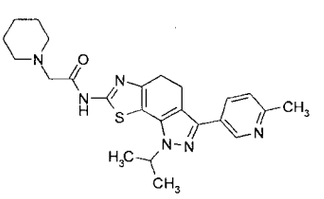
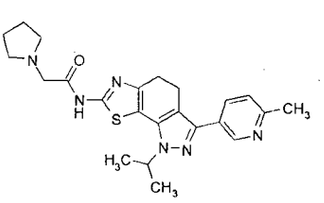
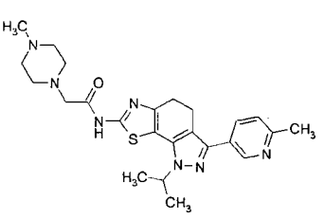
Examples G

Examples **G-01** to **G-05** can be synthesized according to the following general procedure. The appropriate amine required for synthesis can be deduced from the table of examples.

General procedure G:

Example **F-20** (1 eq.) is taken up in NMP, DIPEA (2 eq.) and amine (3 eq.) are added and the reaction mixture is stirred overnight at RT. The reaction mixture is poured in water, extracted with DCM and the organic phase is loaded on a SCX column. The column is washed with DCM and methanol and the product is eluted with a mixture of DCM and 7N ammonia in methanol. The product is further purified by flash column chromatography (silica gel, 0 - 20 % methanol in DCM).

Table 4: Examples G-01 – G-05

No	MOLSTRUCTURE	Amine	$[M+H]^+$	rt
G-01		morpholine	453	1.33
G-02		dimethyl-amine	411	1.38
G-03		piperidine	451	1.77
G-04		pyrrolidine	437	1.51
G-05		1-methyl-piperazine	466	1.34

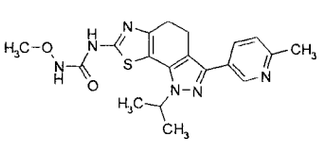
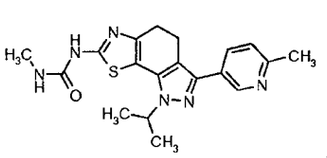
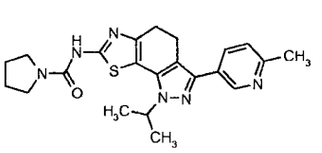
Examples H

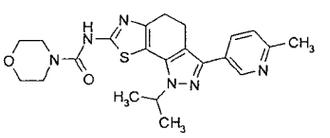
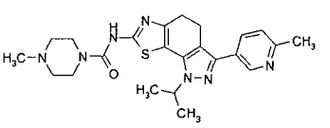
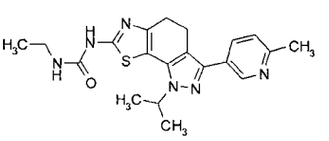
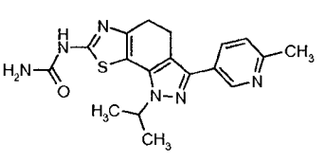
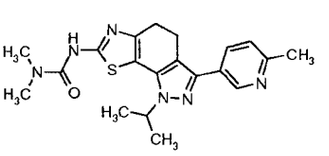
Examples **H-01** to **H-14** can be synthesized according to the following general procedure. The appropriate amine or alcohol required for synthesis can be deduced from the table of examples.

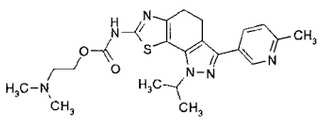
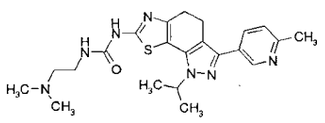
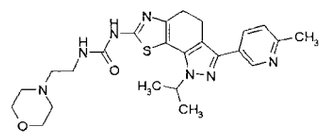
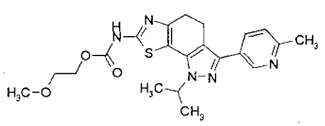
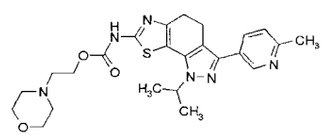
General procedure H:

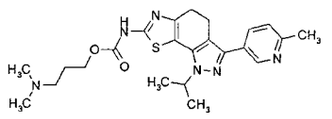
Example **D-17** (1 eq.), DBU (2 eq.) and CDI (2.5 eq.) are taken up in acetonitrile and stirred at 100 °C overnight. Amine or alcohol (5 eq.) is added and the reaction mixture is stirred again overnight at 100 °C. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure and the product is purified by HPLC (C-18, 2 - 98 % acetonitrile in water).

Table 5: Examples H-01 – H-14

No.	MOLSTRUCTURE	Amine	$[M+H]^+$	rt
H-01		*O*-methyl-hydroxylamine	400	1.37
H-02		methylamine	383	1.72
H-03		pyrrolidine	423	1.90

No.	MOLSTRUCTURE	Amine	$[M+H]^+$	rt
H-04		morpholine	439	1.15
H-05		1-methylpiperazine	452	1.59
H-06		ethylamine	397	1.60
H-07		ammonium chloride	369	1.26
H-08		dimethylamine	397	1.58

No.	MOLSTRUCTURE	Amine	$[M+H]^+$	rt
H-09		2-dimethylamino-ethanol	441	1.47
H-10		*N,N*-dimethyl-ethylane-1,2-diamine	440	1.63
H-11		2-morpholin-4-yl-ethylamine	482	1.59
H-12		2-methoxy-ethanol	428	1.50
H-13		2-morpholin-4-yl-ethanol	483	1.49

No.	MOLSTRUCTURE	Amine	$[M+H]^+$	rt
H-14		3-dimethylamino-propan-1-ol	455	1.63

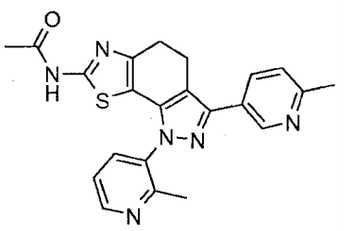
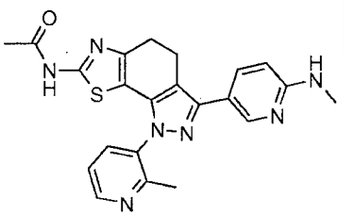
Examples J

Examples **J-01** to **J-02** can be synthesized according to the following general procedure. The appropriate example C can be deduced from the table of examples.

General Procedure J:

To a mixture of 400 mg (0.92 mmol) *N*-[1-(2-chloro-pyridin-3-yl)-3-(6-methylamino-pyridin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*g*]benzothiazol-7-yl]-acetamide, 2.5 mL (18.3 mmol) Trimethylboroxide and 16 mg (0.022 mmol) bis(triphenylphosphine)palladium(II)-dichloride is added 10 mL DME, 2 mL ethanol and 1.37 mL of an aqueous 2 M Cs_2CO_3 solution. The reaction mixture is heated in the microwave for 2 h at 130 °C. DCM (25 mL) and water (25 mL) are added and the phases are separated. The aqueous phase is washed twice with DCM (2 x 25 mL each). The combined organic layers are dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The crude material is dissolved in DMSO/TFA and purified using RP-LC/MS. The resulting product fractions are collected and the solvent is removed via freeze-drying to yield the desired product.

Table 6: Examples J-01 – J-02

No.	MOLSTRUCTURE	Heteroaryl chloride	$[M+H]^+$	rt
J-01		C-117	417	1.29
J-02		C-118	432	1.21

Analytical method

HPLC: Agilent 1100 Series

MS: Agilent LC/MSD SL

column: Phenomenex, Mercury Gemini C18, 3 µm, 2.0x20 mm, Part.No. 00M-4439-B0-CE

solvent A: 5mM NH_4HCO_3/ 20mM NH_3

B: acetonitrile HPLC grade

detection: MS: Positive and negative

mass range: 120 - 700 m/z

fragmentor: 70

gain EMV: 1

threshold: 150

stepsize: 0.25

UV: 315 nm

bandwidth: 170 nm

reference: off

range: 210 - 400 nm

range step: 2.00 nm

peakwidth: < 0.01 min

slit: 2 nm

injection: 5 µL

flow: 1.00 mL/min

column temperature: 40 °C

gradient:		
	0.00 min	5 % B
	0.00 – 2.50 min	5 % -> 95 % B
	2.50 – 2.80 min	95 % B
	2.81 – 3.10 min	95 % -> 5 % B

Instrument: **Agilent 1100-SL: incl. DAD / MSD**

Chromatography:

Column: Waters X-Bridge™ C18, 50×2.1mm, 3.5 µ

Method "Acid"

Eluent A: 0.1 % formic acid in acetonitrile

Eluent B: 0.1 % formic acid in water

Linear Gradient program: t_0 = 2 % A, $t_{4\ min}$ = 98 % A, t_{6min} = 98 % A

Flow: 0.8 mL/min

Column oven temperature: 35 °C

Method "Base"

Eluent A: 10 mM ammonia in acetonitrile

Eluent B: 10 mM ammonia in water

Linear Gradient program: t_0 = 2 % A, t_{4min} = 98 % A, t_{6min} = 98 % A

Flow: 0.8 mL/min

Column oven temperature: 25 °C

Diode Array Detector (DAD):

Instrument: Agilent G1316A

Sample wavelength: 220 - 320 nm

Reference wavelength: Off

Mass Spectroscopy (MSD):

Instrument: Agilent LC/MSD-SL

Ionisation: ESI (Positive & Negative)

Mass range: 100 - 800

Abbreviations used

bu	butyl	*tert*	tertiary
d	day(s)	THF	tetrahydrofuran
DC	thin layer chromatography	LiHMDS	Lithium hexamethyl disilazide
DCM	dichloromethan	iPr	isopropyl
DMF	*N,N*-dimethylformamide	TBME	tertiary butylmethylether
DMSO	dimethylsulphoxide	NP	normal phase
et	ethyl	CDI	carbonyl diimidazole
h	hour(s)	ACN	acetonitrile
HPLC	high performance liquid chromatography	BINAP	2*R*,3*S*,2,2'-*bis*-(diphenyl-phosphino)-1,1'-binapthyl
M	molar	DIPEA	diisopropylethyl amine
min	minute(s)	DCE	1,2-dichloroethane
mL	millilitre	NMP	*N*-methylpyrrolindinone
MS	mass spectrometry	prep	preparative
N	normal	conc.	concentrated
NMR	nuclear resonance spectroscopy	TFA	trifluoroacetic acid
ppm	part per million	HATU	*N*-[(dimethylamino)-(1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)-methylene]-*N*-methylmethan-aminium hexafluorophosphate *N*-oxide
Rf	retention factor	TBAF	Tetrabutylammonium fluoride

RP	reversed phase	TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoro-borate
RT	room temperature	PEPPSI	[1,3-Bis(2,6-Diisopropylphenyl)-imidazol-2-ylidene](3-chloro-pyridyl)palladium(II) dichloride
Rt	retention time	m.p	melting point
DMAP	dimethyl-pyridin-4-yl-amine	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

The Examples that follow describe the biological activity of the compounds according to the invention without restricting the invention to these Examples.

PC3 proliferation test

The test is based on measurement of cellular DNA content via fluorescent dye binding. Because cellular DNA content is highly regulated, it is closely proportional to cell number. The extent of proliferation is determined by comparing cell counts for samples treated with drugs with untreated controls.

PC3 (human prostate carcinoma cell line) cells are sown in microtitre plates and incubated overnight in culture medium at 37 °C and 5 % CO_2. The test substances are diluted stepwise and added to the cells such that the total volume is 200 µL/well. Cells to which diluent, but not substance, is added serve as controls. After an incubation time of 3 days, the medium is replaced by 100 µL/well dye-binding solution and the cells are incubated at 37 °C in the dark for a further 60 min. For measuring the fluorescence, excitation takes place at a wavelength of 485 nm and the emission is measured at 530 nm.

EC_{50} values are calculated using the GraphPad Prism program.

Most compounds of the Examples cited have an EC_{50} (Proliferation PC3) of less than 0.5 µM.

P-AKT measurement in PC3 cells

P-AKT levels in PC3 cells are detected by cell-based ELISA. Cells are cultured in 96-well plates and treated with serial dilutions of test substances for 2 h. Cells to which diluent, but not substance, is added serve as controls. Subsequently, the cells are fixed rapidly to preserve protein modifications. Each well is then incubated with a primary antibody specific for Ser473-phosphorylated AKT. Subsequent incubation with secondary HRP-conjugated antibody and developing solution provides a colorimetric readout at 450 nm. EC_{50} values are calculated using the GraphPad Prism program.
Most compounds of the Examples cited have an EC_{50} (P-AKT PC3) of less than 0,5 µM.

The substances of the present invention are PI3 kinase inhibitors. On account of their biological properties, the novel compounds of the general formula (1) and their isomers and their physiologically tolerated salts are suitable for treating diseases which are characterized by excessive or anomalous cell proliferation.

These diseases include, for example: viral infections (e.g. HIV and Kaposi's sarcoma); inflammation and autoimmune diseases (e.g. colitis, arthritis, Alzheimer's disease, glomerulonephritis and wound healing); bacterial, fungal and/or parasitic infections; leukaemias, lymphomas and solid tumours; skin diseases (e.g. psoriasis); bone diseases; cardiovascular diseases (e.g. restenosis and hypertrophy). In addition, the compounds are useful for protecting proliferating cells (e.g. hair cells, intestinal cells, blood cells and progenitor cells) from DNA damage due to irradiation, UV treatment and/or cytostatic treatment (Davis et al., 2001).

For example, the following cancers may be treated with compounds according to the invention, without being restricted thereto:
brain tumours such as for example acoustic neurinoma, astrocytomas such as fibrillary, protoplasmic, gemistocytary, anaplastic, pilocytic astrocytomas, glioblastoma, gliosarcoma, pleomorphic xanthoastrocytoma, subependymal large-cell giant cell astrocytoma and desmoplastic infantile astrocytoma; brain lymphomas, brain metastases, hypophyseal tumour such as prolactinoma, hypophyseal incidentaloma, HGH (human

growth hormone) producing adenoma and corticotrophic adenoma, craniopharyngiomas, medulloblastoma, meningeoma and oligodendroglioma; nerve tumours such as for example tumours of the vegetative nervous system such as neuroblastoma, ganglioneuroma, paraganglioma (pheochromocytoma, chromaffinoma) and glomus-caroticum tumour, tumours on the peripheral nervous system such as amputation neuroma, neurofibroma, neurinoma (neurilemmoma, Schwannoma) and malignant Schwannoma, as well as tumours of the central nervous system such as brain and bone marrow tumours; intestinal cancer such as for example carcinoma of the rectum, colon, anus and duodenum; eyelid tumours (basalioma or adenocarcinoma of the eyelid apparatus); retinoblastoma; carcinoma of the pancreas; carcinoma of the bladder; lung tumours (bronchial carcinoma - small-cell lung cancer (SCLC), non-small-cell lung cancer (NSCLC) such as for example spindle-cell plate epithelial carcinomas, adenocarcinomas (acinary, paillary, bronchiolo-alveolar) and large-cell bronchial carcinoma (giant cell carcinoma, clear-cell carcinoma)); breast cancer such as ductal, lobular, mucinous or tubular carcinoma, Paget's carcinoma; non-Hodgkin's lymphomas (B-lymphatic or T-lymphatic NHL) such as for example hair cell leukaemia, Burkitt's lymphoma or mucosis fungoides; Hodgkin's disease; uterine cancer (corpus carcinoma or endometrial carcinoma); CUP syndrome (Cancer of Unknown Primary); ovarian cancer (ovarian carcinoma - mucinous or serous cystoma, endometriodal tumours, clear cell tumour, Brenner's tumour); gall bladder cancer; bile duct cancer such as for example Klatskin tumour; testicular cancer (germinal or non-germinal germ cell tumours); laryngeal cancer such as for example supra-glottal, glottal and subglottal tumours of the vocal cords; bone cancer such as for example osteochondroma, chondroma, chondroblastoma, chondromyxoid fibroma, chondrosarcoma, osteoma, osteoid osteoma, osteoblastoma, osteosarcoma, non-ossifying bone fibroma, osteofibroma, desmoplastic bone fibroma, bone fibrosarcoma, malignant fibrous histiocyoma, osteoclastoma or giant cell tumour, Ewing's sarcoma, and plasmocytoma, head and neck tumours (HNO tumours) such as for example tumours of the lips, and oral cavity (carcinoma of the lips, tongue, oral cavity), nasopharyngeal carcinoma (tumours of the nose, lymphoepithelioma), pharyngeal carcinoma, oropharyngeal carcinomas, carcinomas of the tonsils (tonsil malignoma) and (base of the) tongue, hypopharyngeal carcinoma, laryngeal carcinoma (cancer of the larynx), tumours of the paranasal sinuses and nasal cavity, tumours of the salivary glands

and ears; liver cell carcinoma (hepatocellular carcinoma (HCC); leukaemias, such as for example acute leukaemias such as acute lymphatic/lymphoblastic leukaemia (ALL), acute myeloid leukaemia (AML); chronic lymphatic leukaemia (CLL), chronic myeloid leukaemia (CML); stomach cancer (papillary, tubular or mucinous adenocarcinoma, adenosquamous, squamous or undifferentiated carcinoma; malignant melanomas such as for example superficially spreading (SSM), nodular (NMM), lentigo-maligna (LMM), acral-lentiginous (ALM) or amelanotic melanoma (AMM); renal cancer such as for example kidney cell carcinoma (hypernephroma or Grawitz's tumour); oesophageal cancer; penile cancer; prostate cancer; vaginal cancer or vaginal carcinoma; thyroid carcinomas such as for example papillary, follicular, medullary or anaplastic thyroid carcinoma; thymus carcinoma (thymoma); cancer of the urethra (carcinoma of the urethra, urothelial carcinoma) and cancer of the vulva.

The novel compounds can be used for the prevention or short-term or long-term treatment of the abovementioned diseases including, where appropriate, in combination with other state-of-the-art compounds such as other anti-tumour substances, cytotoxic substances, cell proliferation inhibitors, antiangiogenic substances, steroids or antibodies.

The compounds of the general formula (1) can be used on their own or in combination with other active compounds according to the invention and, where appropriate, in combination with other pharmacologically active compounds as well. Chemotherapeutic agents which can be administered in combination with the compounds according to the invention include, without being restricted thereto, hormones, hormone analogs and antihormones (e.g. tamoxifen, toremifene, raloxifene, fulvestrant, megestrol acetate, flutamide, nilutamide, bicalutamide, aminoglutethimide, cyproterone acetate, finasteride, buserelin acetate, fludrocortisone, fluoxymesterone, medroxyprogesterone and octreotide), aromatase inhibitors (e.g. anastrozole, letrozole, liarozole, vorozole, exemestane and atamestane), LHRH agonists and antagonists (e.g. goserelin acetate and luprolide), inhibitors of growth factors (growth factors such as platelet-derived growth factor and hepatocyte growth factor, examples of inhibitors are growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies and tyrosine kinase inhibitors, such as gefitinib, imatinib,

lapatinib, Erbitux® and trastuzumab); antimetabolites (e.g. antifolates such as methotrexate and raltitrexed, pyrimidine analogs such as 5-fluorouracil, capecitabine and gemcitabine, purine and adenosine analogs such as mercaptopurine, thioguanine, cladribine and pentostatin, cytarabine and fludarabine); antitumour antibiotics (e.g. anthracyclines, such as doxorubicin, daunorubicin, epirubicin and idarubicin, mitomycin C, bleomycin, dactinomycin, plicamycin and streptozocin); platinum derivatives (e.g. cisplatin, oxaliplatin and carboplatin); alkylating agents (e.g. estramustine, meclorethamine, melphalan, chlorambucil, busulphan, dacarbazine, cyclophosphamide, ifosfamide and temozolomide, nitrosoureas such as carmustine and lomustine and thiotepa); antimitotic agents (e.g. vinca alkaloids such as vinblastine, vindesine, vinorelbine and vincristine; and taxans such as paclitaxel and docetaxel); topoisomerase inhibitors (e.g. epipodophyllo-toxins such as etoposide and etopophos, teniposide, amsacrine, topotecan, irinotecan and mitoxantrone) and various chemotherapeutic agents such as amifostin, anagrelide, clodronate, filgrastin, interferon alpha, leucovorin, rituximab, procarbazine, levamisole, mesna, mitotan, pamidronate and porfimer.

Examples of suitable forms for use are tablets, capsules, suppositories, solutions, in particular solutions for injection (s.c., i.v., i.m.) and infusion, syrups, emulsions or dispersible powders. In this connection, the proportion of the pharmaceutically active compound(s) should in each case be in the range of 0.1 - 90 % by weight, preferably 0.5 - 50 % by weight, of the total composition, that is in quantities which are sufficient to achieve the dosage range which is specified below. If necessary, the doses mentioned can be given several times a day.

Appropriate tablets can be obtained, for example, by mixing the active compound(s) with known auxiliary substances, for example inert diluents, such as calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants, such as maize starch or alginic acid, binders, such as starch or gelatine, lubricants, such as magnesium stearate or talc, and/or agents for achieving a depot effect, such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate or polyvinyl acetate. The tablets can also comprise several layers.

Correspondingly, sugar-coated tablets can be produced by coating cores, which have been prepared in analogy with tablets, with agents which are customarily used in sugar coatings, for example collidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. The core can also comprise several layers in order to achieve a depot effect or to avoid incompatibilities.

In the same way, the sugar coating can also comprise several layers in order to achieve a depot effect, with it being possible to use the auxiliary substances which are mentioned above in the case of the tablets.

Syrups of the active compounds or active compound combinations according to the invention can additionally comprise a sweetening agent, such as saccharine, cyclamate, glycerol or sugar as well as a taste-improving agent, e.g. flavouring agents such as vanillin or orange extract. They can also comprise suspension aids or thickeners, such as sodium carboxymethyl cellulose, wetting agents, for example condensation products of fatty alcohols and ethylene oxide, or protectants such as p-hydroxybenzoates.

Injection and infusion solutions are produced in a customary manner, e.g. while adding isotonizing agents, preservatives, such as p-hydroxybenzoates, or stabilizers, such as alkali metal salts of ethylenediaminetetraacetic acid, where appropriate using emulsifiers and/or dispersants, with it being possible, for example, to employ, where appropriate, organic solvents as solubilizing agents or auxiliary solvents when using water as diluent, and aliquoted into injection bottles or ampoules or infusion bottles.

The capsules, which comprise one or more active compounds or active compound combinations, can, for example, be produced by mixing the active compounds with inert carriers, such as lactose or sorbitol, and encapsulating the mixture in gelatine capsules. Suitable suppositories can be produced, for example, by mixing with excipients which are envisaged for this purpose, such as neutral fats or polyethylene glycol, or their derivatives.

Auxiliary substances which may be mentioned by way of example are water, pharmaceutically unobjectionable organic solvents, such as paraffins (e.g. petroleum fractions),

oils of vegetable origin (e.g. groundnut oil or sesame oil), monofunctional or polyfunctional alcohols (e.g. EtOH or glycerol), carrier substances such as natural mineral powders (e.g. kaolins, argillaceous earths, talc and chalk), synthetic mineral powders (e.g. highly disperse silicic acid and silicates), sugars (e.g. cane sugar, lactose and grape sugar), emulsifiers (e.g. lignin, sulphite waste liquors, methyl cellulose, starch and polyvinylpyrrolidone) and glidants (e.g. magnesium stearate, talc, stearic acid and sodium lauryl sulphate).

Administration is effected in a customary manner, preferably orally or transdermally, in particular and preferably orally. In the case of oral use, the tablets can naturally also comprise, in addition to the abovementioned carrier substances, additives such as sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate together with a variety of further substances such as starch, preferably potato starch, gelatine and the like. It is furthermore also possible to use glidants, such as magnesium stearate, sodium lauryl sulphate and talc, for the tableting. In the case of aqueous suspensions, a variety of taste improvers or dyes can also be added to the active compounds in addition to the abovementioned auxiliary substances.

For parenteral administration, it is possible to employ solutions of the active compounds while using suitable liquid carrier materials. The dosage for intravenous administration is 1 - 1000 mg per hour, preferably between 5 and 500 mg per hour.

Despite this, it may be necessary, where appropriate, to diverge from the abovementioned quantities, depending on the body weight or the nature of the route of administration, on the individual response to the medicament, on the nature of its formulation and on the time or interval at which the administration is effected. Thus, it may, in some cases, be sufficient to make do with less than the previously mentioned lowest quantity whereas, in other cases, the abovementioned upper limit has to be exceeded. When relatively large quantities are being administered, it may be advisable to divide these into several single doses which are given over the course of the day.

The following formulation examples illustrate the present invention without, however, restricting its scope:

Pharmaceutical formulation examples

A) Tablets	per tablet
Active compound in accordance with formula (1)	100 mg
Lactose	140 mg
Maize starch	240 mg
Polyvinylpyrrolidone	15 mg
Magnesium stearate	5 mg
	500 mg

The finely ground active compound, lactose and a part of the maize starch are mixed with each other. The mixture is sieved, after which it is moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, wet-granulated and dried. The granular material, the remainder of the maize starch and the magnesium stearate are sieved and mixed with each other. The mixture is pressed into tablets of suitable shape and size.

B) Tablets	per tablet
Active compound in accordance with formula (1)	80 mg
Lactose	55 mg
Maize starch	190 mg
Microcrystalline cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidone	15 mg
Sodium carboxymethyl starch	23 mg
Magnesium stearate	2 mg
	400 mg

The finely ground active compound, a part of the maize starch, the lactose, micro-crystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone are mixed with each other, after which the mixture is sieved and worked, together with the remainder of the maize starch and water, into a granular material, which is dried and sieved. The sodium carboxymethyl starch and

the magnesium stearate are then added to the granular material and mixed with it, and the mixture is pressed into tablets of suitable size.

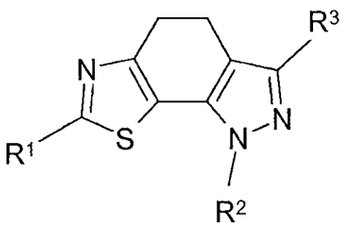
C) Ampoule solution

Active compound in accordance with formula (1)	50 mg
Sodium chloride	50 mg
Water for injection	5 ml

The active compound is dissolved, either at its intrinsic pH or, where appropriate, at pH 5.5-6.5, in water after which sodium chloride is added as isotonizing agent. The resulting solution is rendered pyrogen-free by filtration and the filtrate is aliquoted, under aseptic conditions, into ampoules, which are then sterilized and sealed by melting. The ampoules contain 5 mg, 25 mg and 50 mg of active compound.

Claims

1. Compounds of general formula (1),



(1)

wherein

R^1 is selected from among –NHR^c, -$NHC(O)R^c$, -$NHC(O)OR^c$, -$NHC(O)NR^cR^c$, -$NHC(O)N(R^g)OR^c$ and -$NHC(O)SR^c$, and

R^2 denotes hydrogen or a group selected from among C_{1-6}alkyl, C_{3-8}cycloalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl and 5-10 membered heteroaryl, optionally substituted by one or more identical or different R^4 and

R^3 denotes a 6 membered heteroaryl, substituted by one or more identical or different R^a and/or R^b, or

R^3 denotes a 8-10 membered heteroaryl, optionally substituted by one or more identical or different R^e and/or R^f, and

each **R^4** denotes a group selected from among R^a, R^b and R^a substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c; and

each **R^a** independently of one another denotes a group optionally substituted by one or more identical or different **R^b** and/or **R^c**, selected from among C_{1-6}alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 5-12 membered heteroaryl, 6-18 membered heteroarylalkyl, 3-14 membered heterocycloalkyl and 4-14 membered heterocycloalkylalkyl,

each **R^b** denotes a suitable group and is selected independently of one another from among =O, –OR^c, C_{1-3}haloalkyloxy, –OCF_3, =S, –SR^c, =NR^c, =NOR^c, =NNR^cR^c, =$NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, –NR^cR^c, –ONR^cR^c, –$N(OR^c)R^c$, –$N(R^g)NR^cR^c$, halogen, -CF_3, -CN, –NC, –OCN, –SCN, –NO, –NO_2, =N_2, –N_3, –$S(O)R^c$, –$S(O)OR^c$, -$S(O)_2R^c$, -$S(O)_2OR^c$, –$S(O)NR^cR^c$, –$S(O)_2NR^cR^c$, –$OS(O)R^c$, –$OS(O)_2R^c$, -$OS(O)_2OR^c$, -$OS(O)NR^cR^c$, –$OS(O)_2NR^cR^c$, –$C(O)R^c$, –$C(O)OR^c$, –$C(O)SR^c$, -$C(O)NR^cR^c$,

-C(O)N(R^g)N$R^c$$R^c$, –C(O)N($R^g$)O$R^c$, –C(N$R^g$)N$R^c$$R^c$, –C(NOH)$R^c$, -C(NOH)N$R^c$$R^c$, -OC(O)$R^c$, –OC(O)O$R^c$, –OC(O)S$R^c$, –OC(O)N$R^c$$R^c$, -OC(N$R^g$)N$R^c$$R^c$, –SC(O)$R^c$, -SC(O)O$R^c$, –SC(O)N$R^c$$R^c$, –SC(N$R^g$)N$R^c$$R^c$, -N($R^g$)C(O)$R^c$, –N[C(O)$R^c$]$_2$, -N(O$R^g$)C(O)$R^c$, –N($R^g$)C(N$R^g$)$R^c$, -N($R^g$)N($R^g$)C(O)$R^c$, –N[C(O)$R^c$]N$R^c$$R^c$, -N($R^g$)C(S)$R^c$, –N($R^g$)S(O)$R^c$, -N($R^g$)S(O)O$R^c$, –N($R^g$)S(O)$_2$$R^c$, –N[S(O)$_2$$R^c$]$_2$, -N($R^g$)S(O)$_2OR^c$, -N($R^g$)S(O)$_2NR^c$$R^c$, –N($R^g$)[S(O)$_2$]$_2$$R^c$, –N($R^g$)C(O)O$R^c$, -N($R^g$)C(O)S$R^c$, -N($R^g$)C(O)N$R^c$$R^c$, –N($R^g$)C(O)N$R^gNR^c$$R^c$, –N($R^g$)N($R^g$)C(O)N$R^c$$R^c$, -N($R^g$)C(S)N$R^c$$R^c$, –[N($R^g$)C(O)]$_2$$R^c$, –N($R^g$)[C(O)]$_2$$R^c$, –N{[C(O)]$_2$$R^c$}$_2$, -N($R^g$)[C(O)]$_2OR^c$, –N($R^g$)[C(O)]$_2NR^c$$R^c$, –N{[C(O)]$_2OR^c$}$_2$, –N{[C(O)]$_2NR^c$$R^c$}$_2$, -[N($R^g$)C(O)]$_2OR^c$, –N($R^g$)C(N$R^g$)O$R^c$, –N($R^g$)C(NOH)$R^c$, –N($R^g$)C(N$R^g$)S$R^c$, -N($R^g$)C(N$R^g$)N$R^c$$R^c$, -N=$R^c$$R^c$ and -N=C(R^g)N$R^c$$R^c$ and

each $\mathbf{R^c}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different $\mathbf{R^d}$ and/or $\mathbf{R^e}$, selected from among C_{1-6}alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 5-12 membered heteroaryl, 6-18 membered heteroarylalkyl, 3-14 membered heterocycloalkyl and 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, and

each $\mathbf{R^d}$ denotes a suitable group and is selected independently of one another from among =O, –OR^e, C_{1-3}haloalkyloxy, –OCF_3, =S, –SR^e, =NR^e, =NOR^e, =NN$R^e$$R^e$, =NN($R^g$)C(O)N$R^e$$R^e$, –N$R^e$$R^e$, –ON$R^e$$R^e$, –N($R^g$)N$R^e$$R^e$, halogen, –$CF_3$, –CN, -NC, -OCN, –SCN, –NO, –NO_2, =N_2, –N_3, –S(O)R^e, –S(O)OR^e, –S(O)$_2$$R^e$, –S(O)$_2OR^e$, -S(O)N$R^e$$R^e$, –S(O)$_2NR^e$$R^e$, –OS(O)$R^e$, –OS(O)$_2$$R^e$, –OS(O)$_2OR^e$, –OS(O)N$R^e$$R^e$, -OS(O)$_2NR^e$$R^e$, –C(O)$R^e$, –C(O)O$R^e$, –C(O)S$R^e$, –C(O)N$R^e$$R^e$, –C(O)N($R^g$)N$R^e$$R^e$, -C(O)N($R^g$)O$R^e$, –C(N$R^g$)N$R^e$$R^e$, –C(NOH)$R^e$, –C(NOH)N$R^e$$R^e$, –OC(O)$R^e$, -OC(O)O$R^e$, –OC(O)S$R^e$, –OC(O)N$R^e$$R^e$, –OC(N$R^g$)N$R^e$$R^e$, –SC(O)$R^e$, -SC(O)O$R^e$, -SC(O)N$R^e$$R^e$, –SC(N$R^g$)N$R^e$$R^e$, –N($R^g$)C(O)$R^e$, –N[C(O)$R^e$]$_2$, -N(O$R^g$)C(O)$R^e$, -N($R^g$)C(N$R^g$)$R^e$, –N($R^g$)N($R^g$)C(O)$R^e$, –N[C(O)$R^e$]N$R^e$$R^e$, -N($R^g$)C(S)$R^e$, -N($R^g$)S(O)$R^e$, –N($R^g$)S(O)O$R^e$ –N(R^g)S(O)$_2$$R^e$, –N[S(O)$_2$$R^e$]$_2$, -N($R^g$)S(O)$_2OR^e$, -N($R^g$)S(O)$_2NR^e$$R^e$, –N($R^g$)[S(O)$_2$]$_2$$R^e$, –N($R^g$)C(O)O$R^e$, -N($R^g$)C(O)S$R^e$, -N($R^g$)C(O)N$R^e$$R^e$, –N($R^g$)C(O)N$R^gNR^e$$R^e$, -N($R^g$)N($R^g$)C(O)N$R^e$$R^e$, -N($R^g$)C(S)N$R^e$$R^e$, –[N($R^g$)C(O)]$_2$$R^e$, –N($R^g$)[C(O)]$_2$$R^e$, -N{[C(O)]$_2$$R^e$}$_2$,

$-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$, $-N=R^eR^e$ and $-N=C(R^g)NR^eR^e$

each $\mathbf{R^e}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different $\mathbf{R^f}$ and/or $\mathbf{R^g}$, selected from among C_{1-6}alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 5-12 membered heteroaryl, 6-18 membered heteroarylalkyl, 3-14 membered heterocycloalkyl and 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, and

each $\mathbf{R^f}$ denotes a suitable group and in each case is selected independently of one another from among =O, $-OR^g$, C_{1-3}haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^g$, $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NNR^gR^g$, $=NN(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, halogen, $-CF_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$, $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)SR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NOH)R^g$, $-C(NOH)NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)SR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-SC(O)R^g$, $-SC(O)OR^g$, $-SC(O)NR^gR^g$, $-SC(NR^h)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(OR^h)C(O)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)R^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)R^g$, $-N(R^h)S(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^h)S(O)_2OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$, $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$, $-N(R^h)C(O)OR^g$, $-N(R^h)C(O)SR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^hNR^gR^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$, $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$, $-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$, $-N(R^h)[C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$, $-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$, $-[N(R^h)C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$, $-N(R^h)C(NOH)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$, $-N=R^hR^h$ and $-N=C(R^h)NR^hR^h$; and

each $\mathbf{R^g}$ independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different $\mathbf{R^h}$, selected from among C_{1-6}alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 5-12 membered hetero aryl, 6-18 membered heteroarylalkyl, 3-14 membered heterocycloalkyl and 4-14 membered heterocycloalkylalkyl; and

each $\mathbf{R^h}$ is selected independently of one another from among hydrogen, C_{1-6}alkyl, 2-6 membered heteroalkyl, C_{1-6}haloalkyl, C_{3-10}cycloalkyl, C_{4-16}cycloalkylalkyl, C_{6-10}aryl, C_{7-16}arylalkyl, 5-12 membered heteroaryl, 6-18 membered heteroarylalkyl, 3-14 membered heterocycloalkyl and 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, optionally in the form of the prodrugs, the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers, the prodrugs and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable salts thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein R^3 is a radical selected from the group consisting of pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl and pyridazinyl, optionally substituted by one or more R^4.

3. Compounds according to claim 2, wherein R^3 is pyridyl.

4. Compounds according to claims 1 to 3, wherein R^3 is substituted by a residue selected from the group consisting of halogen, -CN, $-OR^c$, $-NR^cR^c$ and C_{1-6}alkyl optionally substituted by R^b.

5. Compounds according to claims 1 to 4, wherein R^1 is $-NHC(O)R^c$.

6. Compounds according to claim 5, wherein R^1 is $-NHC(O)CH_3$.

7. Compounds, or the pharmacologically effective salts thereof, according to one of claims 1 to 6, as medicaments.

8. Compounds, or the pharmacologically effective salts thereof, according to one of claims 1 to 5, for preparing a medicament with an antiproliferative activity.

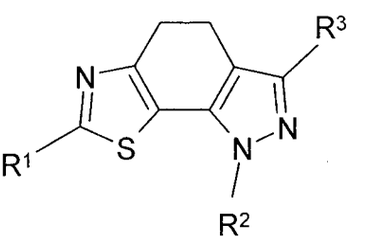
9. Pharmaceutical preparations, containing as active substance one or more compounds of general formula (1) according to one of claims 1 to 6 or the pharmacologically effective salts thereof, optionally in combination with conventional excipients and/or carriers.

10. Use of compounds of general formula (1) according to one of claims 1 to 6 for preparing a medicament for the treatment and/or prevention of cancer, infections, inflammatory and autoimmune diseases.

11. Pharmaceutical preparation comprising a compound of general formula (1) according to one of claims 1 to 6 and at least one other cytostatic or cytotoxic active substance, different from formula (1), optionally in the form of the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, as well as optionally the pharmacologically acceptable salts thereof.

TIAZOLIL-DIHIDRO-INDAZOLES

La presente invención se refiere a nuevos tiazolil-dihidro-indazoles de fórmula general (1)



(1)

en donde los grupos R^1 a R^3 tienen los significados que se indican en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a sus isómeros, a procedimientos para preparar estos tiazolil-dihidro-indazoles, y a su empleo como medicamentos.

Antecedentes de la invención

Varias proteína-cinasas han demostrado ya ser moléculas diana adecuadas para la intervención terapéutica en diversas indicaciones, por ejemplo cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Puesto que un alto porcentaje de los genes implicados en el desarrollo del cáncer que se han identificado hasta la fecha codifican cinasas, estas enzimas son moléculas diana atractivas para, en particular, la terapia del cáncer.

Las fosfatidilinositol-3-cinasas (PI3-cinasas) son una subfamilia de las lípido-cinasas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato a la posición 3' del anillo de inositol de fosfoinosítidos.

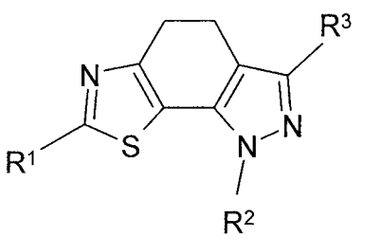
Desempeñan un papel importante en numerosos procesos celulares tales como, por ejemplo, el crecimiento celular y los procesos de diferenciación, el control de cambios citoesqueléticos y la regulación de procesos de transporte intracelular. En base a su especificidad *in vitro* para algunos sustratos de fosfoinosítido, las PI3-cinasas pueden dividirse en diferentes categorías.

Descripción detallada de la invención

Se ha hallado ahora, sorprendentemente, que compuestos de fórmula general

(1), en donde los grupos R^1 a R^3 tienen los significados que se indican a continuación, actúan como inhibidores de cinasas de ciclo celular específicas. Así, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de cinasas de ciclo celular específicas, y caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (1)



(1)

en donde

R^1 está seleccionado de entre $-NHR^c$, $-NHC(O)R^c$, $-NHC(O)OR^c$, $-NHC(O)NR^cR^c$, $-NHC(O)N(R^g)OR^c$ y $-NHC(O)SR^c$, y

R^2 significa hidrógeno o un grupo seleccionado de entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16} y heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^4 idénticos o diferentes, y

R^3 significa un heteroarilo de 6 miembros, sustituido con uno o más R^a y/o R^b idénticos o diferentes, o

R^3 significa un heteroarilo de 8-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^e y/o R^f idénticos o diferentes, y

cada **R^4** significa un grupo seleccionado de entre R^a, R^b y R^a sustituido con uno o más R^b y/o R^c idénticos o diferentes; y

cada **R^a**, de manera independiente entre sí, significa un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^b** y/o **R^c** idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6}, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

cada **R^b** significa un grupo adecuado y está seleccionado, de manera independiente entre sí, de entre =O, $-OR^c$, haloalquiloxi C_{1-3}, $-OCF_3$, =S, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$,

halógeno, $-CF_3$, -CN, –NC, –OCN, –SCN, –NO, $–NO_2$, $=N_2$, $–N_3$, $–S(O)R^c$, $–S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $–S(O)NR^cR^c$, $–S(O)_2NR^cR^c$, $–OS(O)R^c$, $–OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $–OS(O)_2NR^cR^c$, $–C(O)R^c$, $–C(O)OR^c$, $–C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $–C(O)N(R^g)OR^c$, $–C(NR^g)NR^cR^c$, $–C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $–OC(O)OR^c$, $–OC(O)SR^c$, $–OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $–SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $–SC(O)NR^cR^c$, $–SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $–N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $–N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $–N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $–N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $–N(R^g)S(O)_2R^c$, $–N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $–N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $–N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $–N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $–N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $–[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $–N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $–N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $–N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $–N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $–N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $–N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $–N(R^g)C(NOH)R^c$, $–N(R^g)C(NR^g)SR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$, $-N=R^cR^c$ y $-N=C(R^g)NR^cR^c$, y

cada $\mathbf{R^c}$, de manera independiente entre sí significa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más $\mathbf{R^d}$ y/o $\mathbf{R^e}$, idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6}, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, y

cada $\mathbf{R^d}$ significa un grupo adecuada y está seleccionado, de manera independiente entre sí, de entre =O, $–OR^e$, haloalquiloxi C_{1-3}, $–OCF_3$, =S, $–SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $–NR^eR^e$, $–ONR^eR^e$, $–N(R^g)NR^eR^e$, halógeno, $–CF_3$, –CN, -NC, -OCN, –SCN, –NO, $–NO_2$, $=N_2$, $–N_3$, $–S(O)R^e$, $–S(O)OR^e$, $–S(O)_2R^e$, $–S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $–S(O)_2NR^eR^e$, $–OS(O)R^e$, $–OS(O)_2R^e$, $–OS(O)_2OR^e$, $–OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $–C(O)R^e$, $–C(O)OR^e$, $–C(O)SR^e$, $–C(O)NR^eR^e$, $–C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $–C(NR^g)NR^eR^e$, $–C(NOH)R^e$, $–C(NOH)NR^eR^e$, $–OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $–OC(O)SR^e$, $–OC(O)NR^eR^e$, $–OC(NR^g)NR^eR^e$, $–SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $–SC(NR^g)NR^eR^e$, $–N(R^g)C(O)R^e$, $–N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $–N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $–N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $–N(R^g)S(O)OR^e$ $–N(R^g)S(O)_2R^e$, $–N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $–N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $–N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $–N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $–[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $–N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $–N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $–N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $–N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $–N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$, $-N=R^eR^e$

y -N=C(R^g)N$R^e$$R^e$,

cada $\mathbf{R^e}$, de manera independiente entre sí, significa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más $\mathbf{R^f}$ y/o $\mathbf{R^g}$, idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6}, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, y

cada $\mathbf{R^f}$ significa un grupo adecuado y en cada caso está seleccionado, de manera independiente entre sí, de entre =O, –OR^g, haloalquiloxi C_{1-3}, –OCF$_3$, =S, –SR^g, =NR^g, =NOR^g, =NNR^{g}R^g, =NN(R^h)C(O)NR^{g}R^g, –NR^{g}R^g, –ONR^{g}R^g, –N(R^h)NR^{g}R^g, halógeno, –CF$_3$, -CN, –NC, –OCN, –SCN, –NO, –NO$_2$, =N$_2$, –N$_3$, –S(O)R^g, -S(O)OR^g, –S(O)$_2$R^g, -S(O)$_2$OR^g, –S(O)NR^{g}R^g, –S(O)$_2$NR^{g}R^g, –OS(O)R^g, -OS(O)$_2$R^g, –OS(O)$_2$OR^g, -OS(O)NR^{g}R^g, –OS(O)$_2$NR^{g}R^g, –C(O)R^g, –C(O)OR^g, -C(O)SR^g, –C(O)NR^{g}R^g, -C(O)N(R^h)NR^{g}R^g, –C(O)N(R^h)OR^g, –C(NR^h)NR^{g}R^g, -C(NOH)R^g, –C(NOH)NR^{g}R^g, -OC(O)R^g, –OC(O)OR^g, –OC(O)SR^g, -OC(O)NR^{g}R^g, –OC(NR^h)NR^{g}R^g, –SC(O)R^g, -SC(O)OR^g, –SC(O)NR^{g}R^g, -SC(NR^h)NR^{g}R^g, –N(R^h)C(O)R^g, –N[C(O)R^g]$_2$, -N(OR^h)C(O)R^g, -N(R^h)C(NR^h)R^g, –N(R^h)N(R^h)C(O)R^g, –N[C(O)R^g]NR^{g}R^g, -N(R^h)C(S)R^g, -N(R^h)S(O)R^g, –N(R^h)S(O)OR^g, –N(R^h)S(O)$_2$R^g, –N[S(O)$_2$R^g]$_2$, -N(R^h)S(O)$_2$OR^g, –N(R^h)S(O)$_2$NR^{g}R^g, –N(R^h)[S(O)$_2$]$_2$R^g, –N(R^h)C(O)OR^g, -N(R^h)C(O)SR^g, -N(R^h)C(O)NR^{g}R^g, –N(R^h)C(O)NR^{h}NR^{g}R^g, –N(R^h)N(R^h)C(O)NR^{g}R^g, -N(R^h)C(S)NR^{g}R^g, –[N(R^h)C(O)]$_2$R^g, –N(R^h)[C(O)]$_2$R^g, –N{[C(O)]$_2$R^g}$_2$, N(R^h)[C(O)]$_2$OR^g, –N(R^h)[C(O)]$_2$NR^{g}R^g, –N{[C(O)]$_2$OR^g}$_2$, –N{[C(O)]$_2$NR^{g}R^g}$_2$, -[N(R^h)C(O)]$_2$OR^g, –N(R^h)C(NR^h)OR^g, –N(R^h)C(NOH)R^g, –N(R^h)C(NR^h)SR^g, -N(R^h)C(NR^h)NR^{g}R^g, -N=R^{h}R^h y -N=C(R^h)NR^{h}R^h; y

cada $\mathbf{R^g}$, de manera independiente entre sí, significa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más $\mathbf{R^h}$, idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6}, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arialquilo C_{7-16}, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ está seleccionado, de manera independiente entre sí, de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

opcionalmente en forma de los profármacos, los tautómeros, los racematos, los

enantiómeros, los diastereómeros, los profármacos y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

Son un aspecto de la invención compuestos de fórmula general (1), en donde R^3 es un radical seleccionado del grupo consistente en piridilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^4.

Son un aspecto adicional de la invención compuestos de fórmula general (1), en donde R^3 es piridilo.

Son un aspecto adicional de la invención compuestos de fórmula general (1), en donde R^3 está sustituido con un resto seleccionado del grupo consistente en halógeno, -CN, $-OR^c$, $-NR^cR^c$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^b.

Son un aspecto adicional de la invención compuestos de fórmula general (1), en donde R^1 es $-NHC(O)R^c$.

Son un aspecto adicional de la invención compuestos de fórmula general (1), en donde R^1 es $NHC(O)CH_3$.

Son un aspecto adicional de la invención compuestos de fórmula general (1) – o las sales farmacéuticamente activas de los mismos - para uso como medicamento.

Son un aspecto adicional de la invención compuestos de fórmula general (1) - o las sales farmacológicamente eficaces de los mismos, para preparar un medicamento con actividad antiproliferativa.

Es un aspecto adicional de la invención una preparación farmacéutica, que contiene como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula general (1) o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con excipientes y/o vehículos convencionales.

Es un aspecto adicional de la invención el uso de un compuesto de fórmula general (1) para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

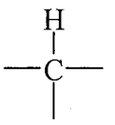
Es un aspecto adicional de la invención una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (1) y al menos una otra sustancia activa como citostático o citotóxico, diferente de la fórmula (1), opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables de los mismos.

Definiciones

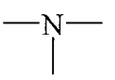
Tal como se emplean en esta memoria, se aplican las siguientes definiciones salvo que se indique otra cosa.

"Sustituyentes alquilo" significa en cada caso grupos de hidrocarburo alifático (grupo alquilo) saturados, insaturados, de cadena lineal o ramificados, y esto incluye tanto grupos saturados alquilo como grupos insaturados alquenilo y alquinilo. "Sustituyentes alquenilo" significa en cada caso grupos alquilo insaturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen al menos un enlace doble. "Sustituyentes alquinilo" significa en cada caso grupos alquilo insaturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen al menos un enlace triple.

El término **heteroalquilo** se refiere a grupos que se pueden derivar de alquilo tal como se ha definido arriba en su sentido más amplio reemplazando uno o más de los grupos $-CH_3$ en las cadenas de hidrocarburo, de manera independiente entre sí, por los grupos –OH, –SH ó $-NH_2$, uno o más de los grupos $-CH_2-$, de manera independiente entre sí, por los grupos –O–, –S– ó –NH–, uno o más de los grupos



ha sido reemplazado por el grupo



uno o más de los grupos =CH– por el grupo =N–, uno o más de los grupos $=CH_2$ por el grupo =NH o bien uno o más de los grupos ≡CH por el grupo ≡N, mientras que en

todos sólo puede estar presente en un heteroalquilo un máximo de tres heteroátomos, debe existir al menos un átomo de carbono entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y el grupo en conjunto debe tener estabilidad química.

De la definición indirecta o derivación de alquilo se desprende que heteroalquilo está constituido por los subgrupos de cadenas de hidrocarburo saturado con uno o varios heteroátomos, heteroalquenilo y heteroalquinilo, aunque se puede efectuar una subdivisión adicional en aquellos que tienen cadena lineal (sin ramificar) y los ramificados. Si se supone que un heteroalquilo está sustituido, la sustitución puede tener lugar de manera independiente entre sí, sea mono- o polisustitución, en todos los átomos de oxígeno, de azufre, de nitrógeno y/o de carbono portadores de hidrógeno. El mismo heteroalquilo puede estar enlazado a la molécula como sustituyente, tanto a través de un átomo de carbono como a través de un heteroátomo.

A modo de ejemplo, se enumeran los siguientes compuestos representativos: dimetilaminometilo; dimetilaminoetilo (1-dimetilaminoetilo; 2-dimetil-aminoetilo); dimetilaminopropilo (1-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminopropilo, 3-dimetilamino-propilo); dietilaminometilo; dietilaminoetilo (1-dietilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo); dietilaminopropilo (1-dietilaminopropilo, 2-dietilamino-propilo, 3-dietilaminopropilo); diisopropilaminoetilo (1-diisopropilaminoetilo, 2-di-isopropilaminoetilo); bis-2-metoxi-etilamino; [2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-metilo; 3-[2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-propilo; hidroximetilo; 2-hidroxi-etilo; 3-hidroxipropilo; metoxi; etoxi; propoxi; metoximetilo; 2-metoxietilo, etc.

Haloalquilo se refiere a grupos alquilo en los cuales uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de halógeno. Haloalquilo incluye tanto grupos alquilo saturados como grupos alquenilo y alquinilo insaturados, tales como, por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$,$-CHFCF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CHFCH_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CF_2CH_2CH_3$, $-CF=CF_2$, $-CCl=CH_2$, $-CBr=CH_2$, $-Cl=CH_2$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CHFCH_2CH_3$ y $-CHFCH_2CF_3$.

El término halógeno se refiere a átomos de flúor, de cloro, de bromo y/o de yodo.

Cicloalquilo significa un anillo mono o bicíclico, mientras que el sistema anular puede ser un anillo saturado o bien un anillo insaturado no aromático, que opcionalmente puede contener también enlaces dobles, por ejemplo ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, norbornilo y norbornenilo.

Cicloalquilalquilo incluye un grupo alquilo no cíclico en el cual un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono, usualmente a un átomo de C terminal, ha sido reemplazado por un grupo cicloalquilo.

Arilo se refiere a anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos con 6 – 10 átomos de carbono tales como fenilo y naftilo, por ejemplo.

Arilalquilo incluye un grupo alquilo no cíclico en el cual un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono, usualmente a un átomo de C terminal, ha sido reemplazado por un grupo arilo.

Heteroarilo significa anillos aromáticos mono- o bicíclicos, que en lugar de uno o más átomos de carbono contienen uno más heteroátomos, idénticos o diferentes, tales como, por ejemplo, átomos de nitrógeno, de azufre o de oxígeno. Los ejemplos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Son ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos los grupos indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo y benzotriazinilo, indolizinilo, oxazolopiridilo, imidazopiridilo, naftiridinilo, indolinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofurilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridilo, benzotetrahidrofurilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, dihidrobenzoisoxazinilo, benzoisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzoisotiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, cumarinilo, isocumarinilo, cromanilo, cromanonilo, piridilo-*N*-óxido, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, pirrolilo-*N*-óxido, pirimidinilo-*N*-óxido, piridazinilo-*N*-óxido, pirazinilo-*N*-óxido, quinolinilo-*N*-óxido, indolilo-*N*-óxido,

indolinilo-*N*-óxido, isoquinolilo-*N*-óxido, quinazolinilo-*N*-óxido, quinoxalinilo-*N*-óxido, ftalazinilo-*N*-óxido, imidazolilo-*N*-óxido, isoxazolilo-*N*-óxido, oxazolilo-*N*-óxido, tiazolilo--*N*-óxido, indolizinilo-*N*-óxido, indazolilo-*N*-óxido, benzotiazolilo-*N*-óxido, benzoimidazolilo-*N*-óxido, pirrolilo-*N*-óxido, oxadiazolilo-*N*-óxido, tiadiazolilo-*N*-óxido, triazolilo-*N*--óxido, tetrazolilo-*N*-óxido, benzotiopiranilo-*S*-óxido y benzotiopiranilo-*S,S*-dióxido.

Heteroarilalquilo incluye un grupo alquilo no cíclico en el cual un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono, usualmente a un átomo de C terminal, ha sido reemplazado por un grupo heteroarilo.

Heterocicloalquilo se refiere a anillos saturados o insaturados, no aromáticos monocíclicos, bicíclicos, o bicíclicos puenteados que comprenden 3 – 12 átomos de carbono, que en lugar de uno o más átomos de carbono portan heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Son ejemplos de tales grupos heterocicloalquilo los grupos tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, homotiomorfolinilo, tiomorfolinilo-*S*-óxido, tiomorfolinilo-*S,S*-dióxido, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, homotiomorfolinilo-*S,S*-dióxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, dioxaborolanilo, tetrahidrotienilo-*S*-óxido, tetrahidrotienilo-*S,S*-dióxido, homotiomorfolinilo-*S*-óxido, 2-oxa-5-azabiciclo[2,2,1]heptano, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]-octano, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]-octano, 3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano y 2,6-diaza-biciclo[3.2.2]nonano.

Heterocicloalquilalquilo se refiere a un grupo alquilo no cíclico en el cual un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono, usualmente a un átomo de C terminal, ha sido reemplazado por un grupo heterocicloalquilo.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención sin restringir su alcance.

Intermedios A:

La síntesis de 5,6-dihidro-4*H*-benzotiazol-7-onas sustituidas, utilizadas en la presente como materiales de partida, se ha descrito en anteriores solicitudes (véanse los documentos WO2006/040281, WO2007/113245, y WO2007/113246). Otros materiales de partida adicionales se pueden preparar mediante los procedimientos allí

descritos.

Procedimiento General A1: Formación de dicetonas a partir de cloruros de ácido.

Se añade la monocetona a THF seco (por ejemplo 10 mmol en 90 mL de disolvente) y se enfría la suspensión a -78 °C bajo atmósfera inerte. Se añade lentamente LiHMDS (3,4 eq.) a la mezcla de reacción de manera tal que la temperatura de reacción se mantiene por debajo de -60 °C. Una vez terminada la adición se añade lentamente una disolución del cloruro de ácido (1,2 eq.) en THF seco (aproximadamente 2 - 2,5 M). Se agita la mezcla de reacción durante una noche, dejando que se caliente hasta la temperatura ambiente. Para la elaboración, se enfría la mezcla hasta -20 °C y se desactiva la reacción con ácido clorhídrico diluido y tampón de fosfato (22 g de NaH_2PO_4, 87 g de Na_2HPO_4, 530 mL de H_2O) dando como resultado un pH final de aproximadamente 6. Se añade acetato de etilo y se separa la fase orgánica. Se extrae tres veces la fase acuosa con acetato de etilo, se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas combinadas, se filtran, y se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se trata con TBME el sólido obtenido, y se separa por filtración el disolvente. El producto se puede emplear sin más purificación.

Procedimiento General A2: Formación de dicetonas a partir de ésteres

Se disuelve la monocetona (1,0 eq.) en DMSO (disolución 1 M) y se añade lentamente NaOtBu o *terc.*-pentóxido de sodio (3,0 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de añadir lentamente el éster (1,1 eq.). Una vez terminada la adición se agita la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente, se vierte sobre hielo y se neutraliza con disolución saturada de cloruro amónico. Se separa por filtración el precipitado, se lava con agua, y se seca bajo vacío a 40 °C durante una noche. Como alternativa, una vez completada la reacción se evapora el disolvente, y el producto bruto se puede emplear para el siguiente paso sin más purificación.

Procedimiento General A3: Formación de dicetonas a partir de ésteres activos

a) Formación del éster activo

Se disuelve el ácido carboxílico (1,0 eq.) en CH_2Cl_2, se añade CDI (1,0 eq.) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina en vacío el disolvente, y el producto bruto se emplea sin más purificación.

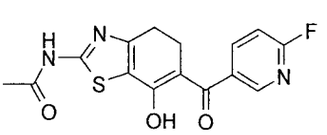
b) Formación de la dicetona

Se diluye con THF una disolución 1 M de LiHMDS (3,3 eq.) en THF, y se enfría a -10 °C, bajo atmósfera inerte, la disolución resultante. Se añade la monocetona (1,0 eq.) en pequeñas porciones de manera que la temperatura de reacción se mantiene por debajo de -10 °C. Tras agitar durante una hora más a -10 °C se añade lentamente una disolución del éster activo (2,0 eq.) en THF. Se agita la mezcla de reacción durante una noche, dejando que se caliente hasta la temperatura ambiente. Se desactiva la reacción con una disolución saturada de NH_4Cl en agua, y se extrae dos veces con CH_2Cl_2 la fase acuosa. Se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas combinadas, se filtran, y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en fase invertida.

Procedimiento General A4: Sustitución aromática nucleófila de *o*-fluoropiridinas.

Se disuelven la o-fluoropiridina y un exceso de la amina en EtOH o *i*PrOH/THF (0,1-0,2 M) y se calienta la mezcla a 100 °C en un microondas durante 30-60 minutos o, como alternativa, a temperatura ambiente sin calentar (la reacción se controla típicamente mediante LC-MS hasta que todo el material de partida ha reaccionado). Una vez completada la reacción se elimina en vacío el disolvente y, o bien se purifica el producto mediante cromatografía (fase normal con MeOH/DCM o fase invertida con ACN/H_2O), o bien se emplea sin más purificación.

A-01) *N*-[6-(6-Fluoro-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--acetamida



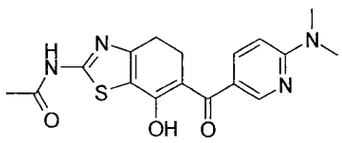
El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general A1 partiendo de 21,0 g (100 mmol) de *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida y 20,2 g (120 mmol, pureza 95 %) de cloruro de ácido 6-fluoronicotínico. Rendimiento: 27,0 g.

5

10-108096

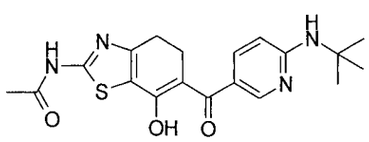
Tomo 2/2

A-02) *N*-[6-(6-Dimetilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol--2-il]-acetamida



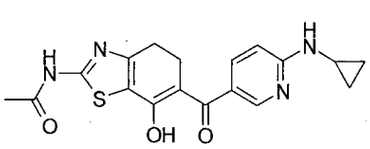
El compuesto del título se obtiene a partir de 500 mg (1,5 mmol) de **A-01** y 5,0 mL de una disolución 2 M de dimetilamina en THF (10 mmol). La reacción se lleva a cabo en EtOH de acuerdo con el procedimiento general A4. El producto se purifica mediante cromatografía en fase normal. Rendimiento 205 mg.

A-03) *N*-[6-(6-*terc.*-Butilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro--benzotiazol-2-il]-acetamida



El compuesto del título se obtiene a partir de 160 mg (0,39 mmol, pureza ~81 %) de **A-01** y 410 µL (3,90 mmol) de *terc.*-butilamina. La reacción se lleva a cabo en EtOH de acuerdo con el procedimiento general A4. El producto bruto se emplea sin más purificación. Rendimiento: 157 mg.

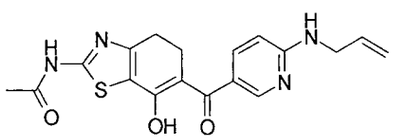
A-04) *N*-[6-(6-Ciclopropilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]-acetamida



El compuesto del título se obtiene a partir de 160 mg (0,39 mmol, pureza aproximada 81 %) de **A-01** y 270 µL (3,90 mmol) de ciclopropilamina. La reacción se lleva a cabo en EtOH de acuerdo con el procedimiento general A4. El producto bruto

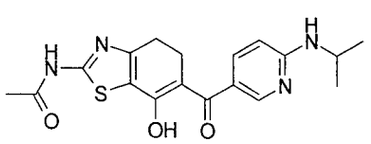
se emplea sin más purificación.
Rendimiento: 168 mg.

A-05) *N*-[6-(6-Alilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--acetamida



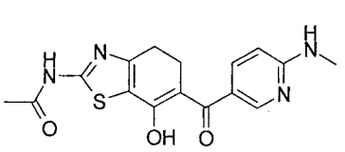
El compuesto del título se obtiene a partir de 160 mg (0,39 mmol, pureza aproximadamente 81 %) de **A-01** y 290 µL (3,87 mmol) de alilamina de acuerdo con el procedimiento general A4. La reacción se lleva a cabo en EtOH. El producto bruto se emplea sin más purificación. Rendimiento: 177 mg.

A-06) *N*-[7-Hidroxi-6-(6-isopropilamino-piridina-3-carbonil)-4,5-dihidro--benzotiazol-2-il]-acetamida



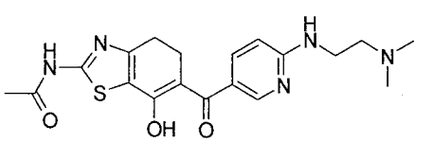
El compuesto del título se obtiene a partir de 160 mg (0,39 mmol, pureza aproximadamente 81 %) de **A-01** y 335 µL (3,89 mmol) de isopropilamina. La reacción se lleva a cabo en EtOH de acuerdo con el procedimiento general A4. El producto bruto se emplea sin más purificación.
Rendimiento: 179 mg.

A-07) *N*-[7-Hidroxi-6-(6-metilamino-piridina-3-carbonil)-4,5-dihidro-benzotiazol-2--il]-acetamida



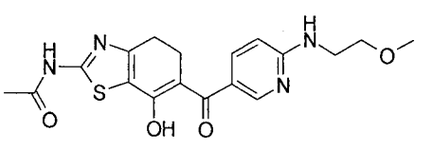
El compuesto del título se obtiene a partir de 27,0 g (72,90 mmol, pureza aproximadamente 90 %) de **A-01** y 27 mL (319,7 mmol) de una disolución de metilamina en agua. La reacción se lleva a cabo en una mezcla 1:1 de THF e *i*PrOH de acuerdo con el procedimiento general A4. Para la elaboración se elimina bajo presión reducida una gran parte del disolvente, se separa por filtración el precipitado formado, y se lava con una pequeña cantidad de *i*PrOH y también de agua. Rendimiento: 17,8 g.

A-08) *N*-{6-[6-(2-Dimetilamino-etilamino)-piridina-3-carbonil]-7-hidroxi-4,5-dihidro--benzotiazol-2-il}-acetamida (A-08)



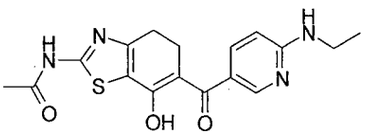
El compuesto del título se obtiene a partir de 1,0 g (3,00 mmol) de **A-01** y 1,56 mL (14,1 mmol) de *N,N*-dimetiletilendiamina. La reacción se lleva a cabo en una mezcla 1:1 de THF e *i*PrOH de acuerdo con el procedimiento general A4. Para la elaboración se elimina el disolvente bajo presión reducida, se toma el residuo con agua, se extrae con CH_2Cl_2, se seca sobre $MgSO_4$ la fase orgánica, se filtra, y se elimina en vacío el disolvente. Rendimiento: 1,49 g.

A-09) *N*-{7-Hidroxi-6-[6-(2-metoxi-etilamino)-piridina-3-carbonil]-4,5-dihidro--benzotiazol-2-il}-acetamida



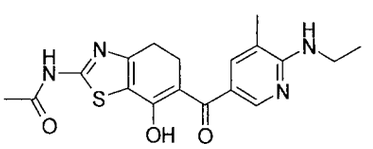
El compuesto del título se obtiene a partir de 1,0 g (3,0 mmol) de **A-01** y 1,22 mL (14,1 mmol) 2-metoxietilamina. La reacción se lleva a cabo en una mezcla 1:1 de THF e *i*PrOH de acuerdo con el procedimiento general A4. Para la elaboración se elimina el disolvente bajo presión reducida, y se trata el residuo con agua. Se separa por filtración el precipitado, se lava dos veces con agua, y se seca.
Rendimiento: 1,03 g.

A-10) *N*-[6-(6-Etilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--acetamida



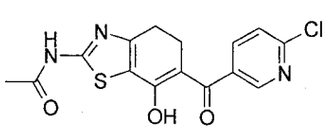
El compuesto del título se obtiene a partir de 25,0 g (67,50 mmol, pureza aproximadamente 90 %) de **A-01** y 25 mL (314 mmol) de una disolución de etilamina en agua. La reacción se lleva a cabo en una mezcla 1:1 de THF e *i*PrOH de acuerdo con el procedimiento general A4. Para la elaboración se elimina bajo presión reducida una gran parte del disolvente, se añade agua, y se separa por filtración el precipitado formado. El producto se lava dos veces con *i*PrOH y con agua.
Rendimiento: 20,2 g.

A-11) *N*-[6-(6-Etilamino-5-metil-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro--benzotiazol-2-il]-acetamida



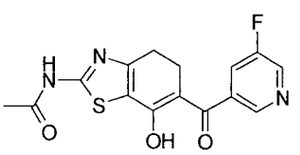
El compuesto del título se obtiene a partir de 3,46 g (9,96 mmol) de *N*-[6-(6-fluoro-5-metil-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]-acetamida (preparada de manera análoga a A-01) y 3,46 mL (43,5 mmol) de una disolución de etilamina en agua. La reacción se lleva a cabo en una mezcla 1:1 de THF e *i*PrOH de acuerdo con el procedimiento general A4. El producto bruto se emplea sin más purificación. Rendimiento: 2,1 g.

A-12) *N*-[6-(6-Cloro-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--acetamida



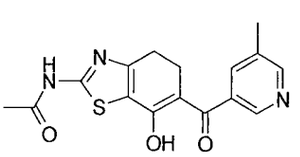
El compuesto del título se obtiene haciendo reaccionar 3,34 g (15,9 mmol) de *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida y 6,60 g (31,8 mmol) de (6-cloro-piridin-3-il)-imidazol-1-il-metanona de acuerdo con el procedimiento general A3. El producto se purifica mediante RP-HPLC (gradiente 5-70 % de ACN, 25 minutos, 60 mL/minuto). Rendimiento: 570 mg.

A-13) *N*-[6-(5-Fluoro-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--acetamida



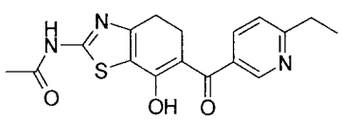
El compuesto del título se obtiene haciendo reaccionar 500 mg (2,38 mmol) de *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida y 909 mg (4,76 mmol) de (5-fluoro-piridin-3-il)-imidazol-1-il-metanona de acuerdo con el procedimiento general A3. La reacción se desactiva con HCl 4 N en dioxano antes de la adición de tampón de fosfato (pH 6 - 7). El producto bruto obtenido después de la extracción se emplea sin más purificación. Rendimiento: 800 mg.

A-14) *N*-[7-Hidroxi-6-(5-metil-piridina-3-carbonil)-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--acetamida



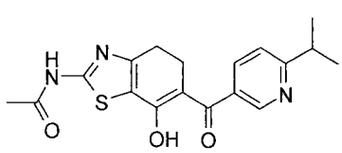
El compuesto del título se obtiene haciendo reaccionar 786 mg (3,74 mmol) de *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida y 1,40 g (7,48 mmol) de la (5-metil-piridin-3-il)-imidazol-1-il-metanona de acuerdo con el procedimiento general A3 (-60 °C). La reacción se desactiva con HCl en éter (pH 3) antes de añadir CH_2Cl_2 y tampón de fosfato (28,1 g de NaH_2PO_4 x 2 H_2O, 106,8 g de $NaHPO_4$ x 2 H_2O, 500 mL de H_2O). El producto se purifica mediante RP-HPLC (gradiente 5-80 % de ACN, 40 minutos). Rendimiento: 439 mg.

A-15) *N*-[6-(6-Etil-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--acetamida



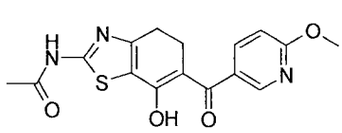
El compuesto del título se obtiene haciendo reaccionar 21,0 g (210 mmol) de *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida y 19,0 g (115 mmol) de éster etílico de ácido 6-etil-nicotínico de acuerdo con el procedimiento general A2. Rendimiento: 26,4 g.

A-16) *N*-[7-Hidroxi-6-(6-isopropil-piridina-3-carbonil)-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--acetamida



El compuesto del título se obtiene haciendo reaccionar 1,67 g (7,92 mmol) de *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida y 2,13 g (11,9 mmol) de éster etílico de ácido 6-isopropil-nicotínico de acuerdo con el procedimiento general A2. Rendimiento: 3,82 g.

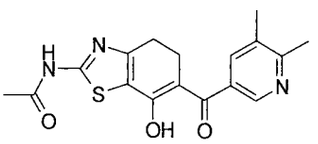
A-17) *N*-[7-Hidroxi-6-(6-metoxi-piridina-3-carbonil)-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--acetamida



El compuesto del título se obtiene haciendo reaccionar 3,36 g (16,0 mmol) de *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida y 6,50 g (32,0 mmol) de (6-metoxi-piridin-3-il)-imidazol-1-il-metanona de acuerdo con el procedimiento general A3. La reacción se desactiva con disolución saturada de NH_4Cl antes de la extracción.

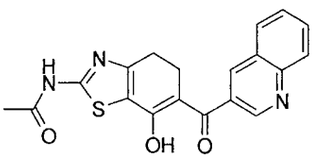
El producto se purifica mediante cromatografía RP (gradiente: 5-70 % de ACN, 25 minutos, 60 mL/minuto).
Rendimiento: 860 mg.

A-18) *N*-[6-(5,6-Dimetil-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--acetamida



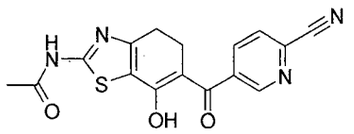
El compuesto del título se obtiene haciendo reaccionar 5,00 g (23,8 mmol) de *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida y 4,71 g (28,5 mmol) de éster metílico de ácido 5,6-dimetilnicotínico de acuerdo con el procedimiento general A2. El producto se purifica mediante HPLC en fase normal (gradiente DCM/MeOH 99:1 – – 80:20, 20 minutos, 60 mL/minuto). Rendimiento: 917 mg.

A-19) *N*-[7-Hidroxi-6-(quinolina-3-carbonil)-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]-acetamida



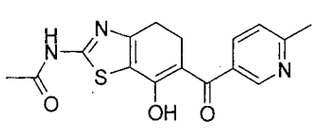
El compuesto del título se obtiene haciendo reaccionar 1,67 g (7,95 mmol) de *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida y 2,66 g (23,9 mmol) de imidazol-1-il-quinolin-3-il-metanona de acuerdo con el procedimiento general A3. Durante la reacción se forma un precipitado, que se separa por filtración sin desactivación, se lava con THF, y se disuelve en una mezcla de disolución saturada de $NaHCO_3$ y CH_2Cl_2. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2, se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas combinadas, se filtra, y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El sólido restante se trata con dietiléter, se separa por filtración y se seca. Rendimiento: 1,12 g.

A-20) *N*-[6-(6-Ciano-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--acetamida



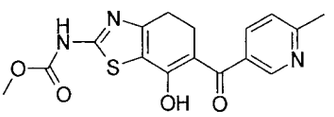
El compuesto del título se obtiene haciendo reaccionar 1,91 g (9,08 mmol) de *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida y 2,70 g (13,6 mmol) de (6-ciano-piridin-3-il)-imidazol-1-il-metanona de acuerdo con el procedimiento general A3. La reacción se desactiva añadiendo disolución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2, se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas combinadas, se filtra, y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El producto se purifica mediante RP-HPLC (gradiente 5-80 % de ACN, 30 minutos, 60 mL/minuto). Rendimiento: 149 mg.

A-23) *N*-[7-Hidroxi-6-(6-metil-piridina-3-carbonil)-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--acetamida



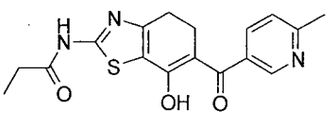
El compuesto del título se obtiene haciendo reaccionar 3,82 g (18,2 mmol) de *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida y 6,80 g (36,3 mmol) de (6-metil-pirid-3-il)-imidazol-1-il-metanona de acuerdo con el procedimiento general A3. La reacción se desactiva añadiendo disolución saturada de NH_4Cl. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2, se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas combinadas, se filtran, y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El producto se purifica mediante RP-HPLC (gradiente 5-70 % de ACN, 25 minutos, 60 mL/minuto). Rendimiento: 4,68 g.

A-24) Ester metílico de ácido [7-hidroxi-6-(6-metil-piridina-3-carbonil)-4,5-dihidro--benzotiazol-2-il]-carbámico



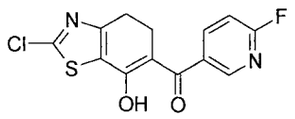
El compuesto del título se obtiene haciendo reaccionar 12,7 g (56,3 mmol) de éster metílico de ácido (7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-carbámico y 13,7 g (73,2 mmol) de (6-metil-pirid-3-il)-imidazol-1-il-metanona de acuerdo con el procedimiento general A3. El producto precipita durante la reacción, se separa por filtración, y se distribuye entre disolución saturada de $NaHCO_3$ y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El producto bruto se trata con dietiléter, se filtra y se seca.
Rendimiento: 13,3 g.

A-25) *N*-[7-Hidroxi-6-(6-metil-piridina-3-carbonil)-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--propionamida



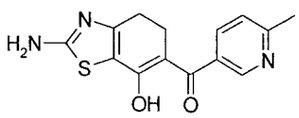
El compuesto del título se obtiene haciendo reaccionar 4,10 g (18,3 mmol) de *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-propionamida y 6,79 g (36,0 mmol) de (6-metil-pirid-3-il)-imidazol-1-il-metanona de acuerdo con el procedimiento general A3. Cuando se completa la adición se ha formado una goma oscura y pegajosa. Se elimina el THF por decantación y se disuelve la goma en una disolución saturada de $NaHCO_3$ en agua. Se extrae con CH_2Cl_2 la mezcla, se lavan con agua y salmuera las fases orgánicas, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran en vacío. El residuo se tritura con dietiléter y ACN. Rendimiento: 1,50 g.

A-26) (2-Cloro-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-6-il)-(6-fluoro-piridin-3-il)--metanona



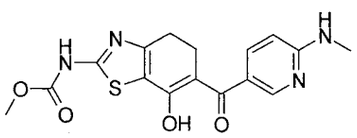
El compuesto del título se obtiene a partir de 2,10 g (11,2 mmol) de 2-cloro-5,6--dihidro-4*H*-benzotiazol-7-ona y 1,83 g (11,4 mmol) de cloruro de ácido 6-fluoronicotínico de acuerdo con el procedimiento general A1. Se toma el producto bruto en DMSO, y se añaden agua y ACN. Se forma un precipitado, que se separa por filtración y se lava con agua. Rendimiento: 1,20 g.

A-27) (2-Amino-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-6-il)-(6-metil-piridin-3-il)--metanona



A una disolución de 2,50 g de **A-23** en 20 mL de dioxano se añaden 15 mL de disolución 4 M de HCl en dioxano. La mezcla se agita durante 2,5 horas a 80°C. Se elimina el disolvente bajo presión reducida, y el producto bruto se emplea sin más purificación.

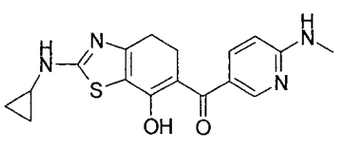
A-28) Ester metílico de ácido [7-hidroxi-6-(6-metilamino-piridina-3-carbonil)-4,5--dihidro-benzotiazol-2-il]-carbámico



El compuesto del título se obtiene a partir de 2,70 g (7,73 mmol) de éster metílico de ácido [7-hidroxi-6-(6-fluoro-piridina-3-carbonil)-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]-

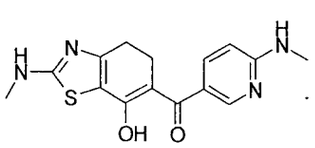
-carbámico (que se ha preparado de manera análoga a A-01) y 2,7 mL (32,0 mmol) de una disolución de metilamina en agua. La reacción se lleva a cabo en una mezcla 1:1 de THF e *i*PrOH de acuerdo con el procedimiento general A4. Para la elaboración se elimina el disolvente bajo presión reducida, se filtra el precipitado, y se lava con *i*PrOH. Rendimiento: 2,31 g.

A-29) (2-Ciclopropilamino-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-6-il)-(6-metilamino--piridin-3-il)-metanona



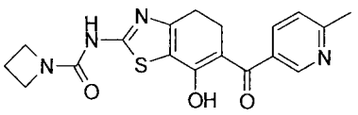
Se enfría a 0 °C una disolución de 200 mg (0,64 mmol) de **A-26** en THF. Se añade una disolución de metilamina en THF (1,6 mL, 2 M) y se agita la mezcla a 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añaden 50 µL (0,72 mmol) de ciclopropilamina y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se elimina el disolvente bajo presión reducida. El producto bruto se emplea para el siguiente paso sin más purificación.

A-30) (7-Hidroxi-2-metilamino-4,5-dihidro-benzotiazol-6-il)-(6-metilamino-piridin--3-il)-metanona



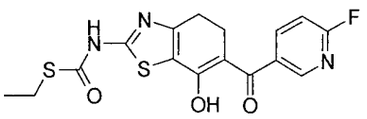
El compuesto del título se obtiene a partir de 100 mg (0,32 mmol) de **A-26**, 160 µL de una disolución 2 M de metilamina en THF y 800 µL (1,60 mmol) de una disolución 2 M de etilamina en THF tal como se ha bosquejado para A-29. El producto se purifica mediante RP-HPLC. Rendimiento: 33 mg.

A-31) [7-Hidroxi-6-(6-metil-piridina-3-carbonil)-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]-amida de ácido azetidina-1-carboxílico



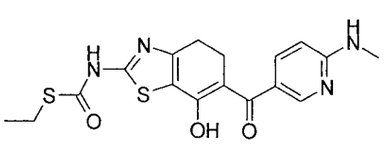
A una suspensión de 2,0 g (5,33 mmol) de *S*-éster etílico de ácido (7-oxo--4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-tiocarbámico (que se ha preparado de manera análoga a A-32) en 20 mL de *i*PrOH se añade DIPEA (2,74 mL, 16,0 mmol) y azetidina (540 µL, 8,0 mmol). Se calienta la mezcla en un microondas a 90 °C durante 30 minutos y a 110 °C durante 30 minutos. Después de eliminar en vacío el disolvente, el producto se purifica mediante RP-HPLC. Rendimiento: 831 mg.

A-32) Ester *S*-etílico de ácido [6-(6-fluoro-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5--dihidro-benzotiazol-2-il]-tiocarbámico



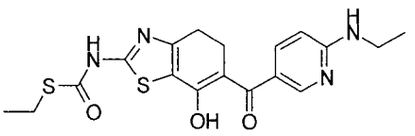
El compuesto del título obtiene a partir de 12,0 g (46,8 mmol) de *S*-éster etílico de ácido (7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-tiocarbámico y 8,22 g (51,1 mmol) de cloruro de ácido 6-fluoronicotínico de acuerdo con el procedimiento general A1. La reacción se desactiva con 25 mL de ácido clorhídrico 2 M y 100 mL de tampón de fosfato (pH 6). El producto bruto obtenido después de la extracción se trata con TBME. Rendimiento: 18,5 g.

A-33) Ester *S*-etílico de ácido [7-hidroxi-6-(6-metilamino-piridina-3-carbonil)-4,5--dihidro-benzotiazol-2-il]-tiocarbámico



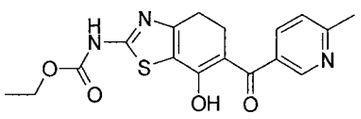
El compuesto del título se obtiene a partir de 1,50 g (3,95 mmol) de **A-32** y 1,50 mL (19,8 mmol) de una disolución de metilamina en agua de acuerdo con el procedimiento general A4. La reacción se lleva a cabo en THF/*i*PrOH a temperatura ambiente. Después de eliminar en vacío el disolvente, el sólido que queda se trata con TBME. Rendimiento 1,47 g.

A-34) Ester *S*-etílico de ácido [7-hidroxi-6-(6-etilamino-piridina-3-carbonil)-4,5--dihidro-benzotiazol-2-il]-tiocarbámico



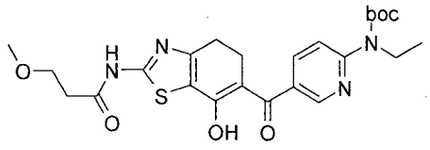
El compuesto del título se obtiene a partir de 18,5 g (48,8 mmol) de **A-32** y 20,0 mL (247 mmol) de una disolución de etilamina en agua de acuerdo con el procedimiento general A4. La reacción se lleva a cabo en THF/*i*PrOH a temperatura ambiente. Rendimiento: 19,8 g.

A-35) Ester etílico de ácido [7-hidroxi-6-(6-metil-piridina-3-carbonil)-4,5-dihidro--benzotiazol-2-il]-carbámico

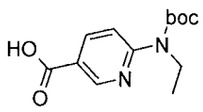


A una mezcla de LiHMDS (1 M en THF, 48 mL) en 75 mL de THF seco se añaden, bajo atmósfera de argón, en pequeñas porciones, y a -15 °C, 3,90 g (16,2 mmol) de éster etílico de ácido (7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-carbámico. Se agita la mezcla durante 0,5 horas y después se añade gota a gota una disolución, preparada con anterioridad, de imidazol-1-il-(6-metil-piridin-3-il)-metanona. Cuando se completa la adición se ha formado una goma oscura y pegajosa. Se elimina el THF por decantación y se disuelve la goma en una disolución saturada de $NaHCO_3$ en agua. Se extrae con CH_2Cl_2 la mezcla, se lavan con agua y salmuera las fases orgánicas, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran en vacío. Se tritura con ACN el residuo, y se seca a vacío a 40 °C. Rendimiento: 4,45 g.

A-36) Ester *terc.*-butílico de ácido etil-{5-[7-hidroxi-2-(3-metoxi-propionilamino)--4,5-dihidro-benzotiazol-6-carbonil]-piridin-2-il}-carbámico



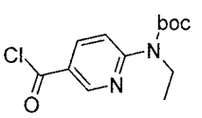
A-36a) Acido 6-(*terc.*-butoxicarbonil-etil-amino)-nicotínico



Se mezcla éster metílico de ácido 6-cloro-nicotínico (60 g, 0,35 mol) con 500 mL de disolución 2 M de etil-amina en THF, y se agota a 100 °C en un tubo herméticamente cerrado durante 16 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se eliminan los disolventes bajo presión reducida. Se vierte el residuo sobre hielo, y se agita durante 15 minutos. Se separa por filtración el precipitado, se lava con agua, y se seca a vacío. El éster metílico de ácido 6-etilamino-nicotínico seco (30 g, 0,17 mol) se disuelve en 150 mL de DCM y se añaden sucesivamente, a 0 °C, trietilamina (29 mL, 0,20 mol), DMAP (4,0 g, 33 mmol) y BOC-anhídrido (100 mL, 0,42 mol). Se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. Se añaden a la mezcla de reacción 100 mL de ácido cítrico al 10% en agua, y se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se separa la fase orgánica, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra bajo presión reducida. Rendimiento: 60 g.

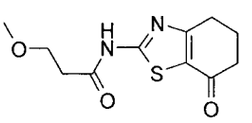
Se toma el éster metílico de ácido 6-(*terc.*-butoxicarbonil-etil-amino)-nicotínico bruto en 100 mL de dioxano, se añade una disolución de hidróxido de litio monohidrato (13,5 g, 0,32 mol) en 100 mL de agua, y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se elimina el dioxano de la mezcla de reacción bajo presión reducida, se añade agua, y se acidifica la mezcla de reacción hasta pH 6 con una disolución de ácido cítrico al 10 % en agua. Se separa por filtración el precipitado formado, y se seca a vacío. Rendimiento: 36 g. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 13,2 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,0 (q, 2H), 1,5 (s, 9H), 1,2 (t, 3H).

A-36b) Ester *terc.*-butílico de ácido (5-clorocarbonil-piridin-2-il)-etil-carbámico



Se toma A-36a (6,40 g, 24,0 mmol) en 150 mL de DCE, se añade 1-cloro-*N,N*-2-trimetilpropenil-amina (6,42 mL, 48,1 mmol), y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el producto bruto se emplea en el paso siguiente sin purificación.

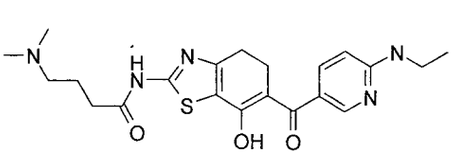
A-36c) 3-Metoxi-*N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-propionamida



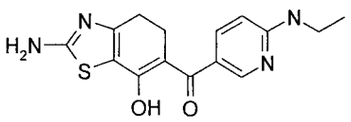
A una mezcla de 2-amino-5,6-dihidro-4*H*-benzotiazol-7-ona (3,0 g, 18 mmol) y DBU (5,3 mL, 36 mmol) en 100 mL de acetonitrilo se añade una disolución de 1-imidazol-1-il-3-metoxi-propan-1-ona (6,9 g, 45 mmol) en acetonitrilo. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se concentra bajo presión reducida. Se vierte en agua el residuo, se acidifica hasta pH 5 con HCl acuoso 6 M, y se extrae el producto con acetato de etilo. Se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas combinadas, y se concentran bajo presión reducida. Rendimiento: 3,8 g. El producto bruto se usa sin purificación en el siguiente paso.

Se sintetiza **A-36** de acuerdo con el procedimiento general A1 partiendo de 3,8 g (15 mmol) de A36c y 6,8 g (24 mmol) de A-36b. Rendimiento: 1,23 g.

A-37) 4-Dimetilamino-*N*-[6-(6-etilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro--benzotiazol-2-il]-butiramida



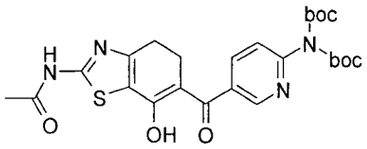
A-37a) (2-Amino-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-6-il)-(6-etilamino-piridin-3-il)--metanona



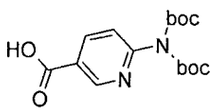
A una mezcla de 4,0 g (11 mmol) de **A-10** en 12 mL de dioxano se añaden 8,8 mL de HCl concentrado, y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 95 °C. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, el residuo se tritura con metanol, y se seca en a vacío a 40 °C. Rendimiento: 3,7 g.

A una mezcla de 3,7 g (11 mmol) de A-37a en 45 mL de acetonitrilo se añaden 3,5 mL (23 mmol) de DBU, y la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después se añade una disolución de 5,3 g (29 mmol) de 4-dimetilamino-1-imidazol-1-il-butan-1-ona en acetonitrilo, y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a 100 °C y durante una noche a 60 °C. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida y el producto se purifica mediante HPLC (C-18, 2-70 % de acetonitrilo en agua). Rendimiento: 2,9 g.

A-38) Ester *terc.*-butílico de ácido *N-terc.*-butoxicarbonil-[5-(2-acetilamino-7--hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-6-carbonil)-piridin-2-il]-carbámico



A-38a) Acido 6-[*N,N*-di-(*terc.*-butoxicarbonil)-amino]-nicotínico

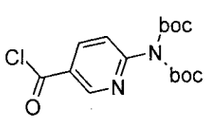


Se toman éster metílico de ácido 6-amino-nicotínico (13,7 g, 90,0 mmol), trietilamina (12,5 mL, 90,0 mmol) y DMAP (3,30 g, 27,0 mmol) en 200 mL de DCM, y

se añade gota a gota una disolución de dicarbonato de di-*terc.*-butilo (41,3 g, 189 mmol) en 40 mL de DCM. La mezcla de reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente. Se añade una disolución acuosa de $KHSO_4$ al 5 %, y se extrae la mezcla de reacción con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa semisaturada de de $KHCO_3$, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran bajo presión reducida. Rendimiento: 34,9 g.

De este residuo se toman 17,3 g en una mezcla de 150 mL de MeOH y 300 mL de agua, se añade hidróxido de litio (2,33 g, 97,3 mmol), y se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se acidifica la mezcla de reacción hasta pH 4 con ácido acético, y se separa por filtración el precipitado formado, se lava con agua, y se seca a vacío. Rendimiento: 11,8 g. ^{1}H NMR (DMSO-*d*6): δ 9,0 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 1,4 (s, 18H).

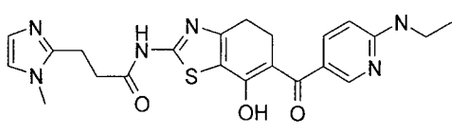
A-38b) Ester *terc.*-butílico de ácido *N-terc.*-butoxicarbonil-(5-clorocarbonil-piridin-2-il)--carbámico



Se seca **A-38a** (5,00 g, 14,8 mmol) mediante destilación azeotrópica con tolueno, y después se toma en 20 mL de THF seco y se enfría hasta 0 °C. Se añade gota a gota 1-cloro-*N,N*-2-trimetilpropenil-amina (3,95 g, 30,0 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, y el producto bruto se emplea en el paso siguiente sin purificación.

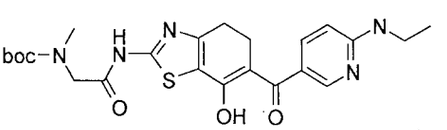
Se sintetiza **A-38** de acuerdo con el procedimiento general A1 partiendo de 8,0 g (38 mmol) de *N*-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-acetamida y 21,7 g (61 mmol) de A-38b. Rendimiento: 10,9 g.

A-39) *N*-[6-(6-Etilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-propionamida



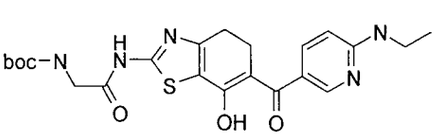
El ejemplo **A-39** se prepara de manera análoga al ejemplo **A-37** partiendo de 0,30 g (0,95 mmol) de A-37a, 0,21 mL (1,4 mmol) de DBU y 0,48 g (2,4 mmol) de 1-imidazol-1-il-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-propan-1-ona. Rendimiento: 66 mg.

A-40) Ester *terc.*-butílico de ácido {[6-(6-etilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi--4,5-dihidro-benzotiazol-2-ilcarbamoil]-metil}-metil-carbámico



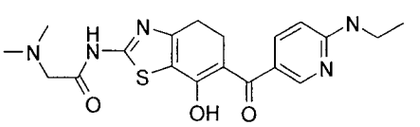
El ejemplo **A-40** se prepara de manera análoga al ejemplo **A-37** partiendo de 0,30 g (0,95 mmol) de A-37a, 0,21 mL (1,4 mmol) de DBU y 0,57 g (2,4 mmol) de éster *terc.*-butílico de ácido (2-imidazol-1-il-2-oxo-etil)-metil-carbámico. Rendimiento: 0,16 g.

A-41) Ester *terc.*-butílico de ácido {[6-(6-etilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi--4,5-dihidro-benzotiazol-2-ilcarbamoil]-metil}-metil-carbámico



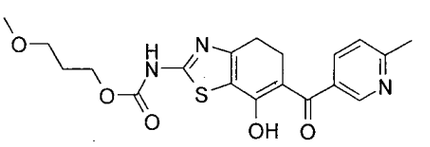
El ejemplo **A-41** se prepara de manera análoga al ejemplo **A-37** partiendo de 0,30 g (0,95 mmol) de A-37a, 0,21 mL (1,4 mmol) de DBU y 0,53 g (2,4 mmol) de éster *terc.*-butílico de ácido (2-imidazol-1-il-2-oxo-etil)-carbámico. Rendimiento: 0,19 g.

A-42) 2-Dimetilamino-*N*-[6-(6-etilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro--benzotiazol-2-il]-acetamida



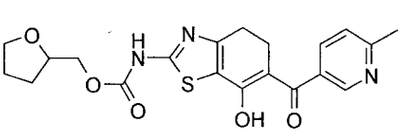
El ejemplo **A-42** se prepara de manera análoga al ejemplo **A-37** partiendo de 0,30 g (0,95 mmol) de A-37a, 0,21 mL (1,4 mmol) de DBU y 0,36 g (2,4 mmol) de 2-dimetilamino-1-imidazol-1-il-etanona. Rendimiento: 0,20 g.

A-43) Ester 3-metoxi-propílico de ácido [7-hidroxi-6-(6-metil-piridina-3-carbonil)--4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]-carbámico



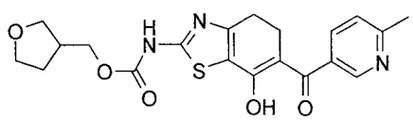
Se agita a 100 °C durante 8 horas una mezcla de 0,30 g (1,0 mmol) de **A-27**, 0,42 g (2,6 mmol) de CDI y 0,31 mL (2,1 mmol) de DBU. Después se añaden 0,50 mL (5,2 mmol) de 3-metoxi-1-propanol, y se agita la mezcla de reacción a 100 °C durante una noche. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida y el producto se purifica mediante HPLC (C-18, 5-80 % de acetonitrilo en agua). Rendimiento: 87 mg.

A-44) Ester tetrahidro-furan-2-ilmetílico de ácido [7-hidroxi-6-(6-metil-piridina-3--carbonil)-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]-carbámico



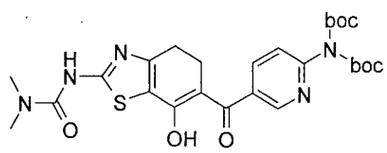
El ejemplo **A-44** se prepara de manera análoga al ejemplo **A-43** partiendo de 0,30 g (1,0 mmol) de **A-27**, 0,42 g (2,6 mmol) de CDI, 0,31 mL (2,1 mmol) de DBU y 0,50 mL (5,2 mmol) de alcohol tetrahidrofurfurílico. Rendimiento: 0,14 g.

A-45) Ester tetrahidro-furan-3-ilmetílico de ácido [7-hidroxi-6-(6-metil-piridina-3--carbonil)-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]-carbámico

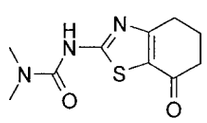


El ejemplo **A-45** se prepara de manera análoga al ejemplo **A-43** partiendo de 0,30 g (1,0 mmol) de **A-27**, 0,42 g (2,6 mmol) de CDI, 0,31 mL (2,1 mmol) de DBU y 0,50 mL (5,2 mmol) de (tetrahidrofuran-3-il)-metanol. Rendimiento: 83 mg.

A-46) Ester *terc.*-butílico de ácido *N-terc.*-butoxicarbonil-{5-[2-(3,3-dimetil--ureido)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-6-carbonil]-piridin-2-il}-carbámico



A-46a) 1,1-Dimetil-3-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-urea

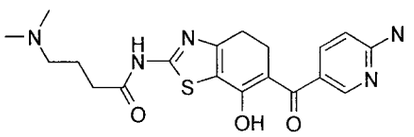


Se agita durante 5 horas a 100 °C una mezcla de 2-amino-5,6-dihidro-4*H*--benzotiazol-7-ona (10 g, 59 mmol), DBU (18 mL, 0,12 mol) y CDI (24 g, 0,15 mol) en 400 mL de acetonitrilo. Después se añade dimetilamina (150 mL, 2M en THF), y se agita la mezcla de reacción durante una noche a 100 °C. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida y se vierte en agua el residuo. Se acidifica la mezcla hasta pH 5 con HCl 6 M en agua y se extrae con acetato de etilo. Se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas combinadas, y se concentran bajo presión reducida. El residuo se tritura con dietiléter.

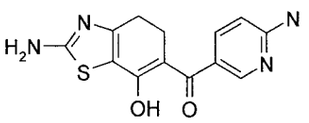
Rendimiento: 9,1 g.

El Ejemplo **A-46 s**e sintetiza de acuerdo con el procedimiento general A1 partiendo de 0,20 g (2,5 g, 10 mmol) de A46a y 6,0 g (17 mmol) de A-38b. Rendimiento: 2,5 g.

A-47) *N*-[6-(6-Amino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]-4--dimetilamino-butiramida



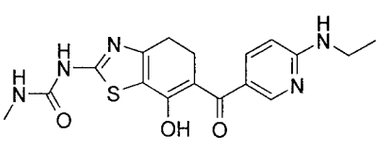
A-47a) (2-Amino-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-6-il)-(6-amino-piridin-3-il)-metanona



Se prepara A-47a de manera análoga al ejemplo A-37a partiendo de 4,0 g (7,6 mmol) de **A-38**. Rendimiento: 2,7 g.

El ejemplo **A-47** se prepara de manera análoga al ejemplo **A-37** partiendo de 2,0 g (6,9 mmol) de A-47a, 2,1 mL (14 mmol) de DBU y 3,1 g (17 mmol) de 4-dimetilamino-1-imidazol-1-il-butan-1-ona. Rendimiento: 1,9 g.

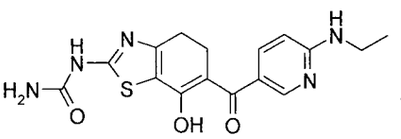
A-48) 1-[6-(6-Etilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--3-metil-urea



Se calienta a 100 °C durante 20 minutos una disolución de 5,00 g (12,4 mmol) de **A-34** en 30 mL de una disolución 2 M de metilamina en metanol. Se elimina el disolvente bajo presión reducida y el producto de reacción bruto se emplea sin más

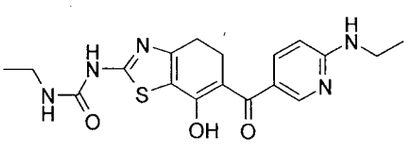
purificación en el paso siguiente.

A-49) 1-[6-(6-Etilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--urea



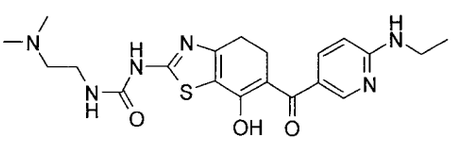
Se calienta a 100 °C durante 30 minutos una disolución de 0,90 g (2,2 mmol) de **A-34** en 5,5 mL de una disolución 2 M de amoníaco en metanol. Se elimina el disolvente bajo presión reducida y el producto de reacción bruto se emplea sin más purificación en el paso siguiente.

A-50) 1-[6-(6-Etilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--3-etil-urea



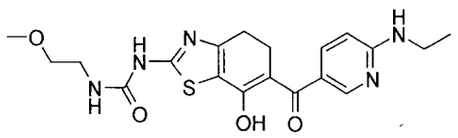
Se calienta a 120 °C durante 20 minutos una disolución de 450 mg (1,1 mmol) de **A-34** en 2,8 mL de una disolución 2 M de etilamina en THF. Se elimina el disolvente bajo presión reducida y el producto de reacción bruto se emplea sin más purificación en el paso siguiente.

A-51) 1-(2-Dimetilamino-etil)-3-[6-(6-etilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5--dihidro-benzotiazol-2-il]-urea



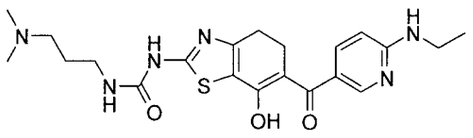
Se calienta a 120 °C durante 20 minutos una disolución de 400 mg (0,99 mmol) de **A-34** y 545 µL (4,94 mmol) de *N,N*-dimetil-etilen-diamina en 2 mL de THF. Se elimina el disolvente bajo presión reducida, y el producto de reacción bruto se emplea sin más purificación en el paso siguiente.

A-52) 1-[6-(6-Etilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--3-(2-metoxi-etil)-urea



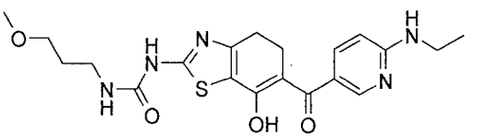
Se calienta a 120 °C durante 20 minutos una disolución de 300 mg (0,74 mmol) de **A-34** y 322 µl (3,71 mmol) de 2-metoxi-etilamina en 3 mL de THF. Se elimina el disolvente bajo presión reducida y el producto de reacción bruto se emplea sin más purificación en el paso siguiente.

A-53) 1-(3-Dimetilamino-propil)-3-[6-(6-etilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi--4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]-urea



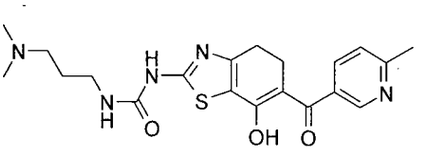
Se calienta a 120 °C durante 20 minutos una disolución de 300 mg (0,74 mmol) de **A-34** y 467 µL (3,71 mmol) de *N,N*-dimetil-1,3-propenodiamina en 3 mL de THF. Se elimina el disolvente bajo presión reducida, y el producto de reacción bruto se emplea sin más purificación en el paso siguiente.

A-54) 1-[6-(6-Etilamino-piridina-3-carbonil)-7-hidroxi-4,5-dihidro-benzotiazol-2-il]--3-(3-metoxi-propil)-urea



Se calienta a 120 °C durante 20 minutos una disolución de 300 mg (0,74 mmol) de **A-34** y 378 µl (3,71 mmol) de 3-metoxi-propilamina en 3 mL de THF. Se elimina el disolvente bajo presión reducida y el producto de reacción bruto se emplea sin más purificación en el paso siguiente.

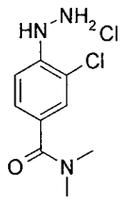
A-55) 1-(3-Dimetilamino-propil)-3-[7-hidroxi-6-(6-metil-piridina-3-carbonil)-4,5--dihidro-benzotiazol-2-il]-urea



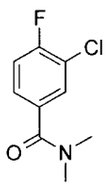
A una suspensión de 2,0 g (6,96 mmol) de **A-27** y 2,26 g (13,9 mmol) de CDI en 7 mL de acetonitrilo se añaden 1,0 mL (6,52 mmol) de DBU. Se calienta la mezcla de reacción durante 10 minutos a 90 °C en un microondas. Se añaden 1,56 g (15,3 mmol) de *N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, y se calienta la mezcla de reacción durante 10 minutos a 120 °C en un microondas. Se añaden DCM y agua, y la mezcla se ajusta a pH 1 con disolución concentrada de HCl. Después de separar las fases se lava la fase acuosa cinco veces con DCM. Se evapora la fase acuosa y el residuo se toma en DMSO. La purificación se lleva a cabo mediante HPLC en fase inversa preparativa. Tras eliminar el disolvente se obtienen 350 mg (0,84 mmol) del compuesto deseado.

Intermedios B (Hidrazinas)

B-01) Hidrocloruro de 3-cloro-4-hidrazino-*N,N*-dimetil-benzamida



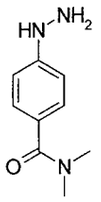
B-01a) 3-Cloro-4-fluoro-*N,N*-dimetil-benzamida



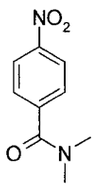
A una mezcla de ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico (20,0 g, 115 mmol) en 100 mL de THF se añade carbonildiimidazol (20,0 g, 126 mmol), y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después se añade dimetilamina (1 M en THF, 171 mL) y se agita la mezcla de reacción durante otra hora. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se redisuelve en DCM, se lava con carbonato sódico acuoso saturado y con salmuera, y se concentra a vacío. Rendimiento: 20,0 g.

Se añade hidrato de hidrazina (150 mL, 4,96 mol) a una mezcla de **B-01a** (20,0 g, 99,3 mmol) en 100 mL de dioxano, y la mezcla de reacción se agita a la temperatura de reflujo durante 16 horas. Se concentra a vacío la mezcla de reacción, se añade DCM y la mezcla de reacción se lava con agua y con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. El residuo se disuelve en dioxano, se enfría hasta 0 °C y se añade ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 25 mL). Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora y después se concentra a vacío. El residuo se tritura con dietiléter. Rendimiento: 21 g.

B-02) 4-Hidrazino-*N,N*-dimetil-benzamida

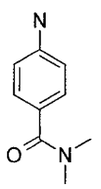


B-02a) 4-Nitro-*N,N*-dimetil-benzamida



A una mezcla de cloruro de 4-nitrobenzoílo (7,20 g, 38,8 mmol) e hidrocloruro de dimetilamina (3,20 g, 39,2 mmol) en 100 mL de DCM se añade trietilamina (14,0 mL, 99,6 mmol) a 0 °C. Se retira el baño de refrigeración y se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después se añaden 300 mL de DCM y se lava la mezcla de reacción con cloruro amónico acuoso semisaturado, con agua, con hidrogenocarbonato sódico acuoso semisaturado y con NaOH acuoso 0,1 M. Se seca sobre $MgSO_4$ la fase orgánica, y se concentra a vacío.
Rendimiento: 5,37 g.

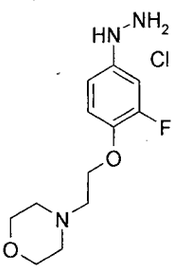
B-02b) 4-Amino-*N,N*-dimetil-benzamida



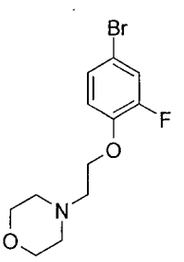
Se disuelve **B-02a** (2,0 g, 10,3 mmol) en 120 mL de MeOH y se añade paladio sobre carbón al 10 % (200 mg). Se agita la mezcla de reacción durante aproximadamente 2 horas bajo una atmósfera de 4 bares de hidrógeno. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra a vacío. Rendimiento: 1,69 g.

A una mezcla de **B-02b** (1,68 g, 10,2 mmol) en 30 mL de ácido clorhídrico concentrado, a -10 °C, se añade una disolución de nitrito sódico (755 mg, 10,9 mmol) en 7 mL de agua. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a 0 °C y después se añade, a -5 °C, una disolución de cloruro de estaño(II) dihidrato (4,81 g, 21,4 mmol) en 10 mL de HCl concentrado. Se retira el baño de refrigeración y se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se basifica la mezcla de reacción con hidróxido sódico acuoso 8 M, y se extrae con acetato de etilo. Se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas combinadas, y se concentran a vacío. Se toma en dietiléter el residuo y se añade HCl 2 M en dietiléter hasta que ya no se forma más precipitado. Se separa por filtración el precipitado, y se seca a vacío a 40ºC. Rendimiento: 213 mg.

B-03) Hidrocloruro de [3-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-hidrazina

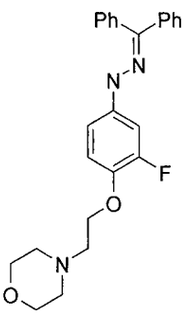


B-03a) 4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-fenoxi)-etil]-morfolina



Se disuelve 4-bromo-2-fluorofenol (16,7 g, 87,4 mmol) en 100 mL de DMF. Se añaden hidrocloruro de *N*-(2-cloro-etil)morfolina (18,5 g, 99,4 mmol), carbonato potásico (28,0 g, 203 mmol) y yoduro potásico (100 mg, 0,602 mmol), y se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a 65 °C. Se vierte en agua la mezcla de reacción, y se extrae con acetato de etilo. Se lavan con agua y con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secan sobre sulfato magnésico, y se concentran a vacío. Rendimiento: 27,7 g.

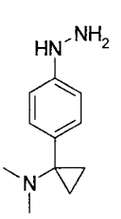
B-03b) *N*-Benzhidriliden-*N'*-[3-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-hidrazina



Se disuelve **B-03a** (27,7 g, 91,1 mmol) en 300 mL de tolueno, se desgasifica y se añade gota a gota, bajo atmósfera de argón, a una mezcla de hidrazona de benzofenona (18,8 g, 95,8 mmol), *terc.*-butóxido de sodio (13,1 g, 136 mmol), BINAP (2,0 g, 3,21 mmol) y acetato de paladio(II) (400 mg, 1,78 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 100 °C y se agita durante 2 horas. Se añade carbón activo y se filtra la mezcla de reacción sobre Celite. Se concentra a vacío el filtrado y se purifica el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, 0-10 % de MeOH en DCM) seguida de trituración con MeOH. Rendimiento: 27,6 g.

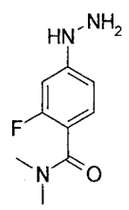
Se disuelve **B-03b** (27,6 g, 65,7 mmol) en 50 mL de *n*-propanol y se añaden 50 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se agita a 120 °C la mezcla de reacción durante 3 horas, y después se concentra a vacío. Se toma el residuo en *n*-propanol nuevo, se concentra a vacío otra vez, se tritura con DCM y se seca a vacío. Rendimiento: 17,3 g.

B-04) [1-(4-Hidrazino-fenil)-ciclopropil]-dimetil-amina

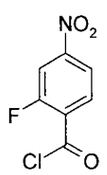


El compuesto se prepara de acuerdo con el documento WO 2007/113246.

B-05) 2-Fluoro-4-hidrazino-*N*,*N*-dimetil-benzamida

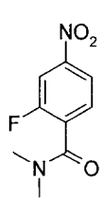


B-05a) Cloruro de 2-fluoro-4-nitro-benzoílo



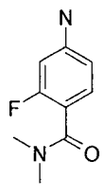
A una disolución de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico (5,0 g, 27,0 mmol) en 70 mL de DCM se añade cloruro de tionilo (12,1 mL, 162 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 50 °C durante 1,5 horas y durante una noche a temperatura ambiente. Se concentra a vacío la mezcla de reacción, se toma en DCM nuevo el residuo, y se concentra a vacío otra vez. Rendimiento: 5,12 g.

B-05b) 2-Fluoro-*N*,*N*-dimetil-4-nitro-benzamida



Se disuelve **B-05a** (5,12 g, 25,2 mmol) en 60 mL de THF y se enfría hasta 0 °C. Se añade DIPEA (5,17 ml, 30,2 mmol) seguida de una disolución 2 M de metilamina en THF (12,6 mL, 25,2 mmol), y se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después se añaden 20 mL de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavan con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico las fases orgánicas combinadas, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran a vacío.
Rendimiento: 1,94 g.

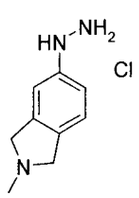
B-05c) 4-Amino-2-fluoro-*N*,*N*-dimetil-benzamida



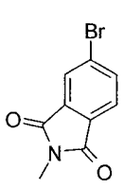
Se agita durante una noche a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de 5 bar de hidrógeno, una mezcla de **B-05b** (1,94 g, 9,13 mmol) y Pd al 10 % en carbón (194 mg) en 50 mL de MeOH. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra a vacío. Rendimiento: 1,40 g.

Se disuelve **B-05c** (1,40 g, 7,68 mmol) en 20 mL de HCl concentrado, y se enfría hasta -10 °C. Se añade lentamente una disolución de nitrito sódico (1,36 g, 11,5 mmol) en 10 mL de agua, y se agita la mezcla de reacción durante 4 horas. Se añade una disolución de cloruro de estaño(II) dihidrato (6,94 g, 30,7 mmol) en 10 mL de HCl concentrado, y se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0 °C, se basifica con NaOH acuoso 10 M, y se extrae con cloroformo. Se lavan con agua las fases orgánicas combinadas, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a vacío. Rendimiento: 1,0 g.

B-06) Hidrocloruro de (2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-hidrazina



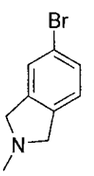
B-06a) 5-Bromo-2-metil-isoindol-1,3-diona



Se agita durante 15 minutos una mezcla de 3-bromoftalimida (10,0 g, 44,2 mmol), carbonato potásico (12,2 g, 88,5 mmol) y yoduro potásico (50 mg,

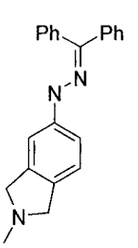
0,30 mmol) en 80 mL de DMF. Se enfría hasta 0 °C la mezcla de reacción, se añade yoduro de metilo (3,04 mL, 48,7 mmol), y se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción, se lavan con DMF los sólidos, y se vierte en agua el filtrado. Se extrae con acetato de etilo la mezcla, y se lavan las fases orgánicas combinadas varias veces con agua, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentran a vacío. Rendimiento: 7,10 g.

B-06b) 5-Bromo-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol



Se disuelve **B-06a** (5,8 g, 24,2 mmol) en 60 mL de THF y se enfría hasta 0 °C. Se añade complejo de borano y sulfuro de dimetilo (9,18 mL, 121 mmol), y se calienta la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción durante una noche a la temperatura de reflujo. Se añade complejo de borano y sulfuro de dimetilo adicional (9,18 mL, 121 mmol), y la mezcla de reacción se agita durante otras 20 horas a la temperatura de reflujo. Se enfría la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añaden 40 mL de MeOH y 12 mL de HCl conc., y se agita la mezcla de reacción durante una noche a 80 °C. Se concentra a vacío la mezcla de reacción, se toma el residuo en acetato de etilo y se lava con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae con acetato de etilo la fase acuosa, se secan sobre Na_2SO_4 las fases orgánicas combinadas, y se concentran a vacío. Rendimiento: 4,56 g.

B-06c) *N*-Benzhidriliden-*N'*-(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-hidrazina

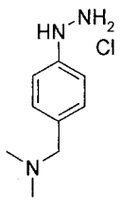


Se prepara **B-06c** de manera análoga a **B-03b** partiendo de **B-06b** (3,5 g, 16,5 mmol), hidrazona de benzofenona (3,24 g, 16,5 mmol), *terc.*-butóxido de sodio

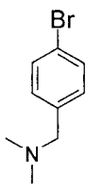
(2,38 g, 24,8 mmol), (2-bifenil)-di-*terc.*-butilfosfina (246 mg, 0,825 mmol) y acetato de paladio(II) (111 mg, 0,495 mmol). Rendimiento: 1,25 g.

Se prepara **B-06** de manera análoga a **B-03** partiendo de **B-06c** (1,55 g, 4,73 mmol). Rendimiento: 620 mg.

B-07) Hidrocloruro de (4-hidrazino-bencil)-dimetil-amina

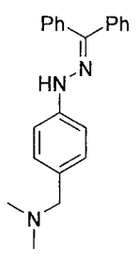


B-07a) (4-Bromo-bencil)-dimetil-amina



Se añade bromuro de 4-bromobencilo (100 g, 402 mmol) en 100 mL de DMF, a 5 °C, a una mezcla de dimetilamina (40 % en agua, 150 mL, 1,33 mol). Tras agitar durante 0,5 horas a temperatura ambiente, se añade HCl acuoso 6 M, y se extrae con dietiléter la mezcla de reacción. Se lavan con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran a vacío. El residuo se purifica por destilación a vacío (punto de ebullición 58 °C a 2 mbar). Rendimiento: 77,6 g.

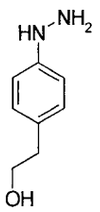
B-07b) [4-(*N'*-Benzhidriliden-hidrazino)-bencil]-dimetil-amina



Se prepara **B-07b** de manera análoga a **B-03b** partiendo de **B-07a** (77,6 g, 362 mmol), hidrazona de benzofenona (71,0 g, 362 mmol), *terc.*-pentóxido de sodio (59,8 g, 543 mmol), BINAP (5,12 mg, 8,20 mmol) y acetato de paladio(II) (1,38 g, 6,16 mmol). Rendimiento: 122 g. El producto se purifica mediante tratamiento con carbón activo en *n*-propanol.

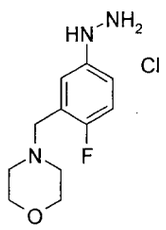
Se prepara **B-07** de manera análoga a **B-03** partiendo de **B-07b** (122 g, 362 mmol). Rendimiento: 57,6 g.

B-08) 2-(4-Hidrazino-fenil)-etanol

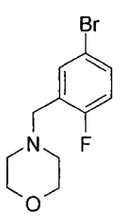


Se prepara **B-08** de manera análoga a **B-05** partiendo de alcohol 4-aminofenetílico (7,3 g, 53,2 mmol), nitrito sódico (3,7 g, 53,6 mmol) y cloruro de estaño(II) dihidrato (50,0 g, 222 mmol). Rendimiento: 3,70 g.

B-09) Hidrocloruro de (4-fluoro-3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-hidrazina

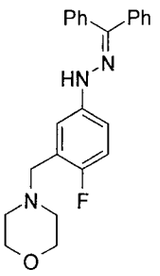


B-09a) 4-(5-Bromo-2-fluoro-bencil)-morfolina



Se disuelven 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (2,5 g, 12,3 mmol) y morfolina (1,62 g, 18,5 mmol) en 50 mL de DCE, y se agita durante 0,5 horas. Se añaden ácido acético (0,42 mL, 7,4 mmol) y trisacetoxiborohidruro de sodio (3,92 g, 18,5 mmol), y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas. Después se añaden 50 mL de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se agita la mezcla de reacción durante otras 0,5 horas. Se extrae con DCM la mezcla de reacción, se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas combinadas, y se concentran a vacío.
Rendimiento: 3,02 g.

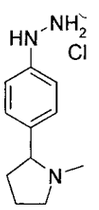
B-09b) *N*-Benzhidriliden-*N'*-(4-fluoro-3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-hidrazina



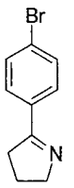
Se prepara **B-09b** de manera análoga a **B-03b** partiendo de **B-09a** (3,0 g, 10,9 mmol), hidrazona de benzofenona (2,15 g, 10,9 mmol), *terc.*-butóxido de sodio (1,58 g, 16,4 mmol), (2-bifenil)-di-*terc.*-butilfosfina (135 mg, 0,438 mmol) y acetato de paladio(II) (49 mg, 0,22 mmol). Rendimiento: 2,40 g.

Se prepara **B-09** de manera análoga a **B-03** partiendo de **B-09b** (2,40 g, 6,16 mmol). Rendimiento: 1,64 g.

B-10) Hidrocloruro de [4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenil]-hidrazina

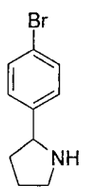


B-10a) 5-(4-Bromo-fenil)-3,4-dihidro-2*H*-pirrol



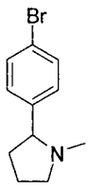
Se agita durante una noche a 55 °C una mezcla de 4'-bromo-4--clorobutirofenona (20,0 g, 76,5 mmol), azida sódica (7,46 g, 115 mmol) y yoduro sódico (344 mg, 2,29 mmol). Se vierte en agua la mezcla de reacción, y se extrae con DCM. Se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas, y se concentran a vacío. Se disuelve el residuo en 150 mL de ciclohexano, se añade trifenilfosfina (20,1 g, 76,5 mmol), y se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción, y se lavan los sólidos con dietiléter frío. Se concentra en vacío el filtrado, se añade agua, y se extrae la mezcla con DCM. Se lavan con agua y con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentran a vacío. Se trata el residuo con una mezcla de dietiléter y ciclohexano (1/1, v/v), se filtra, y se concentra a vacío el filtrado. Rendimiento: 15,6 g.

B-10b) 2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidina



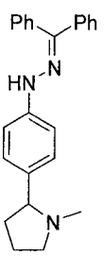
A una mezcla de **B-10a** (5,50 g, 24,5 mmol) en ácido acético al 20 % en MeOH a 0 °C se añade borohidruro de sodio (1,93 g, 36,8 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora y después durante 4 horas a temperatura ambiente. Luego se añaden 20 mL de HCl 1M y se extrae con dietiléter la mezcla de reacción. Se basifica la fase acuosa con NaOH 10 M en agua, y se extrae con DCM. Se lavan con salmuera los extractos orgánicos combinados, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a vacío. Rendimiento: 3,92 g.

B-10c) 2-(4-Bromo-fenil)-1-metil-pirrolidina



A una mezcla de **B-10b** (2,5 g, 11,1 mmol) y carbonato potásico (3,06 g, 22,1 mmol) en ACN se añade, a 0 °C, yoduro de metilo (0,76 mL, 12 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 0,5 horas a temperatura ambiente y después se filtra. Se lavan con ACN los sólidos, y se concentra a vacío el filtrado. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con NaOH acuoso 0,01 M y con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, 0-10 % de MeOH en DCM que contiene 0,5% de amoníaco). Rendimiento: 1,35 g.

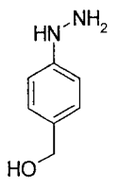
B-10d) *N*-Benzhidriliden-*N'*-[4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenil]-hidrazina



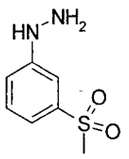
Se prepara **B-10d** de manera análoga a **B-03b** partiendo de **B-10c** (1,35 g, 5,62 mmol), hidrazona de benzofenona (1,10 g, 5,62 mmol), *terc.*-butóxido de sodio (0,81 g, 8,4 mmol), (2-bifenil)-di-*terc.*-butilfosfina (84 mg, 0,28 mmol) y acetato de paladio(II) (38 mg, 0,17 mmol). Rendimiento: 1,20 g.

Se prepara **B-10** de manera análoga a **B-03** partiendo de **B-10d** (1,20 g, 3,38 mmol). Rendimiento: 0,42 g.

B-11) (4-Hidrazino-fenil)-metanol está disponible comercialmente.

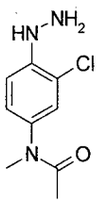


B-12) (3-Metanosulfonil-fenil)-hidrazina

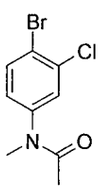


Se prepara **B-012** de manera análoga a **B-05** partiendo de hidrocloruro de 3-metilsulfonilanilina (2,50 g, 11,4 mmol), nitrito sódico (1,18 g, 17,1 mmol) y cloruro de estaño(II) dihidrato (14,9 g, 66,0 mmol). El producto se purifica mediante precipitación desde acetato de etilo con ciclohexano. Rendimiento: 1,08 g.

B-13) *N*-(3-Cloro-4-hidrazino-fenil)-*N*-metil-acetamida

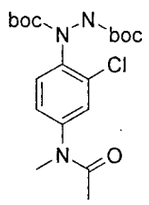


B-13a) *N*-(4-Bromo-3-cloro-fenil)-*N*-metil-acetamida



A una disolución de 4-bromo-3-cloroacetanilida (10,0 g, 40,2 mmol) en 50 mL de THF se añade hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (2,40 g, 60,0 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0 °C, y se añade yoduro de metilo (2,49 mL, 40,0 mmol). Transcurridas 2 horas se añade yoduro de metilo adicional (0,25 mL, 4,0 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se desactiva la mezcla de reacción con cloruro amónico acuoso saturado, se filtra y se extrae con dietiléter. Se lavan con salmuera las fases orgánicas, se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan a sequedad. Rendimiento: 10,3 g.

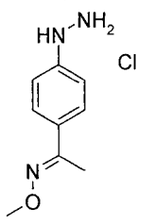
B-13b) Ester di-*terc.*-butílico de ácido *N*-[4-(acetil-metil-amino)-2-cloro-fenil]-hidrazinadicarboxilíco



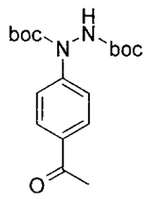
A cloruro de litio (906 mg, 21,0 mmol) en 20 mL de THF se añade una disolución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en dietiléter (11,0 mL, 22,0 mmol), y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se enfría a -78 °C la mezcla de reacción, y se añade una disolución de **B-13a** (5,0 g, 19,0 mmol) en 10 mL de THF. La mezcla de reacción se calienta hasta -15 °C y, al cabo de 2 horas, se añade azodicarboxilato de di-*terc.*-butilo (4,39 g, 19,0 mmol). Transcurridos 20 minutos se añade cloruro amónico acuoso saturado, y se extrae con dietiléter la mezcla de reacción. Se lavan con agua y salmuera las fases orgánicas, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice 50 a70% de acetato de etilo en ciclohexano).
Rendimiento: 3,91 g.

Se disuelve **B-13b** (1,96 g, 4,74 mmol) en 20 mL de DCM, se enfría a 0 °C y se añaden 20 mL de ácido trifluoroacético. Se calienta la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se agita durante 2 horas. se concentra a vacío la mezcla de reacción, se neutraliza con NaOH acuoso 5 M, y se extrae con DCM. Se lavan con agua y salmuera las fases orgánicas, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran a vacío.
Rendimiento: 960 mg.

B-14) Hidrocloruro de (4-hidrazino-fenil)-etanona *O*-metil-oxima

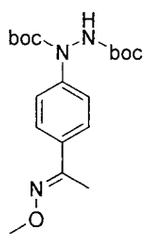


B-14a) Ester di-*terc.*-butílico de ácido *N*-(4-acetil-fenil)-hidrazinadicarboxílico



Se agita durante 4 horas a 45ºC una mezcla de ácido 4-metoxicarbonil-fenilborónico (2,0 g, 12,2 mmol), azodicarboxilato de di-*terc.*-butilo (2,88 g, 12,5 mmol) y acetato de cobre(II) (220 mg, 1,21 mmol) en 35 mL de MeOH. Se concentra a vacío la mezcla de reacción, se añade DCM, y se lava la mezcla con agua. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a vacío. El residuo se tritura con n-hexano caliente. Rendimiento: 2,46 g.

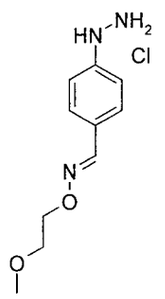
B-14b) Ester di-*terc.*-butílico de ácido *N*-(4-{1-[(E)-metoxiimino]-etil}-fenil)--hidrazinadicarboxílico



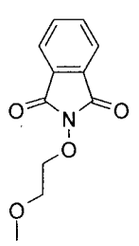
Se agitan **B-14a** (2,10 g, 5,99 mmol) e hidrocloruro de *O*-metilhidroxilamina (500 mg, 5,99 mmol) en MeOH durante 4 horas. Se diluye con DCM la mezcla de reacción, y se lava con agua y con salmuera. Se neutralizan con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado las fases acuosas, y se extraen con DCM. Se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas combinadas, y se concentran a vacío. Rendimiento: 1,92 g.

Se disuelve **B-14b** (1,92 g, 5,09 mmol) en 20 mL de dioxano y se añaden 12,8 mL de HCl 4 M en dioxano. Se agita la mezcla de reacción a 50 °C durante 2 horas y durante una noche a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción, y se secan a vacío los sólidos. Rendimiento: 1,10 g.

B-15) Hidrocloruro de 4-hidrazino-benzaldehído *O*-(2-metoxi-etil)-oxima

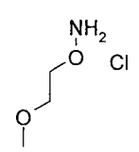


B-15a) 2-(2-Metoxi-etoxi)-isoindol-1,3-diona



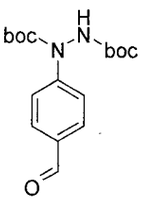
Se calienta a 50 °C una mezcla de *N*-hidroxiftalimida (30,0 g, 184 mmol) y carbonato potásico (25,4 g, 138 mmol) en 300 mL de NMP. Se añaden yoduro potásico (0,15 g, 0,90 mmol) y 2-bromoetil-metil-éter (19,0 ml, 202 mmol), y se agita la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre HCl acuoso 1 M, y se extrae con acetato de etilo. Se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas combinadas, y se concentran a vacío. Se tritura con agua el residuo, y después se cristaliza en EtOH. Rendimiento: 17,1 g.

B-15b) Hidrocloruro de *O*-(2-metoxi-etil)-hidroxilamina



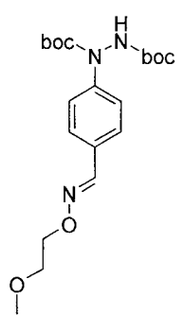
Se disuelve **B-15a** (17,1 g, 77,3 mmol) en acetato de etilo, se añade etanolamina (5,13 mL, 85,0 mmol), y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a 80 °C. Se concentra a vacío la mezcla de reacción, se tritura con dietiléter y se filtra. Se añade HCl 1 M en dietiléter (77,3 mL, 77,3 mmol) al filtrado, se separa por filtración el precipitado formado, y se seca a vacío. Rendimiento: 4,76 g.

B-15c) Ester di-*terc.*-butílico de ácido *N*-(4-formil-fenil)-hidrazinadicarboxílico



Se prepara **B-15c** de manera análoga a **B-14a** partiendo de ácido 4-formilfenilborónico (3,52 g, 23,5 mmol), azodicarboxilato de di-*terc.*-butilo (5,95 g, 25,8 mmol) y acetato de cobre(II) (230 mg, 1,27 mmol). El producto se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice 0 - 60% de acetato de etilo en ciclohexano). Rendimiento:7,50 g.

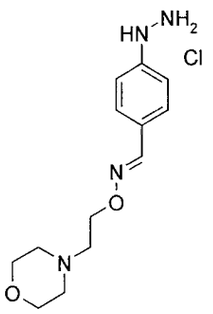
B-15d) Ester di-*terc.*-butílico de ácido *N*-{4-[(2-metoxi-etoxiimino)-metil]-fenil}--hidrazinadicarboxílico



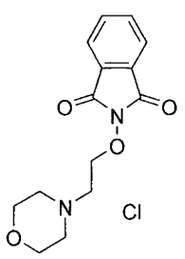
Se prepara **B-15d** de manera análoga a **B-14b** partiendo de **B-15c** (3,96 g, 11,8 mmol) y **B-15b** (1,50 g, 11,8 mmol). El producto se purifica mediante RP-HPLC preparativa (5 - 98 % de ACN en agua). Rendimiento: 4,25 g.

Se prepara **B-15** de manera análoga a **B-14** partiendo de **B-15d** (4,25 g, 10,4 mmol) y HCl 4 M en dioxano (25,9 mL, 104 mmol). Rendimiento: 2,90 g.

B-16) Hidrocloruro de 4-hidrazino-benzaldehído *O*-(2-morfolin-4-il-etil)-oxima

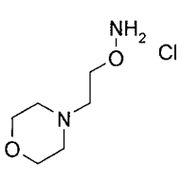


B-16a) Hidrocloruro de 2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-isoindol-1,3-diona



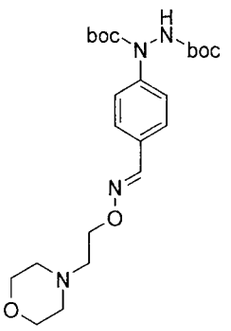
Se prepara **B-16a** de manera análoga a **B-15a** partiendo de *N*-hidroxiftalimida (5,0 g, 30,7 mmol), carbonato potásico (4,24 g, 30,7 mmol) e hidrocloruro de *N*-(2--cloroetil)morfolina (6,27 g, 33,7 mmol). El producto se aísla como hidrocloruro. Rendimiento: 4,22 g.

B-16b) Hidrocloruro de *O*-(2-morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina



Se prepara **B-16b** de manera análoga a **B-15b** partiendo de **B-16a** (4,22 g, 15,3 mmol) y etanolamina (1,01 mL, 16,8 mmol). Rendimiento: 1,31 g.

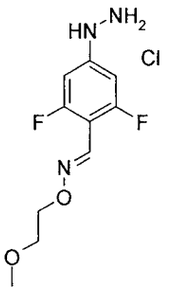
B-16c) Ester di-*terc.*-butílico de ácido *N*-{4-[(2-morfolin-4-il-etoxiimino)-metil]-fenil}--hidrazinadicarboxílico



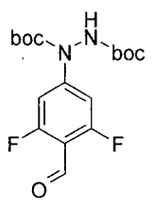
Se prepara **B-16c** de manera análoga a **B-14a** partiendo de **B-16b** (1,31 g, 7,17 mmol) y **B-15c** (2,41 g, 7,17 mmol). El producto se purifica mediante RP-HPLC preparativa (5 - 98 % de ACN en agua) Rendimiento: 1,48 g.

Se toma **B-16c** en 5 mL de dioxano y se añaden 8,0 mL de una disolución 4 M de HCl en dioxano. Se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente y después se concentra a vacío. Se tritura el residuo en DCM. Rendimiento: 0,52 g.

B-17) Hidrocloruro de 2,6-difluoro-4-hidrazino-benzaldehído *O*-(2-metoxi-etil)--oxima

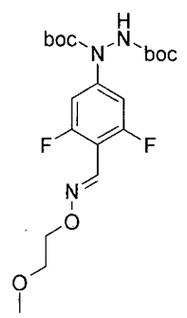


B-17a) Ester di-*terc.*-butílico de ácido *N,N*-(3,5-difluoro-4-formil-fenil)-hidrazina--dicarboxílico



Se prepara **B-17a** de manera análoga a **B-14a** partiendo de ácido 3,5-difluoro--4-formilborónico (5,0 g, 26,9 mmol), azocarboxilato de di-*terc.*-butilo (6,81 g, 29,6 mmol) y acetato de cobre(II) (488 mg, 2,69 mmol). Rendimiento: 9,93 g.

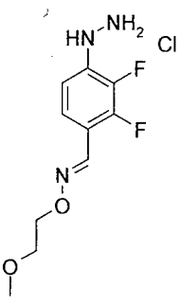
B-17b) Ester di-*terc.*-butílico de ácido *N,N*-{3,5-difluoro-4-[(2-metoxi-etoxiimino)-metil]--fenil}-hidrazina-dicarboxílico



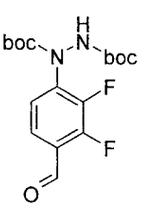
Se prepara **B-17b** de manera análoga a **B-14b** partiendo de **B-17a** (1,46 g, 3,92 mmol) y **B-15b** (500 mg, 3,92 mmol). El producto se purifica mediante RP-HPLC preparativa (5 - 98 % de ACN en agua). Rendimiento: 700 mg.

Se prepara **B-17** de manera análoga a **B-14** partiendo de **B-17b** (700 mg, 1,57 mmol) y HCl 4 M en dioxano (3,93 mL, 15,7 mmol). Rendimiento: 263 mg.

B-18) Hidrocloruro de 2,3-difluoro-4-hidrazino-benzaldehído *O*-(2-metoxi-etil)--oxima

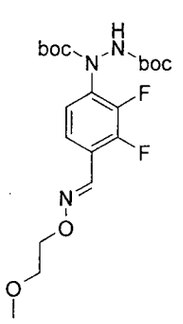


B-18a) Ester di-*terc.*-butílico de ácido *N,N*-(2,3-difluoro-4-formil-fenil)-hidrazina--dicarboxílico



Se prepara **B-18a** de manera análoga a **B-14a** partiendo de ácido 2,3-difluoro--4-formilborónico (5,0 g, 26,9 mmol), azocarboxilato de di-*terc.*-butilo (6,81 g, 29,6 mmol) y acetato de cobre(II) (488 mg, 2,69 mmol). Rendimiento: 9,70 g.

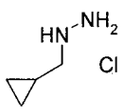
B-18b) Ester di-*terc.*-butílico de ácido *N,N*-{2,3-difluoro-4-[(2-metoxi-etoxiimino)-metil]--fenil}-hidrazina-dicarboxílico



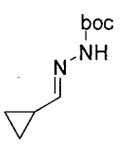
Se prepara **B-18b** de manera análoga a **B-14b** partiendo de **B-18a** (1,46 g, 3,92 mmol) y **B-15b** (500 mg, 3,92 mmol). El producto se purifica mediante RP-HPLC preparativa (5 – 98 % de ACN en agua). Rendimiento: 840 mg.

Se prepara **B-18** de manera análoga a **B-14** partiendo de **B-18b** (840 mg, 1,89 mmol) y HCl 4 M en dioxano (4,72 mL, 18,9 mmol). Rendimiento: 276 mg.

B-19) Hidrocloruro de ciclopropilmetil-hidrazina

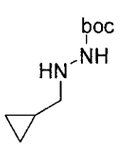


B-19a) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-[1-ciclopropil-metiliden]-hidrazinacarboxílico



Se disuelve ciclopropilcarboxaldehído (4,07 mL, 14,3 mmol) en 3 mL de MeOH y se añade carbazato de *terc.*-butilo (1,89 g, 14,3 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente y después se concentra a vacío. Rendimiento: 2,57 g.

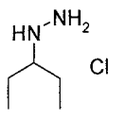
B-19b) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-ciclopropilmetil-hidrazinacarboxílico



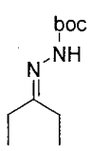
A una mezcla de **B-19a** (2,57 g, 13,9 mmol) en 13 mL de ácido acético acuoso al 50 % se añade cianoborohidruro de sodio (877 mg, 13,9 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se basifica la mezcla de reacción con NaOH 10 M en agua, y se extrae con DCM. Se lavan con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico los extractos orgánicos combinados, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a vacío. Rendimiento: 2,05 g.

Se disuelve **B-19b** (2,05 g, 11,0 mmol) en 3 mL de dioxano y se añade HCl 4 M en dioxano (13,8 mL, 55,0 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se concentra a vacío. Rendimiento: 1,30 g.

B-20 Hidrocloruro de (1-etil-propil)-hidrazina

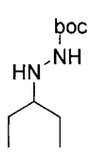


B-20a) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-(1-etil-propiliden)-hidrazinacarboxílico



Se prepara **B-20a** de manera análoga a **B-19a** partiendo de 3-pentanona (1,23 mL, 11,6 mmol) y carbazato de *terc.*-butilo (1,53 g, 11,6 mmol). Rendimiento: 2,26 g.

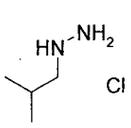
B-20a) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-(1-etil-propil)-hidrazinacarboxílico



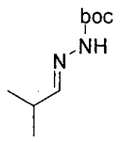
Se prepara **B-20b** de manera análoga a **B-19b** partiendo de **B-20a** (2,26 g, 11,3 mmol) y cianoborohidruro de sodio (709 mg, 11,3 mmol). Rendimiento: 1,68 g.

Se prepara **B-20** de manera análoga a **B-19** partiendo de **B-20b** (1,68 g, 8,31 mmol) y ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10,4 mL, 41,5 mmol). Rendimiento: 1,20 g.

B-21) Hidrocloruro de isobutil-hidrazina

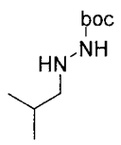


B-21a) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-[2-metil-propiliden]-hidrazinacarboxílico



Se prepara **B-21a** de manera análoga a **B-19a** partiendo de isobutiraldehído (1,26 mL, 13,9 mmol) y carbazato de *terc.*-butilo (1,83 g, 13,9 mmol).
Rendimiento: 2,56 g.

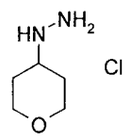
B-21b) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-isobutil-hidrazinacarboxílico



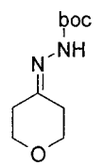
Se prepara **B-21b** de manera análoga a **B-19b** partiendo de **B-21a** (2,56 g, 13,7 mmol) y cianoborohidruro de sodio (864 mg, 13,7 mmol). Rendimiento: 1,97 g.

Se prepara **B-21** de manera análoga a **B-19** partiendo de **B-21b** (1,97 g, 10,5 mmol) y HCl 4 M en dioxano (13,1 ml, 52,3 mmol). Rendimiento: 1,30 g.

B-22) (Tetrahidro-piran-4-il)-hidrazina

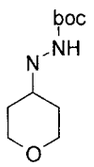


B-22a) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-(tetrahidro-piran-4-iliden)-hidrazinacarboxílico



Se prepara **B-22a** de manera análoga a **B-19a** partiendo de tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (923 µL, 9,99 mmol) y carbazato de *terc.*-butilo (1,32 g, 9,99 mmol). Rendimiento: 2,15 g.

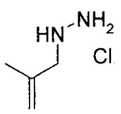
B-22b) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-(tetrahidro-piran-4-il)-hidrazinacarboxílico



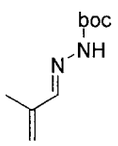
Se prepara **B-22b** de manera análoga a **B-19b** partiendo de **B-22a** (2,15 g, 10,0 mmol) y cianoborohidruro de sodio (631 mg, 10,0 mmol). Rendimiento: 1,57 g.

Se prepara **B-22** de manera análoga a **B-19** partiendo de **B-22b** (1,57 g, 7,26 mmol) y HCl 4 M en dioxano (9,07 ml, 36,3 mmol). Rendimiento: 1,10 g.

B-23) Hidrocloruro de (2-metil-alil)-hidrazina

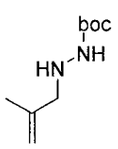


B-23a) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-[2-metil-prop-2-en-(E)-iliden]-hidrazinacarboxílico



Se prepara **B-23a** de manera análoga a **B-19a** partiendo de metacroleína (1,18 mL, 14,3 mmol) y carbazato de *terc.*-butilo (1,89 g, 14,3 mmol). Rendimiento: 2,61 g.

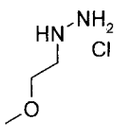
B-23b) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-(2-metil-alil)-hidrazinacarboxílico



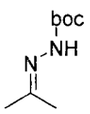
Se prepara **B-23b** de manera análoga a **B-19b** partiendo de **B-23a** (2,61 g, 14,2 mmol) y cianoborohidruro de sodio (890 mg, 14,2 mmol). Rendimiento: 1,88 g.

Se prepara **B-23** de manera análoga a **B-19** partiendo de **B-23b** (1,88 g, 10,1 mmol) y HCl 4 M en dioxano (12,6 ml, 50,5 mmol). Rendimiento: 1,14 g.

B-24) Hidrocloruro de (2-metoxi-etil)-hidrazina

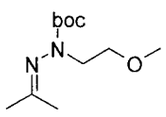


B-24a) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-isopropiliden-hidrazinacarboxílico



A una disolución de carbazato de *terc.*-butilo (50,0 g, 378 mmol) en 40 mL de acetona se añaden 10 g de $MgSO_4$ y 5 mL de ácido acético, y se agita la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo durante 1 hora. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra a vacío. Se cristaliza el residuo en dietiléter/ciclohexano.
Rendimiento: 49,4 g.

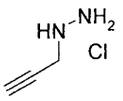
B-24b) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-isopropiliden-*N*-(2-metoxi-etil)-hidrazina--carboxílico



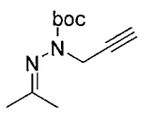
Se disuelve **B-24a** (5,0 g, 29,0 mmol) en 70 mL de tolueno y se añaden hidróxido potásico (2,12 g, 37,7 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (986 mg, 2,90 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 50 °C y se añade 2-bromoetil-metil-éter (3,23 mL, 34,8 mmol). Después se calienta a 80 °C la mezcla de reacción, y se agita durante 2 horas. Se lava con agua la mezcla de reacción, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se concentra en vacío. Rendimiento: 4,35 g.

A una disolución de **B-24b** (4,25 g, 18,9 mmol) en 80 mL de THF se añade HCl acuoso 2 M (18,9 mL, 37,8 mmol) y se agita la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Se concentra a vacío la mezcla de reacción, y se co-evapora varias veces con tolueno. Rendimiento: 2,93 g.

B-25) Hidrocloruro de prop-2-inil-hidrazina



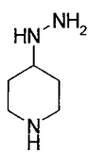
B-25a) Hidrocloruro de éster *terc.*-butílico de ácido *N'*-isopropiliden-*N*-prop-2-inil--hidrazinacarboxílico



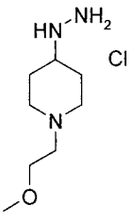
Se prepara **B-25a** de manera análoga a **B-24b** partiendo de **B-24a** (2,34 g, 13,6 mmol), hidróxido potásico (991 mg, 17,7 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutil-amonio (461 mg, 1,36 mmol) y cloruro de propargilo (70 % en tolueno, 1,8 mL, 16,3 mmol). Rendimiento: 1,99 g.

Se prepara **B-25** de manera análoga a **B-24** partiendo de **B-25a** (1,99 g, 9,64 mmol) y HCl acuoso 2 M (9,46 mL, 18,9 mmol). Rendimiento: 1,03 g.

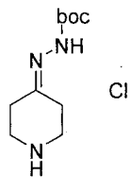
B-26) Piperidin-4-il-hidrazina está disponible comercialmente.



B-27) Hidrocloruro de [1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-hidrazina

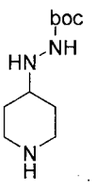


B-27a) Hidrocloruro de éster *terc.*-butílico de ácido *N'*-piperidin-4-iliden-hidrazina--carboxílico



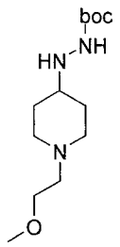
Se agita durante un fin de semana a temperatura ambiente una mezcla de hidrocloruro de 4-piperidona monohidrato (31,2 g, 203 mmol) y carbazato de *terc.*--butilo (26,8 g, 203 mmol) en 100 mL de MeOH, y después se concentra a vacío. El residuo se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento: 47,5 g.

B-27b) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-piperidin-4-il-hidrazinacarboxílico



Se disuelve **B-27a** (40,2 g, 161 mmol) en ácido acético acuoso al 50 % (240 mL) y se añade cianoborohidruro de sodio (12,1 g, 193 mmol), enfriando con un baño de hielo, y se agita la mezcla de reacción durante 1 hora. Se basifica la mezcla de reacción y se extrae con DCM. Se lavan con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado las fases orgánicas, se secan sobre sulfato sódico, y se concentran a vacío. Rendimiento: 21,1 g.

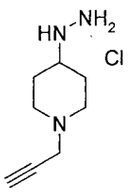
B-27c) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-hidrazina--carboxílico



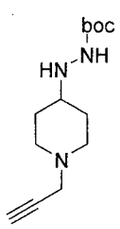
A una mezcla de **B-27b** (2,50 g, 11,6 mmol), carbonato potásico (2,76 g, 20,0 mmol) y yoduro potásico (50 mg, 0,30 mmol) en 25 mL de DMF se añade 2-bromoetil-metil-éter (1,23 mL, 12,8 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se vierte en agua la mezcla de reacción, y se extrae con acetato de etilo. Se lavan con agua y con salmuera los extractos orgánicos combinados, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentran a vacío. Rendimiento: 2,65 g.

Se toma **B-27c** en dioxano, se trata con ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10,0 mL, 40,0 mmol), y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se separa por filtración el precipitado formado, y se seca a vacío. Rendimiento: 1,2 g.

B-28) Hidrocloruro de (1-prop-2-inil-piperidin-4-il)-hidrazina



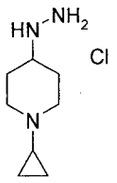
B-28a) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-(1-prop-2-inil-piperidin-4-il)-hidrazinacarboxílico



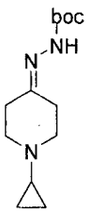
Se prepara **B-28a** de manera análoga a **B-27c** partiendo de **B-27b** (10,0 g, 46,4 mmol), carbonato potásico (4,0 g, 29,0 mmol) y bromuro de propargilo (80 % en tolueno, 5,26 mL, 48,8 mmol). Rendimiento: 12,4 g.

Se prepara **B-28** de manera análoga a **B27** partiendo de **B-28a** (12,4 g, aproximadamente 46,4 mmol) y ácido clorhídrico 4 M en dioxano (61,3 ml, 245 mmol). Rendimiento: 9,30 g.

B-29) Hidrocloruro de (1-ciclopropil-piperidin-4-il)-hidrazina

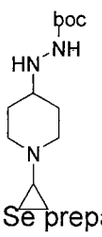


B-29a) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-(1-ciclopropil-piperidin-4-iliden)-hidrazina--carboxílico



Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente una mezcla de 1-ciclopropil-4-piperidona (10,0 g, 71,8 mmol) y carbazato de *terc.*-butilo (9,50 g, 71,8 mmol) en 25 mL de THF, y después se concentra a vacío. Rendimiento: 19,2 g.

B-29b) Ester *terc.*-butílico de ácido *N'*-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-hidrazinacarboxílico

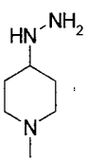


Se prepara **B-29b** de manera análoga a **B-27b** partiendo de **B-29a** (18,0 g, 71,1 mmol)

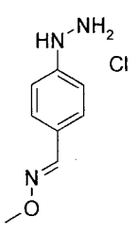
Se prepara **B-29b** de manera análoga a **B27b** partiendo de **B-29a** (18,0 g, 71,1 mmol) y cianoborohidruro de sodio (4,47 g, 71,1 mmol). Rendimiento: 17,2 g.

Enfriando con un baño de hielo se añade cloruro de acetilo (14,3 mL, 201 mmol) a 40 mL de EtOH. Después se añade **B-29b** (17,2 g, 67,3 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se secan los sólidos a vacío y a 40 °C. Rendimiento: 12,3 g.

B-30) (1-Metil-piperidin-4-il)-hidrazina está disponible comercialmente

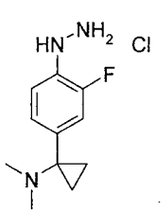


B-31) Hidrocloruro de 4-hidrazino-benzaldehído *O*-metil-oxima

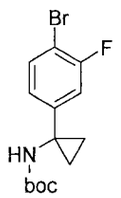


Se agita a reflujo, a 75 °C, y durante 2 horas, una mezcla de **B-15c** (7,50 g, 22,3 mmol) e hidrocloruro de metoxiamina (1,95 g, 23,4 mmol) en 50 mL MeOH. Después se añade 1 mL de ácido clorhídrico concentrado y se agita la mezcla de reacción durante otra hora a 75 °C y luego se concentra a vacío. Se seca el residuo a vacío y 40 °C durante una noche y después se tritura con DCM. Rendimiento: 3,2 g.

B-32 [1-(3-Fluoro-4-hidrazino-fenil)-ciclopropil]-dimetil-amina ácido clorhídrico

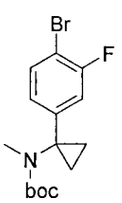


B-32a) Ester *terc.*-butílico de ácido [1-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-ciclopropil]-carbámico



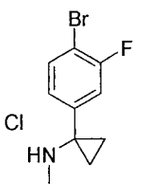
Se agita a reflujo durante una noche una mezcla de ácido 1-(4-bromo-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (7,4 g, 28,6 mmol, preparado a partir de 1-bromo-4-bromometil-2-fluorobenceno de acuerdo con Peretto y otros, J. Med. Chem. **2005**, *48*, 5705-20), DIPEA (6,36 mL, 37,1 mmol), *terc.*-butanol (67,0 mL, 714 mmol), difenilfosforilazida (7,37 mL, 34,3 mmol) y tamiz molecular (4 Å) en 100 mL de tolueno. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra a vacío. Se toma el residuo en acetato de etilo y se lava con ácido cítrico acuoso al 5 %, con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y con salmuera. Se seca sobre $MgSO_4$ la fase orgánica, y se concentra a vacío. Rendimiento: 9,37 g.

B-32b) Ester *terc.*-butílico de ácido [1-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-ciclopropil]-metil-carbámico



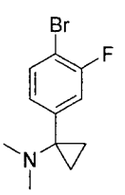
A una disolución de **B-32a** (9,37 g, 28,4 mmol) en 120 mL de DMF se añade hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 1,7 g, 42,6 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se calienta la mezcla de reacción hasta 40 °C y se añade yoduro de metilo (3,89 mL, 62,4 mmol). Al cabo de una hora se vierte la mezcla de reacción en agua de hielo, y se extrae con acetato de etilo. Se lavan con agua y con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentran a vacío. Rendimiento: 8,54 g.

B-32c) Hidrocloruro de [1-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-ciclopropil]-metil-amina



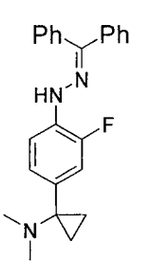
Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora una mezcla de **B-32b** (8,54 g, 24,8 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (31,0 mL, 124 mmol), y después se concentra a vacío. Rendimiento: 7,28 g.

B-32d) [1-(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-ciclopropil]-dimetil-amina



Se agita vigorosamente durante 0,5 horas a temperatura ambiente una mezcla de **B-32c** (7,28 g, 25,9 mmol) y formaldehído (al 30 % en agua, 3,90 mL, 38,9 mmol) en 150 mL de 1,2-dicloroetano. Se añaden ácido acético (2,23 mL, 38,9 mmol) y trisacetoxiborohidruro de sodio (8,25 g, 38,9 mmol), enfriando con agua de huelo, y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añade hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y se extrae con DCM la mezcla de reacción. Se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas combinadas, y se concentran a vacío. Rendimiento: 7,07 g.

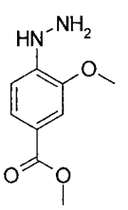
B-32e) {1-[4-(*N'*-Benzhidriliden-hidrazino)-3-fluoro-fenil]-ciclopropil}-dimetil-amina



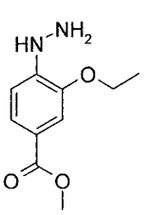
Una mezcla de **B-32d** (7,07 g, aproximadamente 25,9 mmol), hidrazona de benzofenona (5,38 g, 27,4 mmol), *terc.*-butóxido de sodio (3,95 g, 41,1 mmol) y (2-bifenil)-di-*terc.*-butilfosfina (422 mg, 1,37 mmol) en 200 mL de dioxano se desgasifica y se pone bajo una atmósfera de argón. Se añade acetato de paladio(II) (122 mg, 548 µmol) y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a 80 °C. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 1-5 % de MeOH en DCM).
Rendimiento: 4,84 g.

Se disuelve **B-32e** (4,8 g, 12,9 mmol) en 10 mL de *n*-propanol y se añaden 10 mL de HCl concentrado. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a 100 °C, y después se concentra a vacío. Se toma el residuo en *n*-propanol nuevo, se concentra a vacío otra vez, se tritura con DCM y se seca a vacío y 40 °C.Rendimiento: 1,93 g.

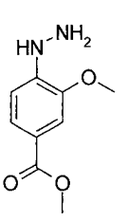
B-33) El **éster metílico de ácido 4-hidrazino-3-metoxi-benzoico** se prepara de acuerdo con el documento WO2007113245.



B-34) Ester metílico de ácido 3-etoxi-4-hidrazino-benzoico

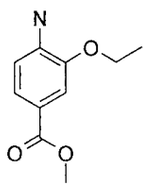


B-34a) Ester metílico de ácido 3-etoxi-4-nitro-benzoico



Se enfría a 15 °C una mezcla de 3-hidroxi-4-nitrobenzoato de metilo (25,1 g, 125 mmol) y bromoetano (20 mL, 263 mmol) en 200 mL de ACN. Se añade carbonato potásico (54,4 g, 390 mmol), y se agita la mezcla de reacción durante una noche a 60 °C. Se añade bromoetano adicional (10 mL, 131 mmol), y se agita la mezcla de reacción durante una noche a 95 °C. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se concentra a vacío. Se tritura con ACN el residuo, y se seca a vacío.
Rendimiento: 26,5 g.

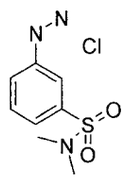
B-34b) Ester metílico de ácido 4-amino-3-etoxi-benzoico



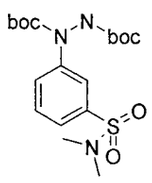
Una mezcla de **B-34a** (26,5 g, 118 mmol) y níquel Raney (1,5 g, 5,43 mmol) en 150 mL de THF se agita durante 5 días a temperatura ambiente bajo una atmósfera de 10 bar de hidrógeno. Se filtra la mezcla de reacción, y se concentra a vacío el filtrado. El residuo se liofiliza de dioxano. Rendimiento: 21,7 g.

Se prepara **B-34** de manera análoga a **B-05** partiendo de **B-34b** (21,5 g, 108 mmol), nitrito sódico (7,75 g, 110 mmol) y cloruro de estaño(II) dihidrato (104 g, 453 mmol). El producto se liofiliza de dioxano. Rendimiento: 19,3 g.

B-35) Hidrocloruro de 3-hidrazino-*N*,*N*-dimetil-bencenosulfonamida



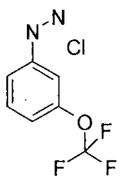
B-35a) Ester di-*terc.*-butílico de ácido *N*-(3-dimetilsulfamoil-fenil)-hidrazinadicarboxílico



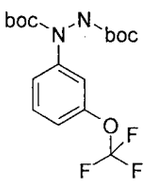
Se prepara **B-35a** de manera análoga a **B-14a** partiendo de ácido 3-(*N,N*--dimetilsulfonamido)-bencenoborónico (1,0 g, 4,37 mmol), azodicarboxilato de di-*terc.*--butilo (1,11 g, 4,83 mmol) y acetato de cobre(II) (79 mg, 0,44 mmol). El producto se purifica mediante RP-HPLC preparativa (5 – 98 % de ACN en agua).
Rendimiento: 1,15 g.

Se prepara **B-35** de manera análoga a **B-14** partiendo de **B-35a** (1,15 g, 2,77 mmol) y HCl 4 M en dioxano (6,92 ml, 27,8 mmol). Rendimiento: 527 mg.

B-36) Hidrocloruro de (3-trifluorometoxi-fenil)-hidrazina



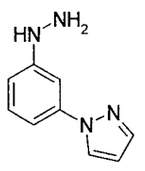
B-36a) Ester di-*terc.*-butílico de ácido *N*-(3-trifluorometoxi-fenil)-hidrazinadicarboxílico



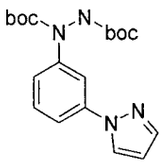
Se prepara **B-36a** de manera análoga a **B-14a** partiendo de ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico (1,0 g, 4,86 mmol), azodicarboxilato de di-*terc.*--butilo (1,23 g, 5,34 mmol) y acetato de cobre(II) (88 mg, 0,49 mmol). El producto se purifica mediante RP-HPLC preparativa (5 – 98 % de ACN en agua).
Rendimiento: 1,26 g.

Se prepara **B-36** de manera análoga a **B-14** partiendo de **B-36a** (1,26 g, 3,21 mmol) y HCl 4 M en dioxano (8,03 ml, 32,1 mmol). Rendimiento: 557 mg.

B-37) Hidrocloruro de (3-pirazol-1-il-fenil)-hidrazina



B-37a) Ester di-*terc.*-butílico de ácido *N*-(3-pirazol-1-il-fenil)-hidrazinadicarboxílico



Se prepara **B-37a** de manera análoga a **B-14a** partiendo de ácido 3-(1H--pirazol-1-il)fenilborónico (800 mg, 4,26 mmol), azodicarboxilato de di-*terc.*-butilo (1,08 g, 4,68 mmol) y acetato de cobre(II) (77 mg, 0,43 mmol). Rendimiento: 1,17 g.

Se prepara **B-37** de manera análoga a **B-14** partiendo de **B-37a** (1,17 g, 3,13 mmol) y HCl 4 M en dioxano (7,81 ml, 31,3 mmol). Rendimiento: 518 mg.

Ejemplos C

Los Ejemplos C-01 a C-118 se pueden sintetizar de acuerdo con uno de los procedimientos generales siguientes. La hidrazina y dicetona apropiadas requeridas durante la síntesis se pueden deducir de la tabla de ejemplos.

Procedimiento general C1:

Se añaden la dicetona apropiada (1 eq.) y la hidrazina o hidrocloruro de hidrazina apropiado (1 eq.) a ácido acético, y se agitan a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el ácido acético bajo presión reducida, se disuelve en NMP el material bruto resultante, y se purifica por medio de RP-LC/MS (ACN:H_2O--hidrogenocarbonato amónico a pH 9,3). Se recogen las fracciones de producto resultantes y se elimina el disolvente mediante liofilización para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento general C2:

Se añaden la dicetona apropiada (1 eq.) y la hidrazina o hidrocloruro de hidrazina apropiado (5-10 eq.) a ácido acético, y se calientan a 85 °C – 160 °C durante 1 - 6 horas en un microondas. Se elimina el ácido acético bajo presión reducida, se disuelve en NMP el material bruto resultante, y se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Se recogen las fracciones de producto resultantes y se elimina el disolvente mediante liofilización para proporcionar el producto deseado.

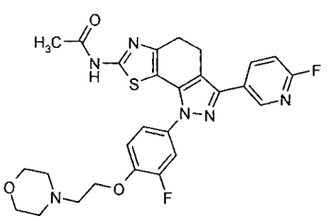
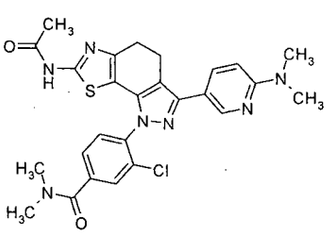
Procedimiento general C3

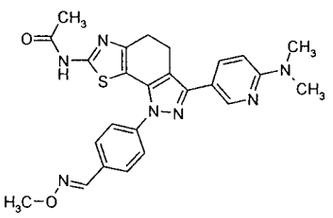
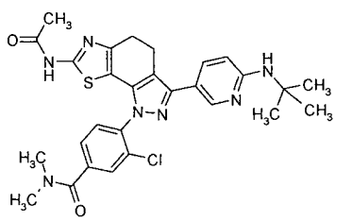
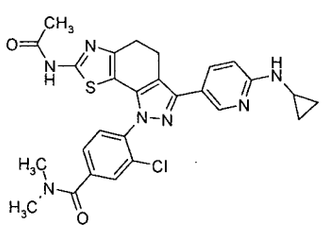
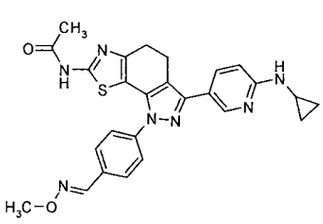
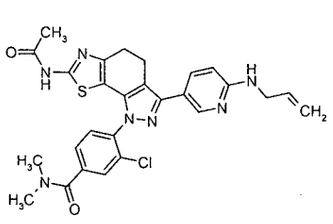
Se añaden la dicetona apropiada (1 eq.) y la hidrazina o hidrocloruro de hidrazina apropiados (1 eq.) a EtOH, y se calientan a 100 °C – 140 °C durante 15 - 60 minutos en un microondas. Se elimina el EtOH bajo presión reducida, se disuelve en NMP el material bruto resultante, y se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Se recogen las fracciones de producto resultantes y se elimina el disolvente mediante liofilización para proporcionar el producto deseado.

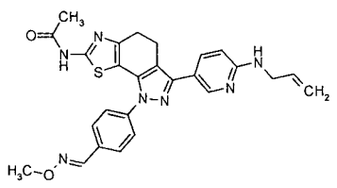
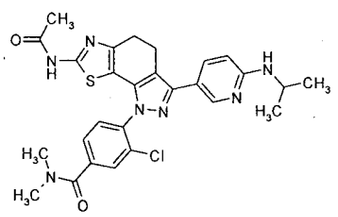
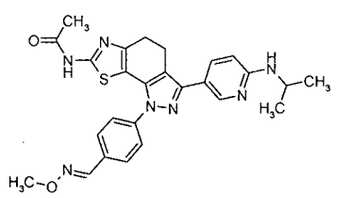
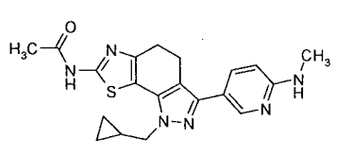
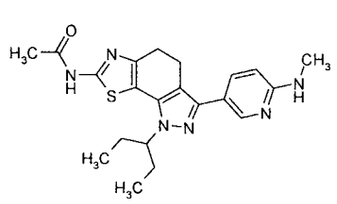
Procedimiento general C4:

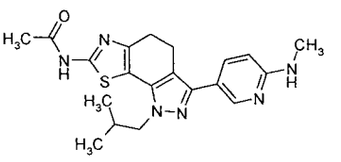
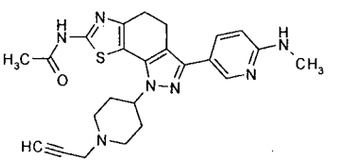
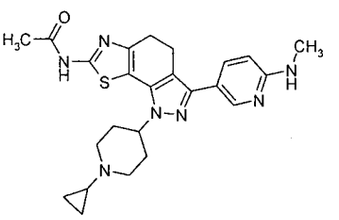
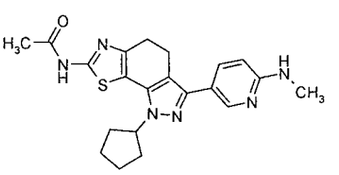
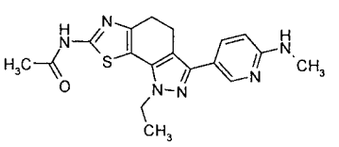
Se añaden la dicetona apropiada (1 eq.) y la hidrazina o hidrocloruro de hidrazina apropiado (1,3 eq.) a ácido acético, y se agitan a 70 °C durante 2 días. Se elimina el ácido acético bajo presión reducida, se disuelve en DMSO/TFA el material bruto resultante, y se purifica mediante RP-LC/MS. Se recogen las fracciones de producto resultantes y se elimina el disolvente mediante liofilización, para proporcionar el producto deseado.

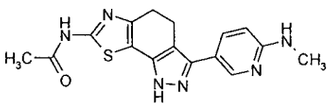
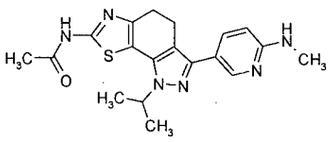
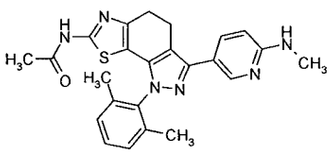
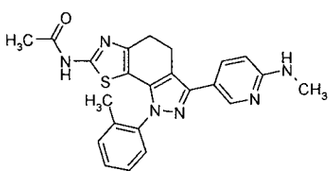
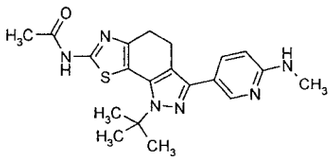
Tabla 1: Ejemplos C-01 – C-117

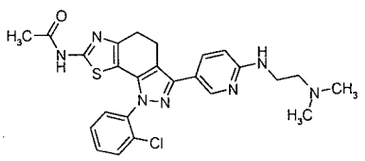
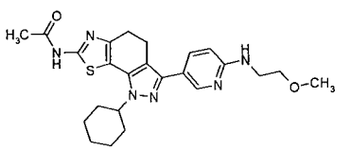
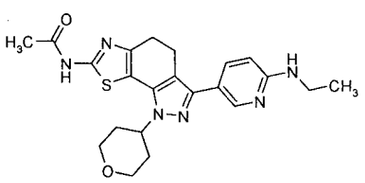
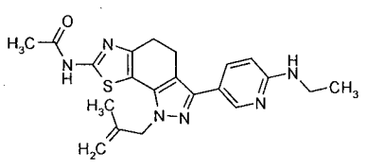
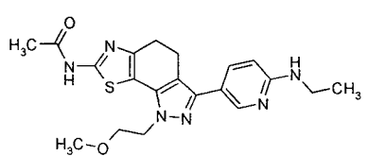
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-01		A-01	B-03	553	1,51
C-02		A-02	B-01	536	1,09

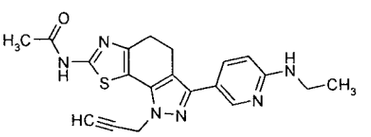
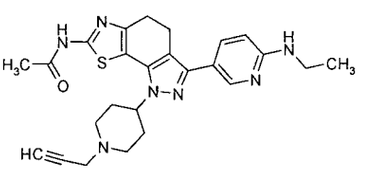
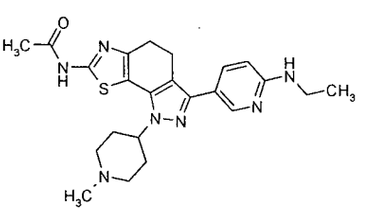
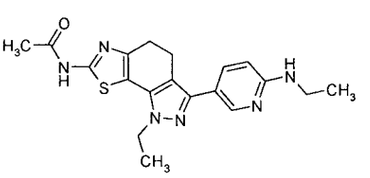
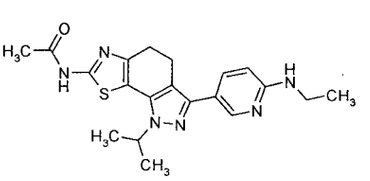
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-03		A-02	B-31	488	1,25
C-04		A-03	B-01	564	1,18
C-05		A-04	B-01	548	1,06
C-06		A-04	B-31	500	1,19
C-07		A-05	B-01	548	1,06

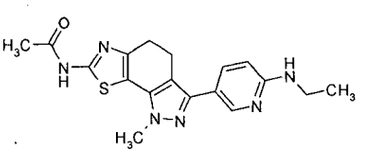
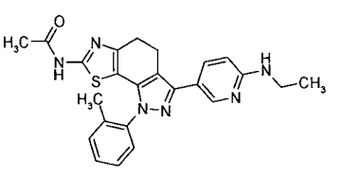
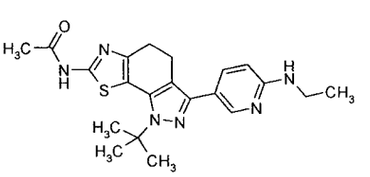
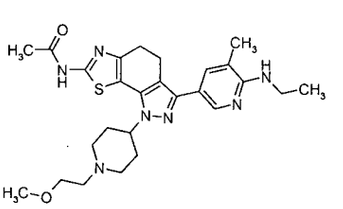
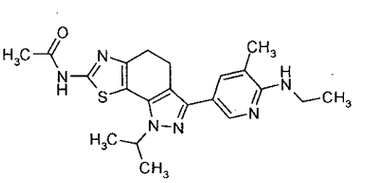
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-08		A-05	B-31	500	1,19
C-09		A-06	B-01	550	1,1
C-10		A-06	B-31	502	1,24
C-11		A-07	B-19	395	1,01
C-12		A-07	B-20	411	1,13

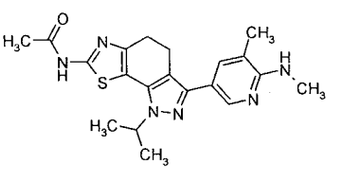
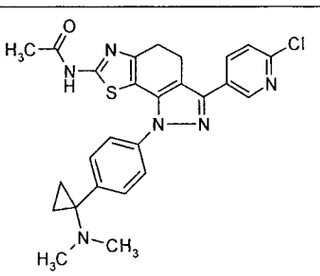
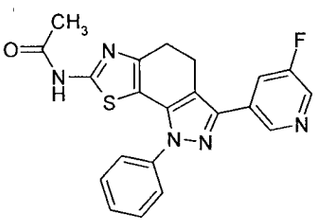
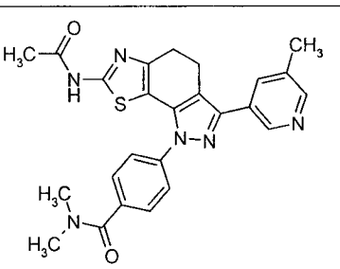
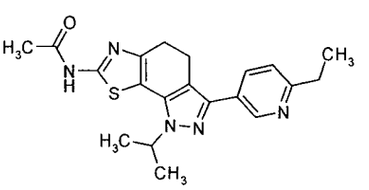
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-13		A-07	B-21	397	1,05
C-14		A-07	B-28	462	1,02
C-15		A-07	B-29	464	1,12
C-16		A-07	ciclopentil-hidrazina	409	1,18
C-17		A-07	etilhidrazina	369	0,99

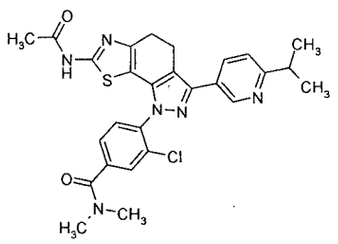
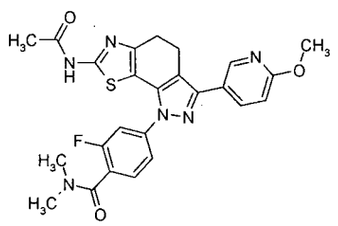
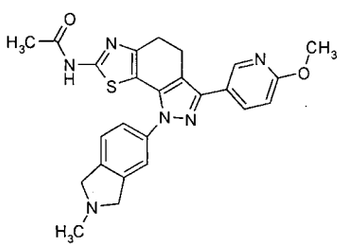
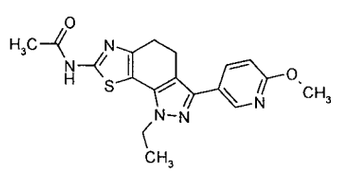
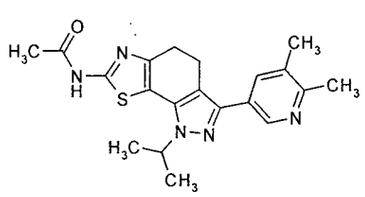
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-18		A-07	hidrazina	341	0,95
C-19		A-07	isopropil-hidrazina	383	1,03
C-20		A-07	o,o-dimetil-fenilhidrazina	445	1,09
C-21		A-07	o-metilfenil-hidrazina	431	1,11
C-22		A-07	t-butilhidrazina	397	1,14

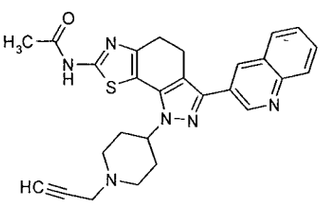
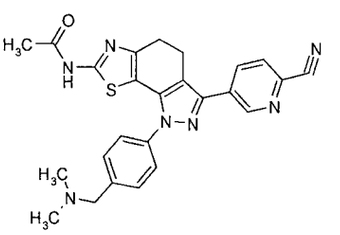
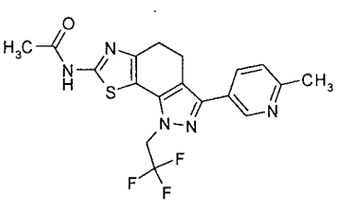
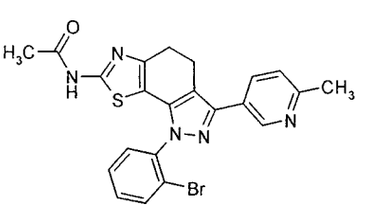
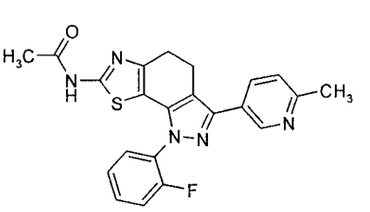
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-23		A-08	o-clorofenil hidrazina	508	1,15
C-24		A-09	ciclohexil-hidrazina	467	1,22
C-25		A-10	B-22	439	1,04
C-26		A-10	B-23	409	1,06
C-27		A-10	B-24	413	1,01

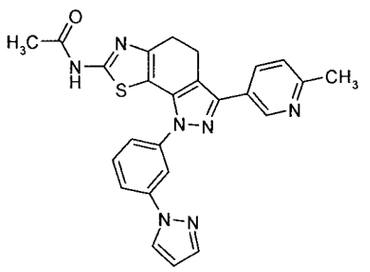
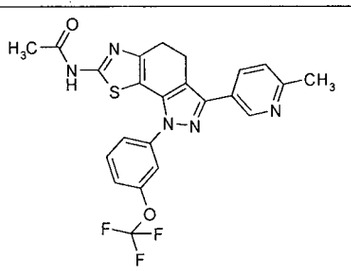
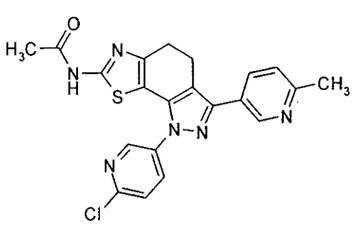
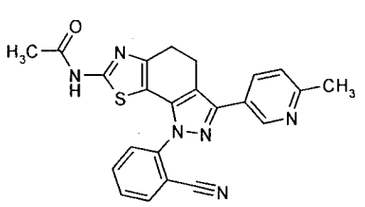
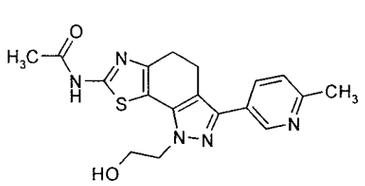
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-28		A-10	B-25	393	1,02
C-29		A-10	B-28	476	1,09
C-30		A-10	B-30	452	1,06
C-31		A-10	etilhidrazina	383	1,03
C-32		A-10	isopropil-hidrazina	397	1,1

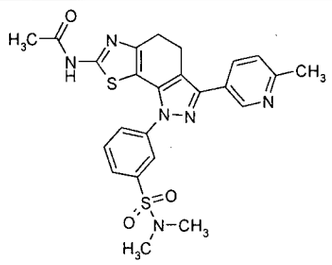
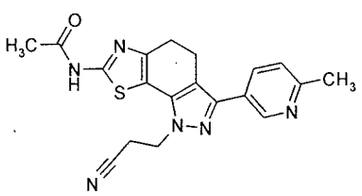
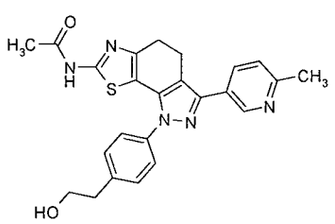
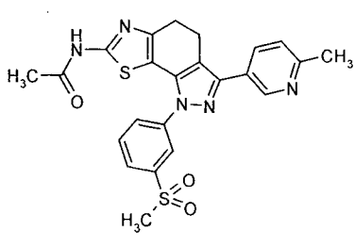
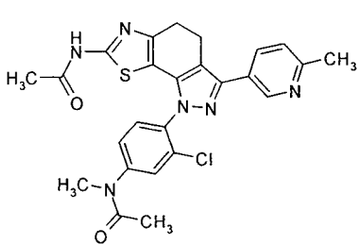
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-33		A-10	metilhidrazina	369	1,01
C-34		A-10	o-metilfenil-hidrazina	445	1,95
C-35		A-10	*t*-butilhidrazina	411	1,21
C-36		A-11	B-27	510	1,09
C-37		A-11	isopropil-hidrazina	411	1,14

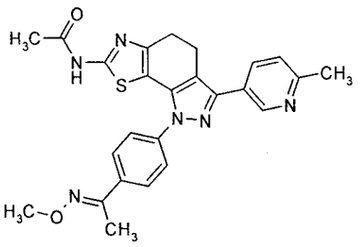
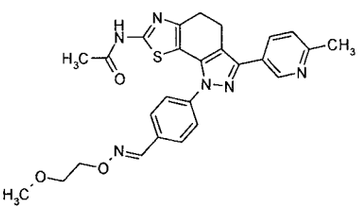
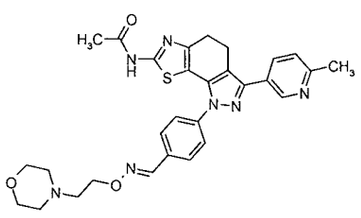
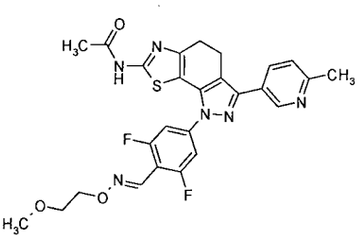
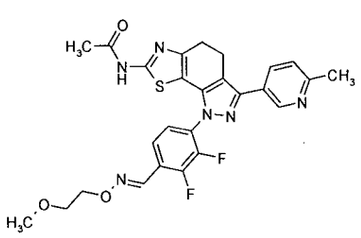
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-38		análoga a A-11	isopropil-hidrazina	397	1,06
C-39		A-12	B-04	505	1,6
C-40		A-13	fenilhidrazina	406	1,97
C-41		A-14	B-02	473	1,48
C-42		A-15	isopropil-hidrazina	382	1,12

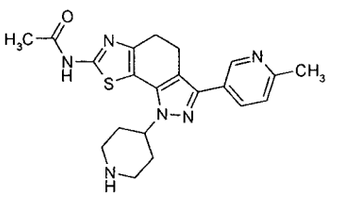
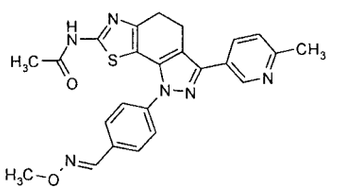
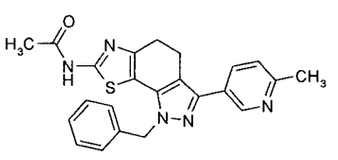
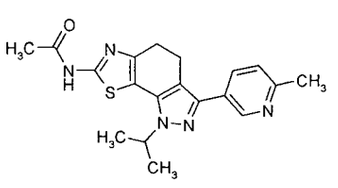
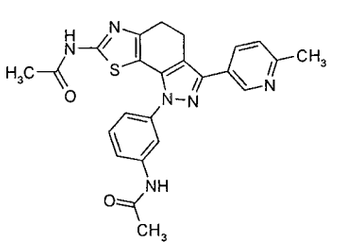
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-43		A-16	B-01	535	1,16
C-44		A-17	B-05	507	1,04
C-45		A-17	B-06	473	1,13
C-46		A-17	etilhidrazina	370	1,04
C-47		A-18	isopropil-hidrazina	382	1,1

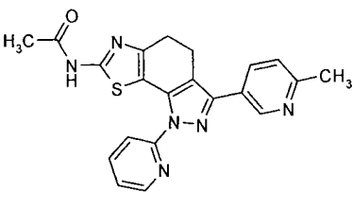
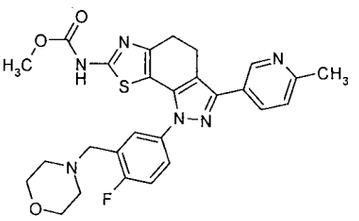
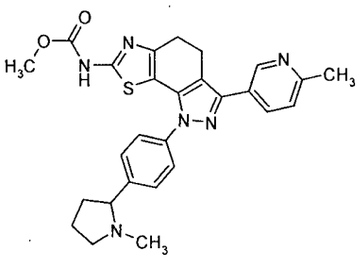
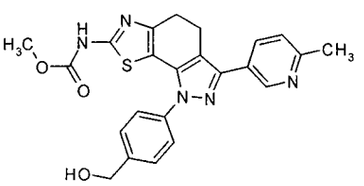
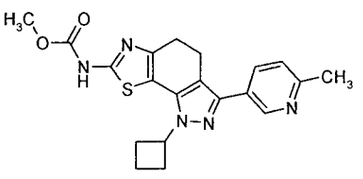
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-48		A-19	B-28	483	1,19
C-49		A-20	B-07	470	1,47
C-52		A-23	(2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazina	408	1,1
C-53		A-23	(2-bromo-fenil)-hidrazina	480	1,15
C-54		A-23	(2-fluoro-fenil)-hidrazina	420	1,12

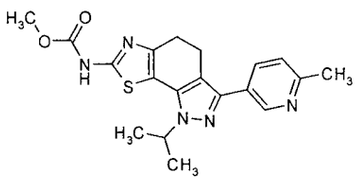
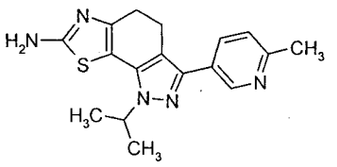
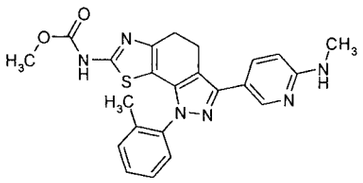
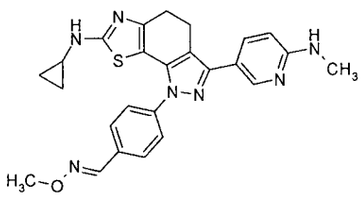
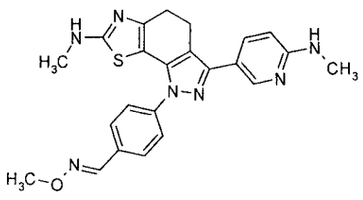
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-55		A-23	B-37	468	1,16
C-56		A-23	B-36	486	1,26
C-57		A-23	(6-cloro-piridin--3-il)-hidrazina	437	1,14
C-58		A-23	2-hidrazino-benzonitrilo	427	1,16
C-59		A-23	2-hidrazino-etanol	370	0,95

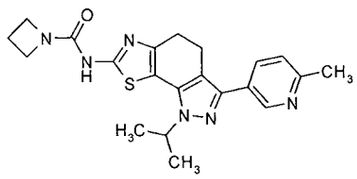
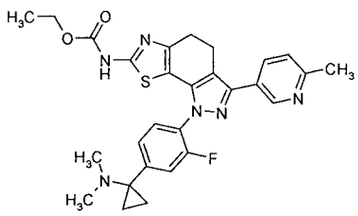
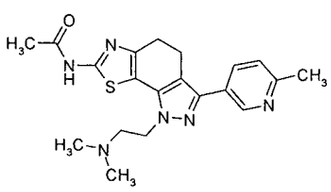
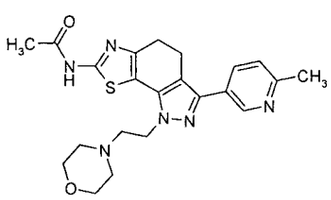
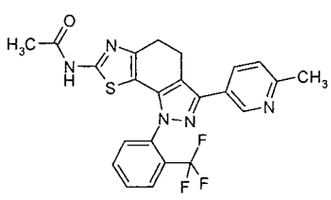
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-60		A-23	B-35	509	1,15
C-61		A-23	3-hidrazino-propionitrilo	379	1,01
C-62		A-23	B-08	446	1,45
C-63		A-23	B-12	480	1,01
C-64		A-23	B-13	507	1,78

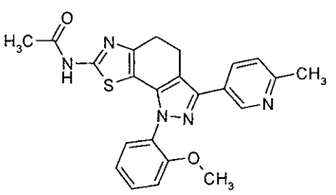
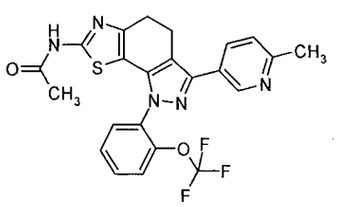
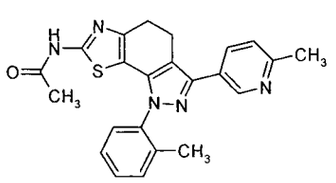
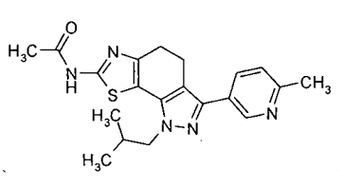
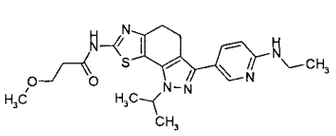
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-65		A-23	B-14	473	1,18
C-66		A-23	B-15	503	1,2
C-67		A-23	B-16	558	1,15
C-68		A-23	B-17	539	1,21
C-69		A-23	B-18	539	1,2

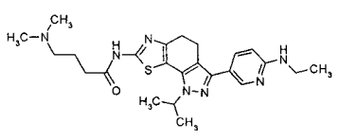
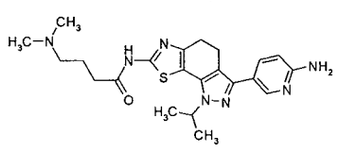
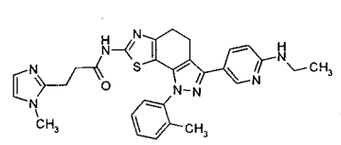
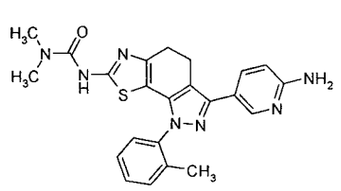
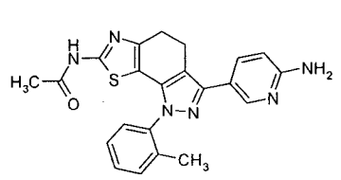
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-70		A-23	B-26	409	1,01
C-71		A-23	B-31	459	2,01
C-72		A-23	bencilhidrazina	416	1,14
C-73		A-23	isopropil-hidrazina	368	1,13
C-74		A-23	N-(3-hidrazino-fenil)-acetamida HCl	459	1,02

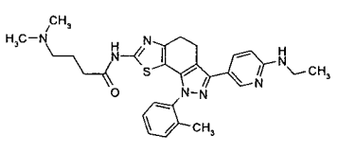
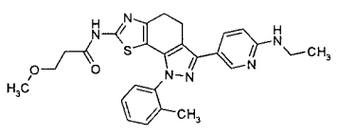
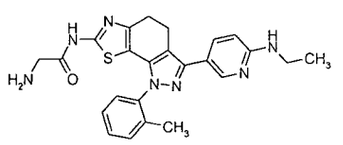
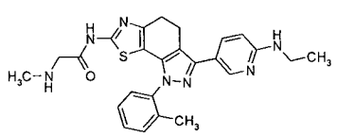
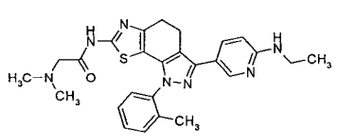
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-75		A-23	piridin-2-il-hidrazina	403	1,15
C-76		A-24	B-09	535	
C-77		A-24	B-10	501	
C-78		A-24	B-11	448	0,93
C-79		A-24	ciclobutil-hidrazina	396	1,01

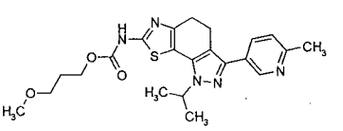
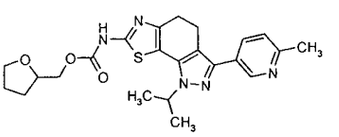
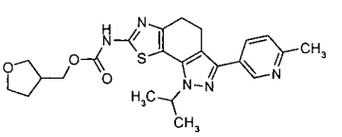
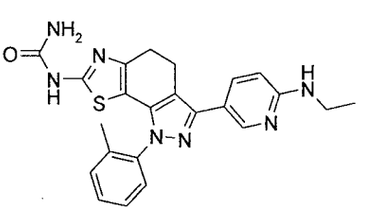
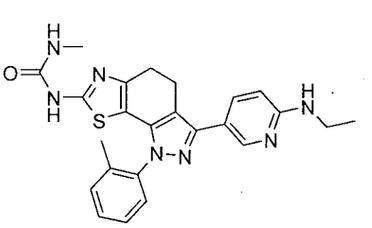
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-80		A-24	isopropil-hidrazina	384	0,99
C-81		A-27	isopropil-hidrazina	326	1,09
C-82		A-28	o-metilfenil-hidrazina	447	1,01
C-83		A-29	B-31	472	1,25
C-84		A-30	B-31	446	1,19

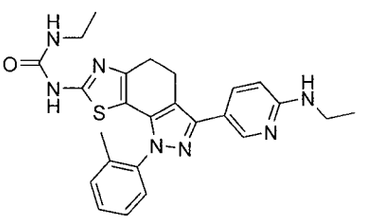
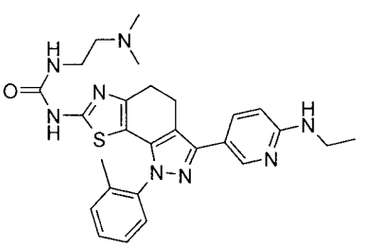
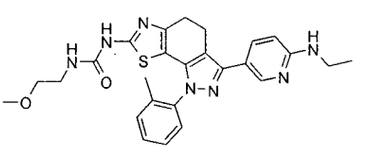
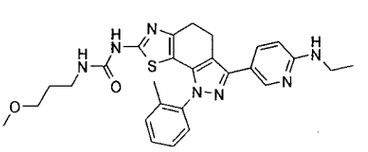
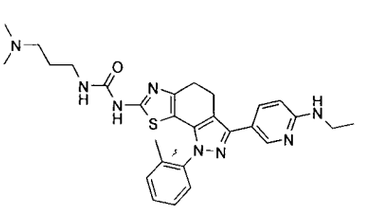
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-85		A-31	isopropil-hidrazina	409	1,08
C-86		A-35	B-32	533	
C-87		A-23	(2-hidrazino-etil)-dimetil-amina	397	1,27
C-88		A-23	(2-morfolin-4-il-etil)-hidrazina	439	1,25
C-89		A-23	(2-trifluoro-metil-fenil)-hidrazina	470	1,58

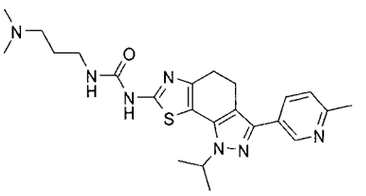
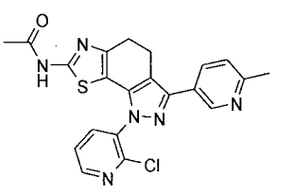
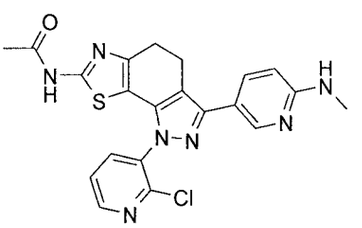
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-90		A-23	(2-metoxi-fenil)-hidrazina	432	1,47
C-91		A-23	(2-trifluoro-metoxi-fenil)-hidrazina	486	1,70
C-92		A-23	*o*-metilfenil-hidrazina	416	1,89
C-93		A-23	isobutil-hidrazina	382	1,86
C-94		A-36	isopropil-hidrazina	441	1,53

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-95		A-37	isopropil-hidrazina	468	1,63
C-96		A-47	isopropil-hidrazina	440	1,49
C-97		A-39	*o*-metilfenil-hidrazina	539	1,62
C-98		A-46	*o*-metilfenil-hidrazina	446	1,43
C-99		A-38	*o*-metilfenil-hidrazina	417	1,59

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-100		A-37	*o*-metilfenil-hidrazina	516	1,76
C-101		A-36	*o*-metilfenil-hidrazina	489	1,75
C-102		A-41	*o*-metilfenil-hidrazina	460	1,39
C-103		A-40	*o*-metilfenil-hidrazina	474	1,49
C-104		A-42	*o*-metilfenil-hidrazina	488	1,71

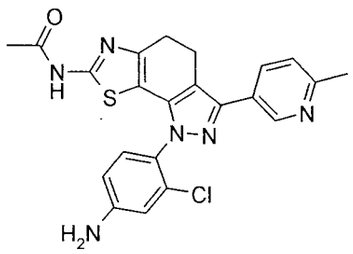
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-105		A-43	isopropilhidra-zina	442	1,46
C-106		A-44	isopropilhidra-zina	454	1,43
C-107		A-45	isopropilhidra-zina	454	1,44
C-108		A-49	hidrocloruro de o-tolil-hidrazina	446	1,53
C-109		A-48	hidrocloruro de o-tolil-hidrazina	460	1,59

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-110		A-50	hidrocloruro de o-tolil-hidrazina	474	
C-111		A-51	hidrocloruro de o-tolil-hidrazina	517	1,61
C-112		A-52	hidrocloruro de o-tolil-hidrazina	504	1,76
C-113		A-54	hidrocloruro de o-tolil-hidrazina	518	1,83
C-114		A-53	hidrocloruro de o-tolil-hidrazina	531	1,84

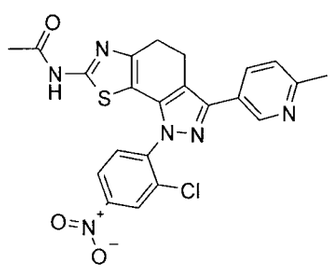
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Dicetona	Hidrazina	$[M+H]^+$	t.r.
C-115		A-55	hidrocloruro de isopropil-hidrazina	454	1,6
C-116		A-23	2-cloro-piridin--3-il-hidrazina	437/439	1,55
C-117		A-07	2-cloro-piridin--3-il-hidrazina	452	1,38

Ejemplos D

D-01) *N*-[1-(4-Amino-2-cloro-fenil)-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*--pirazolo[4,3-g]benzotiazol-7-il]-acetamida



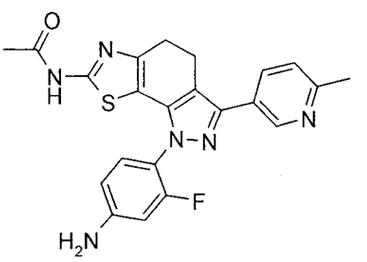
D-01a) *N*-[1-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]-benzotiazol-7-il]-acetamida



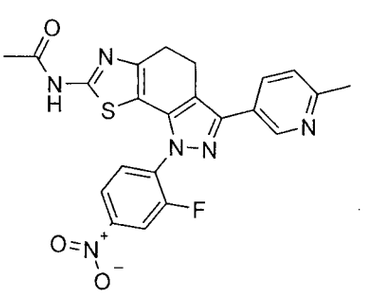
Se agita a 60 °C una suspensión de 5,0 g (15,2 mmol) de *N*-[6-(6-metil-piridina--3-carbonil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il]-acetamida (**A-23**) y 3,74 g (16,7 mmol) de hidrocloruro de (2-cloro-4-nitro-fenil)-hidrazina en 100 mL de ácido acético glacial. Tras agitar durante 24 horas a 60 °C se evapora el disolvente, se toma el residuo en 200 mL de ACN y se agita durante 20 minutos. Se separa por filtración el sólido y se seca a 40 °C proporcionando 5,33 g del producto deseado.

La mezcla de reacción de 5,30 g (11,0 mmol) de **D-01a**, 596 mg (2,20 mmol) de acetil-acetonato de vanadilo y 530 mg de Pt/C (al 5 %) en 180 mL de DMF y 270 mL de THF se hidrogena con una presión de hidrógeno de 3 bar a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla de reacción sobre Celite, y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se toma el residuo en ACN. Se separa por filtración el material sólido, y se seca a 60 °C, proporcionando 3,94 g **D-01**.

D-02) *N*-[1-(4-Amino-2-fluoro-fenil)-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*--pirazolo[4,3-g]benzotiazol-7-il]-acetamida



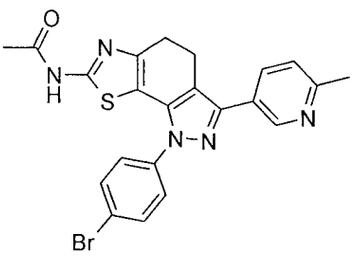
D-02a) *N*-[1-(2-Fluoro-4-nitro-fenil)-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]-benzo-tiazol-7-il]-acetamida



Se agita a 40 °C durante una noche una suspensión de 2,30 g (6,98 mmol) de **A-23** y 1,45 g (6,98 mmol) de hidrocloruro de (2-fluoro-4-nitro-fenil)-hidrazina en 40 mL de ácido acético glacial. Se evapora el disolvente, se añade agua, y se agita la mezcla durante 30 minutos. Se separa por filtración el precipitado formado y se seca en una estufa de secado a vacío a 40 °C, proporcionando 2,70 g de **D-02a**.

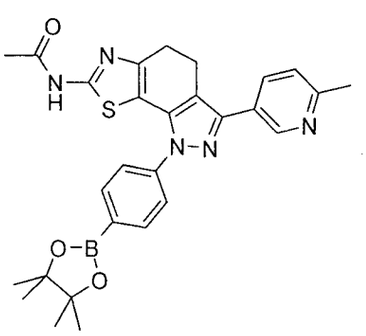
Una mezcla de reacción de 6,3 g (13,6 mmol) de **D-02a**, 734 mg (2,71 mmol) de acetil-acetonato de vanadilo y 700 mg de Pt/C (al 5 %) en 100 mL de DMF y 150 mL de THF se hidrogena con una presión de hidrógeno de 4 bar a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla de reacción sobre sílice, y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se toma el residuo en ACN, se separa por filtración el material sólido, y se seca a 60 °C proporcionando 5,34 g de **D-02**.

D-03) *N*-[1-(4-Bromo-fenil)-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo-[4,3-g]benzotiazol-7-il]-acetamida



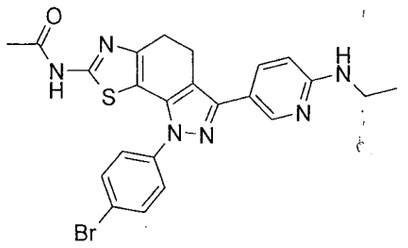
A una suspensión de 10,0 g (30,4 mmol) de **A-23** en 40 mL de ácido acético glacial se añaden 7,46 g (33,4 mmol) de hidrocloruro de (4-bromo-fenil)-hidrazina. Tras agitar a temperatura ambiente durante una noche se separa por filtración el precipitado, y se lava tres veces con EtOH. Se seca el sólido y proporciona 11 g de **D-03**.

D-04) *N*-{3-(6-Metil-piridin-3-il)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)--fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]benzotiazol-7-il}-acetamida



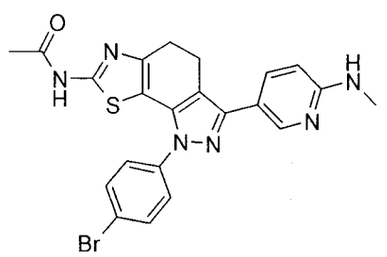
Una disolución de 5,50 g (11,4 mmol) de **D-03**, 3,20 g (12,6 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 3,38 g (34,4 mmol) de acetato potásico y 468 mg (0,572 mmol) de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paladio y DCM en 40 mL de DMF seca se calienta bajo una atmósfera de argón a 105 °C durante una noche. Se reduce la suspensión a la mitad de su volumen y se separa por filtración el precipitado, se lava dos veces con 5 mL de agua y 5 mL de EtOH, y se seca bajo presión reducida, proporcionando 5,6 g de **D-04**. El producto se usa sin más purificación en el siguiente paso.

D-05) *N*-[1-(4-Bromo-fenil)-3-(6-etilamino-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo-[4,3-g]benzotiazol-7-il]-acetamida



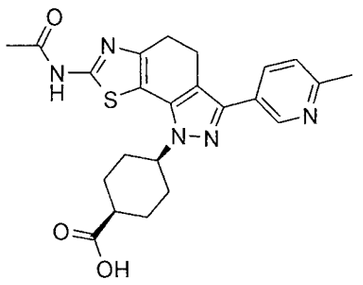
A una suspensión de 4,12 g (11,5 mmol) de **A-10** en 30 mL de ácido acético glacial se añaden 3,11 g (13,9 mmol) de hidrocloruro de (4-bromo-fenil)-hidrazina. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche y 1 hora a 50 °C, se evapora el disolvente, se suspende el residuo en 25 mL de MeOH y se sonica durante 25 minutos. Se separa por filtración el material sólido, y se seca proporcionando 1,66 g de **D-05**.

D-06) *N*-[1-(4-Bromo-fenil)-3-(6-metilamino-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo-[4,3-g]benzotiazol-7-il]-acetamida

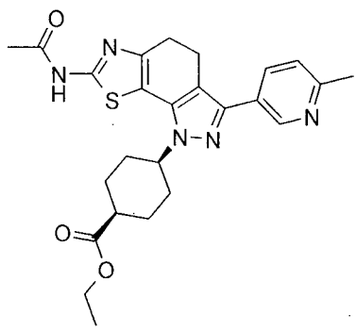


A una suspensión de 4,0 g (11,6 mmol) de **A-07** en 30 mL de ácido acético glacial se añaden 3,11 g (13,9 mmol) de hidrocloruro de (4-bromo-fenil)-hidrazina. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche y 1 hora a 50 °C, se evapora el disolvente, se suspende el residuo en 20 mL de EtOH y se sonica durante 25 minutos. Se separa por filtración el material sólido, y se seca proporcionando 2,66 g de **D-06**, que se utiliza sin más purificación.

D-07) Acido 4-[7-acetilamino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-g]-benzo-tiazol-1-il]-cis-ciclohexanocarboxílico



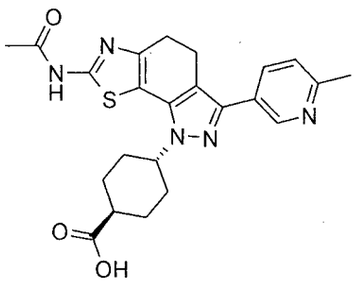
D-07a) Ester etílico de ácido 4-[7-acetilamino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-g]benzotiazol-1-il]-cis-ciclohexanocarboxílico



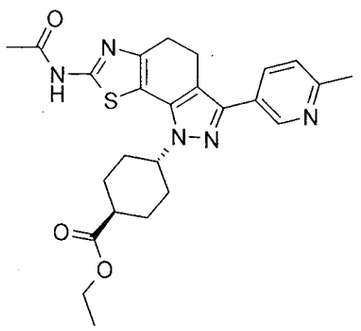
Se agita a 65 °C durante 50 horas una disolución de 1,30 g (3,95 mmol) de **A-23** y 1,01 g (4,74 mmol) de hidrocloruro de éster etílico de ácido 4-hidrazino-ciclohexano-carboxílico en 30 mL de ácido acético glacial. Se evapora el disolvente, y se toma el residuo en DMF. La purificación se efectúa mediante cromatografía RP-HPLC preparativa (gradiente 2 - 60 % de ACN). Después de liofilizar se obtienen 510 mg de **D-07a.**

A una disolución de 737 mg (1,54 mmol) de **D-07a** en 35 mL de THF se añade una disolución de 294 mg (12,3 mmol) de LiOH en 14 mL de agua. Se agita a 30 °C durante 3 días la mezcla de reacción. Se añade ácido acético glacial hasta alcanzar pH 4 - 5, y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se toma el residuo en DCM y se añade agua. Se separa por filtración el precipitado formado. Se añade más agua al filtrado para llevar a término la precipitación. Se secan las fracciones de sólido combinadas, proporcionando 372 mg de **D-07**.

D-08) Acido 4-[7-acetilamino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-g]-benzotiazol-1-il]-cis-ciclohexanocarboxílico



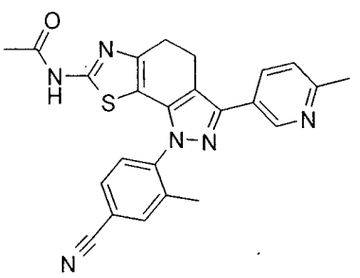
D-08a) Ester etílico de ácido 4-[7-acetilamino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-g]benzo-tiazol-1-il]-trans-ciclohexanocarboxílico



Se agita a 60 °C durante 50 horas una disolución de 1,30 g (3,95 mmol) de **A-23** y 0,967 g (4,34 mmol) de hidrocloruro de éster etílico de ácido 4-hidrazino-ciclohexano-carboxílico en 30 mL de ácido acético glacial. Se evapora el disolvente, y se toma el residuo en DMF. La purificación se efectúa mediante cromatografía RP preparativa (gradiente 2 % - 60 % de ACN). Después de liofilizar se obtienen 298 mg de **D-08a.**

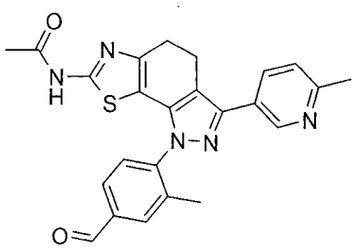
A una disolución de 371 mg (0,774 mmol) de **D-08a** en 17 mL de THF se añade una disolución de 148 mg (6,19 mmol) de LiOH en 7,0 mL de agua. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añade ácido acético glacial hasta alcanzar pH 4 - 5, y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se toma el residuo en DCM y se añade agua. Se separa por filtración el precipitado formado. Se añade más agua al filtrado para llevar a término la precipitación. Se secan a 40°C durante una noche las fracciones de sólido combinadas, proporcionando 284 mg de **D-08**.

D-09) *N*-[1-(4-Ciano-2-metil-fenil)-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo-[4,3-g]benzotiazol-7-il]-acetamida



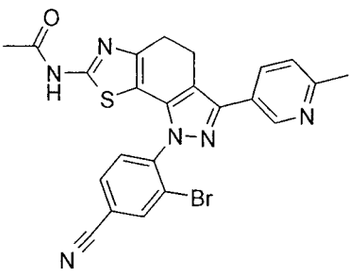
Se agita a 45 °C durante una noche una disolución de 2,50 g (8 mmol) de **A-23** y 1,68 g (11 mmol) de 4-hidrazino-3-metil-benzonitrilo en 10 mL de ácido acético glacial. Se evapora el disolvente y se toma el residuo en 10 mL de EtOH. Después de agitar durante una noche se separa por filtración el precipitado formado, y se seca proporcionando 1,4 g de **D-09**.

D-10) *N*-[1-(4-Formil-2-metil-fenil)-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo-[4,3-g]benzotiazol-7-il]-acetamida



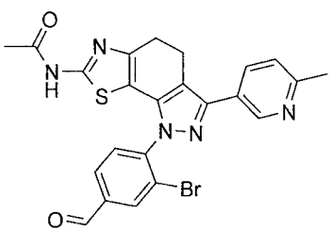
A una mezcla de reacción de 600 mg (1,36 mmol) de **D-09** en 2,0 mL de ácido acético glacial, 2,0 mL de piridina y 2,0 mL de agua se añaden 1,0 g (21,7 mmol) de ácido fórmico y 300 mg de níquel Raney, y se agita a 90 °C durante 30 minutos. Se filtra la mezcla de reacción, sin enfriarla, y se lava con 5 mL de ácido acético glacial. Se evapora bajo presión reducida el filtrado y se añaden 10 mL de agua al residuo. Se separa por filtración el precipitado formado, se lava con agua y se seca a vacío, proporcionando 450 mg de **D-10**, que se usa en el siguiente paso sin más purificación.

D-11) *N*-[1-(2-Bromo-4-ciano-fenil)-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo-[4,3-g]benzotiazol-7-il]-acetamida



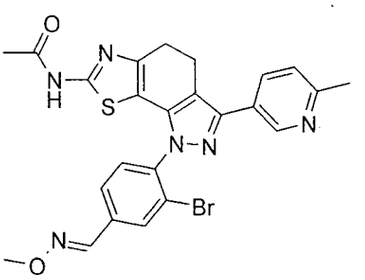
Se agita a 60 °C durante 3 horas una disolución de 5,0 g (15,2 mmol) de **A-23** y 5,20 g (22,1 mmol) de 3-bromo-4-hidrazino-benzonitrilo en 20 ml de ácido acético glacial. Se evapora el disolvente, y se toma el residuo en 10 mL de EtOH. Tras agitar durante una noche se separa por filtración el precipitado formado, y se seca, proporcionando 4,30 g del producto deseado **D-11**.

D-12) *N*-[1-(2-Bromo-4-formil-fenil)-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo-[4,3-g]benzotiazol-7-il]-acetamida



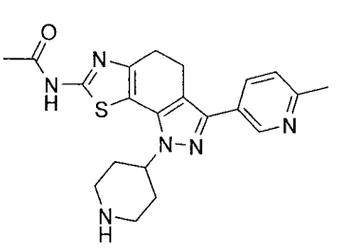
A una mezcla de reacción de 600 mg (1,19 mmol) de **D-11** en 2 mL de ácido acético glacial, 2 mL de piridina y 2 mL de agua se añaden 1,0 g (21,7 mmol) de ácido fórmico y 300 mg de níquel Raney, y se agita a 90 °C durante 30 minutos. Se filtra la mezcla de reacción, sin enfriarla, y se lava dos veces con 20 mL de MeOH/DCM. Se evapora bajo presión reducida el filtrado y se añaden 10 mL de agua al residuo. Se separa por filtración el precipitado formado, se lava dos veces con 3 mL de agua y se seca a vacío, proporcionando 588 mg de **D-12**, que se usa en el siguiente paso sin más purificación.

D-13) *N*-[1-[2-Bromo-4-(metoxiimino-metil)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5--dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]benzotiazol-7-il]-acetamida



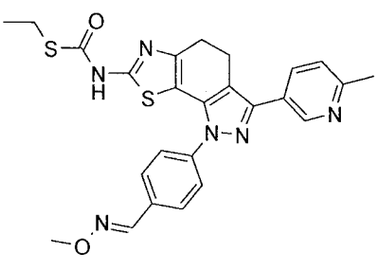
Se agita a 40 °C durante una noche una mezcla de reacción de 170 mg (0,301 mmol) de **D-12** y 50,3 mg (0,602 mmol) de hidrocloruro de *O*-metil-hidroxilamina en 2 mL de MeOH. Se evapora bajo presión reducida la mezcla de reacción, y se toma el residuo en 2 mL de MeOH/DCM con 5 % de trietilamina. La purificación se efectúa mediante HPLC preparativa, proporcionando 150 mg de **D-13**.

D-14) *N*-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-1-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo-[4,3-g]-benzotiazol-7-il]-acetamida



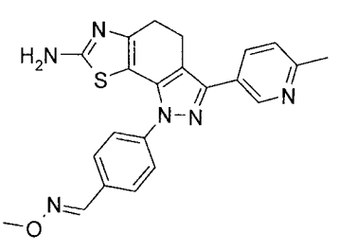
Se agita a 80 °C durante 72 horas una disolución de 5,20 g (15,8 mmol) de **A-23** y 3,6 g (19,1 mmol de **B-26** en 200 ml de ácido acético glacial. Se evapora el disolvente, y se toma el residuo en agua y disolución acuosa al 5% de carbonato potásico. Se separa por filtración el precipitado formado, y se lava con agua. La purificación del producto bruto se efectúa mediante MPLC (DCM/MeOH 93:7 como eluyente) proporcionando 4,0 g de **D-14**.

D-15) S-Ester etílico de ácido [1-[4-(metoxiimino-metil)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]benzotiazol-7-il]-tiocarbámico



A una disolución de 150 mg (0,306 mmol) de **D-16** en 2 mL de NMP se añaden 153 µL (0,895 mmol) de diisopropiletilamina y 122 mg (0,981 mmol) de cloro-tioformiato de etilo. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua a la reacción y se extrae dos veces con 15 mL de DCM la mezcla resultante. Se secan sobre Na_2SO_4 las fases orgánicas combinadas y se evaporan bajo presión reducida, proporcionando 150 mg de **D-15,** que se emplean en el paso siguiente sin más purificación.

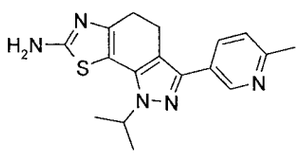
D-16) 4-[7-Amino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-g]benzotiazol-1-il]-benzaldehído *O*-metil-oxima



A una disolución de 500 mg (1,09 mmol) de **D-29** en 10 mL de MeOH y 3 mL de DCM se añaden 5 mL de disolución de HCl 4 M en dioxano. Se agita la mezcla de reacción a 60 °C durante 6 horas. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se toma el residuo en agua y DCM. Se añade carbonato potásico hasta que la fase acuosa se hace básica. Después de separar las fases se lava la fase acuosa dos veces con 50 mL de DCM. Se lavan las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa 1 M de HCl. Se añade una pequeña cantidad de MeOH a la fase orgánica, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente bajo presión reducida, proporcionando

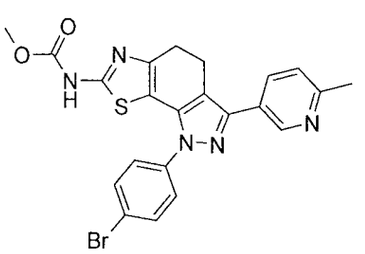
113 mg de **D-16**, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

D-17) 1-Isopropil-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]benzotiazol--7-ilamina



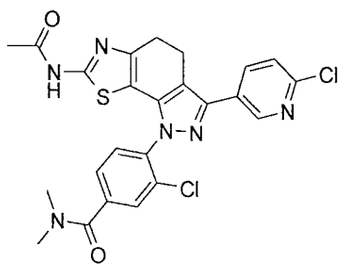
A una suspensión de 4,7 g (13 mmol) de **C-73** en 5 mL de dioxano se añaden gota a gota 2,14 mL de disolución acuosa concentrada de HCl. Una vez completada la adición, se calienta la mezcla de reacción a 95 °C durante 2 horas. Se añade disolución saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción enfriada, hasta que se alcanza pH 8. Se separa por filtración el precipitado formado, se lava dos veces con 5 mL de agua y se seca a vacío, proporcionando 3,70 mg de **D-17**, que se usa en el siguiente paso sin más purificación.

D-18) Ester metílico de ácido [1-(4-bromo-fenil)-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro--1*H*-pirazolo[4,3-g]benzotiazol-7-il]-carbámico



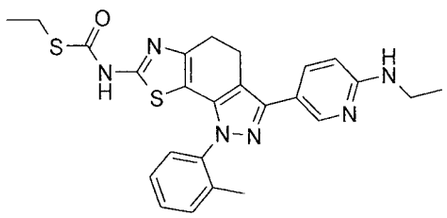
Se agita a 50 °C durante 48 horas una mezcla de 400 mg (1,27 mmol) de **A-24** y 284 mg (1,27 mmol) de hidrocloruro de (4-bromo-fenil)-hidrazina en 10 mL de ácido acético glacial. Se evapora el disolvente, se toma el residuo en MeOH y se sonica durante 15 minutos. Se separa por filtración el material sólido y se seca, proporcionando 780 mg de **D-18**.

D-19) 4-[7-Acetilamino-3-(6-cloro-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-g]-benzo-tiazol-1-il]-3-cloro-*N,N*-dimetil-benzamida



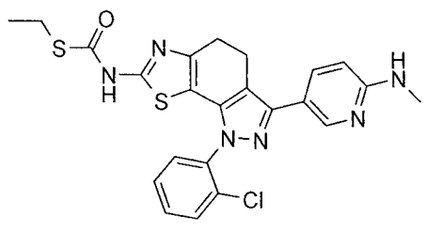
Se agita a 40 °C durante una noche una mezcla de 1,50 g (4,29 mmol) de **A-12** y 1,39 g (5,58 mmol) de **B-01** en 35 mL de ácido acético glacial. Se evapora el disolvente, y se toma el residuo en DCM y disolución saturada de Na_2CO_3. Se extrae dos veces con DCM la fase acuosa, se secan sobre $MgSO_4$ las fases orgánicas combinadas, y se evaporan bajo presión reducida, proporcionando 1,05 g de **D-19**.

D-20) S-Ester etílico de ácido [3-(6-etilamino-piridin-3-il)-1-o-tolil-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]benzo-tiazol-7-il]-tiocarbámico



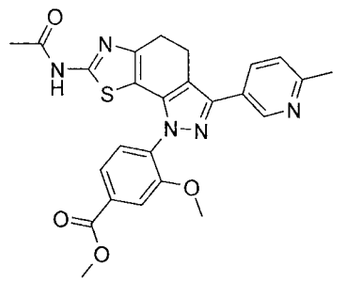
Se agita a 80 °C durante una noche una disolución de 2,50 g (4,94 mmol) de **A-34** y 0,941 g (1,11 mmol) de hidrocloruro de 2-metil-fenilhidrazina en 10 mL de ácido acético glacial. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se toma el residuo en DMSO/MeOH. Se separa por filtración el material sólido, y el filtrado se purifica mediante HPLC preparativa, proporcionando 0,680 g de **D-20,** que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

D-21) S-Ester etílico de ácido [1-(2-cloro-fenil)-3-(6-metilamino-piridin-3-il)-4,5--dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]benzotiazol-7-il]-tiocarbámico



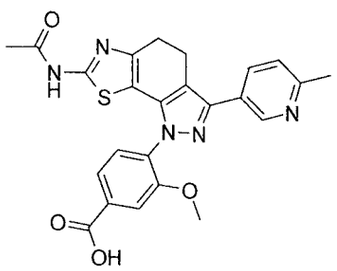
A una suspensión de 200 mg (0,512 mmol) de **A-33** en 15 mL de isopropanol se añaden 275 mg (1,54 mmol) de hidrocloruro de 2-clorofenilhidrazina. Tras agitar a 80 °C durante una noche se evapora el disolvente bajo presión reducida, proporcionando 150 mg de **D-21**, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

D-22) Ester metílico de ácido 4-[7-acetilamino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-g]benzo-tiazol-1-il]-3-metoxi-benzoico



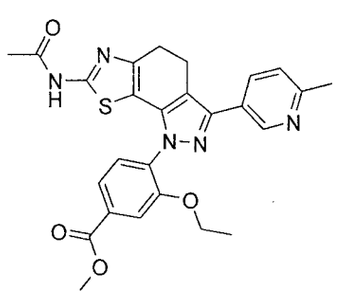
Se agita a 60 °C durante una noche una mezcla de reacción de 3 g (8,93 mmol) de **A-23** y 2,5 g (13 mmol) de **B-33** en 20 mL de ácido acético glacial. Se evapora el disolvente y se toma el residuo en 10 mL de EtOH. Se separa por filtración el precipitado, se lava dos veces con 4 mL de EtOH y se seca, proporcionando 3,30 g de **D-22**.

D-23) Acido 4-[7-acetilamino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-*g*]-benzotiazol-1-il]-3-metoxi-benzoico



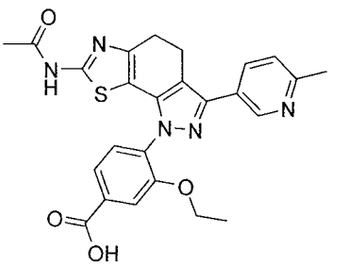
Se prepara **D-23** de manera análoga a **D-25**

D-24) Ester metílico de ácido 4-[7-acetilamino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-g]benzo-tiazol-1-il]-3-etoxi-benzoico



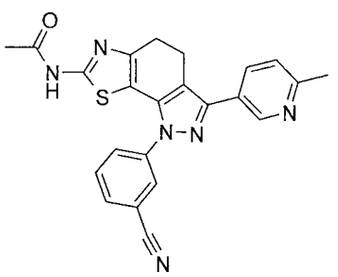
Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de reacción de 6,72 g (22 mmol) de **A-23** y 4,29 g (20 mmol) de **B-34** en 50 mL de ácido acético glacial. Se evapora el disolvente y se toma en dioxano el residuo. Después de liofilizar, se suspende el residuo en 40 mL de EtOH y se somete a ultrasonidos durante algunos minutos. Se separa por filtración el material sólido, proporcionando 4,80 g del producto deseado **D-24**.

D-25) Acido 4-[7-acetilamino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-*g*]-benzo-tiazol-1-il]-3-etoxi-benzoico



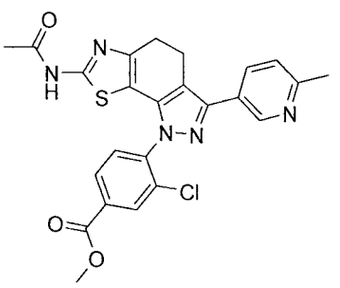
Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas una disolución de 4,80 g (9,44 mmol) de **D-24** y 1,61 g (37,8 mmol) de LiOH en 60 mL de dioxano y 12 mL de agua. Se añaden a la reacción 100 mL agua y 1 M de disolución acuosa de HCl hasta alcanzar pH 4. Se añade más agua (150 mL) y se separa por filtración el precipitado formado, se lava cinco veces con 20 mL de agua, se suspende en agua y se seca en un liofilizador, proporcionando 4,30 g de **D-25**.

D-26) *N*-[1-(3-Ciano-fenil)-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]-benzotiazol-7-il]-acetamida



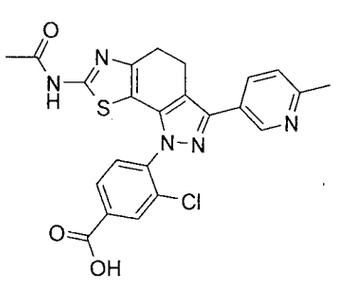
Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de reacción de 5,04 g (15 mmol) de **A-23** y 2,40 g (16,2 mmol) de 3-hidrazino-benzonitrilo en 50 mL de ácido acético glacial. Se separa por filtración el precipitado formado, se lava dos veces con 75 mL de ácido acético glacial y se seca, proporcionando 4,04 g de **D-26**.

D-27) Ester metílico de ácido 4-[7-acetilamino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-g]benzo-tiazol-1-il]-3-cloro-benzoico



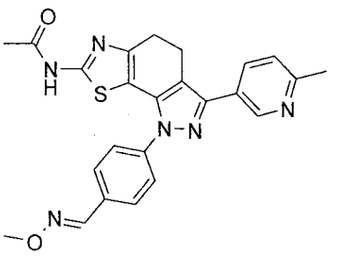
Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de reacción de 4,16 g (12 mmol) de **A-23** y 2,79 g (13,2 mmol) de éster metílico de ácido 3-cloro-4--hidrazinobenzoico en 30 mL de ácido acético glacial. Se evapora el disolvente, y se toma el residuo en dioxano/agua. Después de liofilizar, se suspende el residuo en 50 mL de EtOH y se somete a ultrasonidos durante algunos minutos. Se separa por filtración el material sólido, se lava con 50 mL de EtOH y se seca, proporcionando 2,61 g de **D-27**.

D-28) Ester metílico de ácido 4-[7-acetilamino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-g]benzo-tiazol-1-il]-3-cloro-benzoico



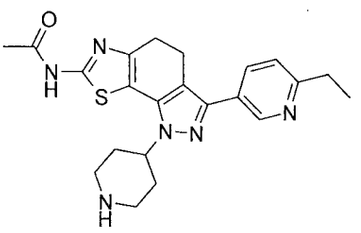
Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas una disolución de 2,60 g (5,16 mmol) de **D-27** y 879 g (20,6 mmol) de LiOH en 30 mL de dioxano y 8 mL de agua. Se añaden a la reacción 150 mL agua y disolución acuosa 1 M de HCl hasta alcanzar pH 4. Se añade más agua (150 mL) y se separa por filtración el precipitado formado, se lava cinco veces con 20 mL de agua, se suspende en agua y se seca en un liofilizador, proporcionando 1,72 g de **D-28**.

D-29) *N*-[1-[4-(Metoxiimino-metil)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*--pirazolo[4,3-g]benzotiazol-7-il]-acetamida



Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de reacción de 2,00 g (6,07 mmol) de **A-23** y 1,74 g (7,29 mmol) de **B-31** en 20 mL de ácido acético glacial. El disolvente se evapora bajo a presión reducida. Se añade agua al residuo y se extrae siete veces con DCM. Se lavan las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de NaCl, se secan sobre Na_2SO_4, y se evapora el disolvente bajo presión reducida proporcionando 2,68 g de **D-29**.

D-30) *N*-[3-(6-Etil-piridin-3-il)-1-piperidin-4-il-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]-benzotiazol-7-il]-acetamida



Se puede sintetizar **D-30** de manera análoga a **D-14**.

Ejemplos E

E-01) *N*-[1-(2-Cloro-4-{[1-ciclobutil-1-pirrolidin-1-il-met-(E)-iliden]-amino}-fenil)-3--(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il]-acetamida

A una disolución de 597 mg (3 mmol) de ciclobutil-pirrolidin-1-il-metanona en 2 mL de CH_2Cl_2 seco se añade una disolución de 330 µL (3,9 mmol) de cloruro de oxalilo en 1 mL de CH_2Cl_2, y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A una disolución de 100 mg (0,23 mmol) de **D01** en 1 mL de NMP se añade, en una porción, la disolución recientemente preparada de cloruro de 1-(cloro--ciclobutil-metilen)-pirrolidinio en 3 mL de CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se evapora el CH_2Cl_2 y se aísla el producto de la disolución en NMP tanto por RP-HPLC como por HPLC en fase normal. Rendimiento: 81 mg.

Los ejemplos **E-02** hasta **E-04** se preparan por un procedimiento análogo al del Ejemplo **E-01**

E-05) *N*-[1-[4-(6-Cloro-piridin-3-il)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*--pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il]-acetamida

Se añaden intermedio **D-04** (70 mg), 2-cloro-5-bromopiridina (38 mg) y carbonato potásico (73 mg) a DMF (1 mL). Se purga con argón el matraz de reacción y se añade tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (8 mg). Se calienta la reacción a 110 °C durante 24 horas. Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente, se filtra y se lava con MeOH (300 µL). El filtrado resultante se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O--TFA pH 1). Rendimiento: 3 mg.

E-06) *N*-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-1-(4-tiofen-3-il-fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo-[3',4':3,4]benzo[1,2-*d*]tiazol-7-il]-acetamida

Se añaden intermedio **D-04** (70 mg), 3-bromotiofeno (33 mg) y carbonato potásico (73 mg) a DMF (1 mL). Se purga con argón el matraz de reacción y se añade tetraquis(trifenil-fosfina)paladio(0) (8 mg). Se calienta la reacción a 110 °C durante 24 horas. Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente, se filtra y se lava con MeOH (300 µL). El filtrado resultante se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Rendimiento: 2 mg.

E-07) *N*-[1-(2'-Metoxi-bifenil-4-il)-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo-[3',4':3,4]benzo[1,2-*d*]tiazol-7-il]-acetamida

Se añaden intermedio **D-04** (70 mg), 2-bromoanisol (37 mg) y carbonato potásico (73 mg) a DMF (1 mL). Se purga con argón el matraz de reacción y se añade tetraquis(trifenil-fosfina)paladio(0) (8 mg). Se calienta la reacción a 110 °C durante 24 horas. Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente, se filtra y se lava con MeOH (300 µL). El filtrado resultante se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Rendimiento: 20 mg, 30.

E-08) *N*-{3-(6-Metil-piridin-3-il)-1-[4-(4-metil-piridin-3-il)-fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il}-acetamida

Se añaden intermedio **D-04** (150 mg), 3-bromo-4-metilpiridina (50 µL) y carbonato potásico (390 mg) a DMF (5 mL). Se purga con argón el matraz de reacción y se añade tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (8 mg). Se calienta la reacción a 100 °C durante 3,5 horas. Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente y se añade a DCM (15 mL). Se filtra la mezcla resultante y se lava con DCM (15 mL). Se elimina el DCM bajo presión reducida y la disolución en DMF resultante se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Rendimiento: 16 mg.

E-09) *N*-[3-(6-Etilamino-piridin-3-il)-1-(4-piridin-3-il-fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo-[4,3-*g*]benzotiazol-7-il]-acetamida

Se añaden intermedio **D-05** (156 mg), ácido piridina-3-borónico (80 mg) y carbonato potásico (75 mg) a DMF (4 mL). Se purga con argón el matraz de reacción y se añade tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (35 mg). Se calienta la reacción a 100 °C durante 24 horas. Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente y se añade a DCM (15 mL). Se filtra la mezcla resultante y se lava con DCM (15 mL). Se elimina el DCM bajo presión reducida y se purifica la disolución en DMF resultante mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Rendimiento: 49 mg.

E-10) *N*-{3-(6-Etilamino-piridin-3-il)-1-[4-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-4,5-dihidro-1*H*--pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il}-acetamida

Se añaden intermedio **D-05** (515 mg), éster pinacólico de ácido 4-metilpiridina--4-borónico (480 mg) y carbonato potásico (990 mg) a DMF (15 mL). Se purga el matraz de reacción con argón y se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (120 mg). Se calienta la reacción a 100 °C durante 24 horas. Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente y se añade a DCM (15 ml). Se filtra la mezcla resultante y se lava con DCM (15 mL). Se elimina el DCM bajo presión reducida y se purifica la disolución en DMF resultante mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Rendimiento: 120 mg.

E-11) *N*-{3-(6-Metilamino-piridin-3-il)-1-[4-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-4,5-dihidro-1*H*--pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il}-acetamida

Se añaden intermedio **D-06** (500 mg), éster pinacólico de ácido 2-metilpiridina--4-borónico (480 mg) y carbonato potásico (990 mg) a DMF (15 mL). Se purga el matraz de reacción con argón y se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (120 mg). Se calienta la mezcla de reacción a 110 ºC durante 2 horas en un microondas. Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente y se añade a DCM (15 mL). Se filtra la mezcla resultante y se lava con DCM (15 mL). Se elimina el DCM bajo presión reducida y se purifica la disolución en DMF resultante mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O--TFA pH 1). Rendimiento: 226 mg.

E-12) Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 4-[(S)-7-acetilamino-3-(6-metil--piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-*g*]benzo-tiazol-1-il]-ciclohexanocarboxílico

A una suspensión de 40 mg (0,09 mmol) de **D07** en DMF se añaden 45 µL (0,27 mmol) de DIPEA y 40 mg (0,11 mmol) de HATU. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de añadir 14 µL (0,10 mmol) de 1-metil-4-(metilamino)piperidina. La mezcla se agita durante una noche. Se recoge el producto precipitado y se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y agua. Por último, se seca a vacío el producto. Rendimiento: 30 mg.

Los ejemplos **E-13** y **E-14** se preparan por un procedimiento análogo al del Ejemplo **E-12.** Si los compuestos no precipitan con suficiente pureza se purifican mediante HPLC-MS preparativa.

E-15) *N*-[1-[4-(Metoxiimino-metil)-2-metil-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro--1*H*-pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il]-acetamida

Se añaden intermedio **D-10** (3,3 g) e hidrocloruro de metoxiamina (1,3 g) a MeOH (20 mL) y se agita a 40 °C durante 30 minutos. Después se elimina el disolvente bajo presión reducida, se añaden 5 mL de NMP, y se purifica la disolución en DMF resultante mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-hidrogenocarbonato amónico pH 9,3). Rendimiento: 1,78 g.

E-16) *N*-[1-[4-(Isopropoxiimino-metil)-2-metil-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5--dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il]-acetamida

Se añaden intermedio **D-10** (70 mg) e hidrocloruro de isopropoxiamina (42 mg) a MeOH (2 mL) y se agita a 40 °C durante una noche. Después se elimina el disolvente bajo presión reducida, se disuelve en una mezcla de MeOH/DCM, y se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-hidrogenocarbonato amónico pH 9,3). Rendimiento: 48 mg.

E-17) *N*-[1-[2-Etinil-4-(metoxiimino-metil)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro--1*H*-pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il]-acetamida

Se añaden intermedio **D-13** (70 mg), trimetilsililacetileno (15 mg), yoduro de cobre(I) (1 mg), cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio(II) (5 mg), trifenilfosfina (7 mg), y dietilamina (500 µL) a DMSO (500 µL). Después se calienta la mezcla de reacción a 115 ºC durante 100 segundos en un microondas. Se filtra la mezcla de reacción y se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-hidrogenocarbonato amónico pH 9,3). Después se disuelve este material en THF (1 mL) y se añade TBAF (100 µL de una disolución 1 M en THF). Se calienta la mezcla de reacción a 40 °C durante 1 hora. Se filtra la mezcla de reacción y se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O--hidrogenocarbonato amónico pH 9,3). Rendimiento: 7 mg.

E-18) *N*-[1-[4-(Metoxiimino-metil)-2-prop-1-inil-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5--dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il]-acetamida

Se añaden intermedio **D-13** (140 mg), cloruro de litio (33 mg), cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (18 mg) y trifenilfosfina (27 mg) a DMSO y se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después se añade en porciones tributil(1--propinil)-estaño (171 mg) y luego se calienta la mezcla de reacción a 105 °C durante 25 minutos. Se filtra la mezcla de reacción, y se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-hidrogenocarbonato amónico pH 9,3). Rendimiento: 35 mg.

E-19) Dimetilamida de ácido 4-[7-acetilamino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-*g*]benzo-tiazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico

A una mezcla de **D-14** (15 mg, 367 µmol) y trietilamina (76,3 µL, 551 µmol) en 2 mL de THF se añade, a 0 °C, cloruro de dimetilcarbamoílo (33,7 µL, 367 µmol). Se agita la mezcla de reacción toda la noche a TA. Se filtra la mezcla de reacción y se secan los sólidos a vacío y a 40 °C. Rendimiento: 15 mg

Se preparan **E-20** a **E-26** con un procedimiento análogo al ejemplo **E-19.**

E-27) *N*-{3-(6-Metil-piridin-3-il)-1-[1-(3-piridin-3-il-prop-2-inil)-piperidin-4-il]-4,5--dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il}-acetamida

Se agita a 80 °C durante 1 hora una mezcla de **D-14** (10 mg, 245 µmol), formaldehído (37 % en agua, 92 µL, 1,22 mmol), bromuro de cobre(I) (70,2 mg, 490 µmol), 3-etinilpiridina (50,5 mg, 490 µmol) y tamices moleculares (4 Å) en 5 mL de dioxano seco bajo una atmósfera de argón. Se filtra la mezcla de reacción, se añade DCM, y se lava con agua y con salmuera la mezcla de reacción. Se seca sobre $MgSO_4$ la fase orgánica, y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante RP-HPLC preparativa (5-98 % de ACN en agua). Rendimiento: 8,2 mg.

El ejemplo **E-28** se prepara de manera análoga al ejemplo **E-27.**

E-30) *N*-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-1-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-4,5-dihidro-1*H*--pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il]-acetamida

Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla de **D-14** (8,00 g, 19,6 mmol), 2-piridinacarboxaldehído (3,15 g, 29,4 mmol) y ácido acético (3,7 mL, 43,1 mmol) en 60 mL de MeOH/DCM (1/1, v/v) . Después se añade trisacetoxiborohidruro de sodio (12,5 g, 58,5 mmol), y se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente y después durante 2 horas a 40 °C. Se vierte la mezcla de reacción sobre hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con DCM que contiene 10 % de MeOH. Se secan sobre Na_2SO_4 las fases orgánicas combinadas, y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante trituración con acetato de etilo, cromatografía flash (gel de sílice, 0 – 10 % de MeOH en DCM que contiene 0,5 % de amoníaco) y finalmente se tritura con EtOH y dioxano. Rendimiento: 3,61 g.

Se preparan **E-29** y **E-31** con un procedimiento análogo al ejemplo **E-30.**

E-32) [1-[4-(Metoxiimino-metil)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*--pirazolo[4,3-g]benzotiazol-7-il]-urea

Se agita a 90 °C durante una noche una disolución de 50 mg (010 mmol) de **D-15** y amoníaco en 1 mL de NMP. La mezcla de reacción se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1 - 2). Rendimiento: 1,13 mg.

E-33) *N*-[1-[4-(Metoxiimino-metil)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*--pirazolo[4,3-g]benzotiazol-7-il]-propionamida

A una disolución de 50 mg (0,12 mmol) de **D-16** en 1 mL de NMP se añaden 60 µL (0,351 mmol) de diisopropiletilamina y 32 µL (0,367 mmol) de cloruro de propionilo, y se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-ácido fórmico pH 2 - 3).
Rendimiento: 20 mg.

E-34) 2-Metoxi-*N*-[1-[4-(metoxiimino-metil)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro--1*H*-pirazolo[4,3-g]benzotiazol-7-il]-acetamida

A una disolución de 100 mg (0,204 mmol) de **D-16** en 1 mL de NMP se añaden

102 µL (0,597 mmol) de diisopropiletilamina y 60 µL (0,658 mmol) de cloruro de metoxi-acetilo, y se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-ácido fórmico pH 2 - 3). Rendimiento: 46,9 mg.

E-35) 2-Hidroxi-*N*-[1-[4-(metoxiimino-metil)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5--dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]benzotiazol-7-il]-acetamida

A una disolución de 453 mg (0,331 mmol) de **D-16** en 1 mL NMP se añaden 165 µL (0,964 mmol) de diisopropiletilamina y 226 µL (1,99 mmol) de cloruro de acetoxi-acetilo y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añaden 20 mL de agua a la reacción y se extrae tres veces con 25 mL de DCM la mezcla resultante. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El producto crudo aislado se disuelve en 5 mL de MeOH y se añaden 2 mL (33,1 mmol, 32 %) de disolución de amoníaco. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 horas se evapora el disolvente bajo presión reducida y se toma el residuo en NMP. La mezcla de reacción se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-ácido fórmico pH 2 - 3). Rendimiento: 22,7 mg.

E-36) [1-Isopropil-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol--7-il]-amida de ácido ciclobutanocarboxílico

Se disuelven intermedio **D-17** (150 mg) y di-isopropiletil amina (0,18 g) en NMP (1 mL). Después se añade cloruro de ciclobutanocarbonilo (0,16 g) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden MeOH (1 mL) y 1 gota de HCL (conc.), y se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O--hidrogenocarbonato amónico pH 9,3). Rendimiento: 52 mg.

E-37) *N*-[1-Isopropil-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]-benzotiazol-7-il]-isobutiramida

Se disuelven intermedio **D-17** (150 mg) y di-isopropiletil amina (0,18 g) en NMP (1 mL). Después se añade cloruro isobutírico (0,15 g) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añaden MeOH (1 mL) y 1 gota de HCL (concentrado), y se agita la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente.

Se filtra la mezcla de reacción y se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-hidrogenocarbonato amónico pH 9,3). Rendimiento: 57 mg.

E-38) [1-Isopropil-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico

Se disuelven ácido ciclopropilcarboxílico (0,12 g), diisopropiletilamina (0,12 g) y TBTU (0,44 g) en DCM (1 mL) y se hacen reaccionar a 30 °C durante 30 minutos. Después se añade gota a gota una disolución de intermedio **D-17** (150 mg) en NMP (1 mL) a la mezcla de reacción, que después se calienta a 90 °C durante 4 horas. Luego se añade MeOH (1 mL) y 1 gota de HCL (conc.), y se agita la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-hidrogenocarbonato amónico pH 9,3).
Rendimiento: 70 mg.

E-39) *N*-[1-Isopropil-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]-benzotiazol-7-il]-formamida

Se reúnen ácido fórmico (0,53 mL) y anhídrido de ácido acético (0,65 mL), y se agitan a 30 °C durante 30 minutos. Se enfría la disolución hasta 0 °C y se añade intermedio **D-17** (150 mg). La mezcla de reacción se deja reaccionar durante una noche a 30ºC. Después se añade la mezcla de reacción a isopropanol (10 mL), se separa por filtración el sólido resultante, y se seca a vacío. Rendimiento: 119 mg.

E-40) Ester metílico de ácido [1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]benzotiazol-7-il]-carbámico

A una disolución de 200 mg (0,302 mmol) de **D-18** en 2 mL de DMSO se añaden, bajo nitrógeno, 105 mg (0,936 mmol) de 2-metil-propan-2-olato de potasio, 70 mg (0,103 mmol) de PEPPSI y 70 µL (0,630 mmol) de 1-metil-piperazina. Se calienta la mezcla de reacción con irradiación de microondas a 130 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-hidrogenocarbonato amónico pH 9,3). Rendimiento: 10,9 mg.

E-41) Ester metílico de ácido [1-{4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}--3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]benzotiazol-7-il]-carbámico

A una disolución de 200 mg (0,302 mmol) de **D-18** en 2 mL de DMSO se añaden, bajo nitrógeno, 105 mg (0,936 mmol) de 2-metil-propan-2-olato de potasio, 70 mg (0,103 mmol) de PEPPSI y 110 mg (0,600 mmol) de 1-metil-4-piperidin-4-il--piperazina. Se calienta la mezcla de reacción con irradiación de microondas (Biotage) a 130 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-hidrogenocarbonato amónico pH 9,3). Rendimiento: 4,6 mg.

E-42) 4-{7-Acetilamino-3-[6-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-piridin-3-il]-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-g]benzotiazol-1-il}-3-cloro-*N,N*-dimetil-benzamida

Una mezcla de reacción de 70 mg (0,133 mmol) de **D-19**, 13,2 g (0,159 mmol) de dimetil-prop-2-inil-amina, 2,52 mg (0,013 mmol) de CuI, 9,32 mg (0,013 mmol) de dicloruro de bis-(trifenil-fosfano)-paladio(II) y 6,96 mg (0,027 mmol) de trifenil-fosfano en 500 µL de dietilamina y 500 µL DMSO, bajo argón, se calienta con irradiación de microondas (Biotage) a 90 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-ácido fórmico pH 2 - 3). Rendimiento: 20 mg.

E-43) 4-{7-Acetilamino-3-[6-(3-metoxi-prop-1-inil)-piridin-3-il]-4,5-dihidro--pirazolo[4,3-g]benzotiazol-1-il}-3-cloro-*N,N*-dimetil-benzamida

Una mezcla de reacción de 100 mg (0,190 mmol) de **D-19**, 29 µL (0,341 mmol) de 3-metoxi-propino, 3,6 mg (0,019 mmol) de CuI, 26,6 mg (0,038 mmol) de dicloruro de bis-(trifenil-fosfano)-paladio(II) y 9,94 mg (0,038 mmol) de trifenil-fosfano en 500 µL de dietilamina y 500 µL de DMSO, bajo argón, se calienta con irradiación de microondas (Biotage) a 100 °C durante 120 minutos. La mezcla de reacción se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-hidrogenocarbonato amónico pH 9,3).
Rendimiento: 30 mg.

E-44) 4-[7-Acetilamino-3-(6-ciclopropiletinil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo-[4,3-g]benzotiazol-1-il]-3-cloro-*N,N*-dimetil-benzamida

Una mezcla de reacción de 70 mg (0,133 mmol) de **D-19**, 15,8 mg (0,239 mmol) de etinil-ciclopropano, 2,52 mg (0,013 mmol) de CuI, 9,32 mg (0,013 mmol) de

dicloruro de bis-(trifenil-fosfano)-paladio(II) y 6,96 mg (0,027 mmol) de trifenil-fosfano en 500 µL de dietilamina y 500 µL de DMSO, bajo argón, se calienta con irradiación de microondas a 100 °C durante 150 minutos. La mezcla de reacción se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-hidrogenocarbonato amónico pH 9,3). Rendimiento: 26 mg.

E-45) 4-{7-Acetilamino-3-[6-(3-hidroxi-prop-1-inil)-piridin-3-il]-4,5-dihidro-pirazolo-[4,3-g]benzotiazol-1-il}-3-cloro-*N,N*-dimetil-benzamida

Una mezcla de reacción de 70 mg (0,133 mmol de **D-19**, 8,93 mg (0,159 mmol) de prop-2-in-1ol, 2,52 mg (0,013 mmol) de CuI, 9,32 mg (0,013 mmol) de dicloruro de bis-(trifenil-fosfano)-paladio(II) y 6,96 mg (0,027 mmol) de trifenil-fosfano en 500 µL de dietilamina y 500 µL de DMSO, bajo argón, se calienta con irradiación de microondas a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-hidrogenocarbonato amónico pH 9,3). Rendimiento: 23 mg.

E-46) 4-[7-Acetilamino-3-(6-feniletinil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-g]-benzotiazol-1-il]-3-cloro-*N,N*-dimetil-benzamida

Una mezcla de reacción de 150 mg (0,284 mmol) de **D-19**, 34,9 mg (0,341 mmol) de etinilbenceno, 5,4 mg (0,028 mmol) de CuI, 20,0 mg (0,028 mmol) de dicloruro de bis-(trifenil-fosfano)-paladio(II) y 14,9 mg (0,057 mmol) de trifenil-fosfano en 500 µL de dietilamina y 500 µL de DMSO, bajo argón, se calienta con irradiación de microondas (Biotage) a 100 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-hidrogenocarbonato amónico pH 9,3). Rendimiento: 8 mg.

E-47) 3-[3-(6-Etilamino-piridin-3-il)-1-o-tolil-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]-benzotiazol-7-il]-1,1-dimetil-urea

A 700 µL de una disolución 1 M de dimetilamina en THF se añaden 170 mg (0,346 mmol) de **D-20**. Se calienta la mezcla de reacción a 85 °C durante 2 horas. Se añade TFA a la mezcla de reacción y la purificación se efectúa mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1 - 2). Rendimiento: 109 mg.

E-48) 1-Etil-3-[3-(6-etilamino-piridin-3-il)-1-o-tolil-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-g]-benzotiazol-7-il]-1-metil-urea

Se calienta a 85 °C durante 2 horas una disolución de 170 mg (0,346 mmol) de **D-20** y 60 µL (0,698 mmol) de etilmetilamina en 200 µL de THF. Se separa por filtración el material sólido, y se purifica el filtrado mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1 - 2). Rendimiento: 54,3 mg.

E-49) [1-(2-Cloro-fenil)-3-(6-metilamino-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]-benzotiazol-7-il]-amida de ácido azetidina-1-carboxílico

Una disolución de 200 mg (0,42 mmol) de **D-21**, 240 µL (4,2 mmol) de azetidina y 271 µL (2,1 mmol) de diisopropiletilamina en 10 mL de isopropanol se calienta con irradiación de microondas a 100 °C durante 40 minutos. Se evapora el disolvente bajo presión reducida, se toma el residuo en NMP y se añaden 3 gotas de TFA. La disolución se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1 - 2). Rendimiento: 65 mg.

E-50) 4-[7-Acetilamino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-*g*] benzotiazol-1-il]-3,*N*-dimetoxi-*N*-metil-benzamida

Se disuelven intermedio **D-23** (500 mg), diisopropiletilamina (0,5 g) y HATU (0,6 g) en DCM (10 mL). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añade 1,2-dimetilhidroxilamina (0,12 g), y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se elimina el disolvente bajo presión reducida, y se añade isopropanol (5 mL), seguido de agua (5 mL). Se recoge por filtración el precipitado resultante, se lava con agua (5 mL), y se seca el sólido bajo presión reducida. Rendimiento: 460 mg.

E-51) 4-[7-Acetilamino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-pirazolo[4,3-*g*]-benzotiazol-1-il]-3-etoxi-*N*,*N*-dimetil-benzamida

Se añaden intermedio **D-25** (500 mg) y 1,1'-carbonildiimidazol (96 mg) a acetato de etilo (2,4 mL) y NMP (0,6 mL). Después se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añaden dimetilamina (250 µL, disolución 2 M en THF) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante una

noche. Después se elimina el disolvente bajo presión reducida, se disuelve en NMP, se filtra, y se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-hidrogenocarbonato amónico pH 9,3). Rendimiento: 124 mg.

E-52) *N*-[1-[3-(Metoxiimino-metil)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*--pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il]-acetamida

Se disuelven intermedio **D-26** (106 mg) e hidrocloruro de metoxilamina (128 mg) en DCM/MeOH (50:50, 20 mL). Después se añaden níquel Raney (220 mg) e hipofosfito sódico hidrato (220 mg) a temperatura ambiente, y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas. Se filtra la mezcla resultante, y se concentra bajo presión reducida el filtrado. Se filtra el aceite resultante, se disuelve en NMP el filtrado, y se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-ácido fórmico pH 2-3). Rendimiento: 10 mg.

E-53) Ester etílico de ácido 4-[7-acetilamino-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro--pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-1-il]-3-cloro-benzoico

Se disuelven intermedio **D-28** (73 mg) y HATU (0,67 g) en NMP (1 mL), y se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se añaden diisopropiletil-amina (30 µL) y EtOH (63 µL), y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se filtra la mezcla de reacción, y se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O--hidrogenocarbonato amónico pH 9,3). Rendimiento: 34 mg.

E-54) *N*-[1-[2-Cloro-4-(4-fluoro-piperidina-1-carbonil)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)--4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il]-acetamida

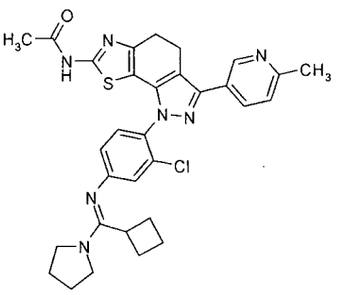
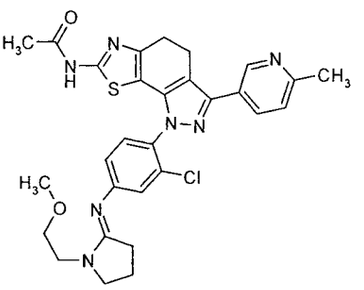
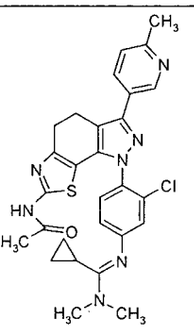
Se disuelven intermedio **D-28** (100 mg), TBTU (100 mg) y diisopropiletil amina (106 µl) en DMF (1 mL), y se agita a 35 °C durante una noche. Después se filtra la mezcla de reacción y se purifica empleando RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Rendimiento: 15 mg.

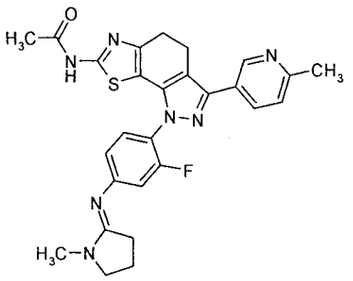
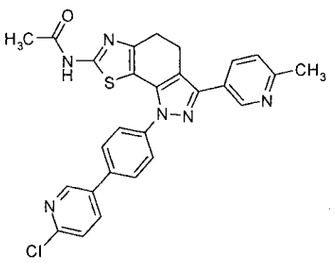
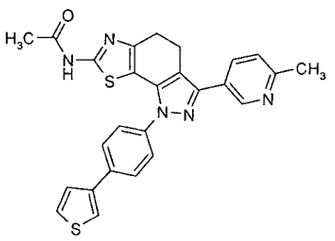
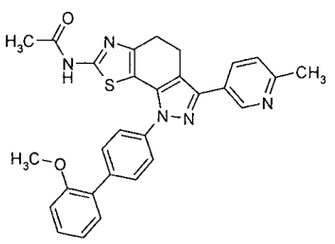
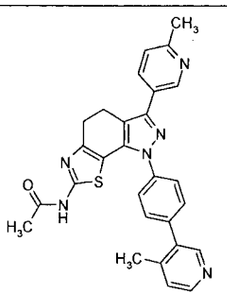
E-55) *N*-[1-(4-Acetil-2-metoxi-fenil)-3-(6-metil-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo-[4,3-*g*]benzotiazol-7-il]-acetamida

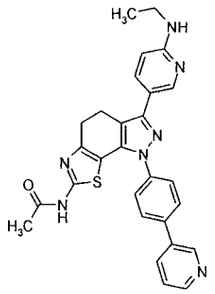
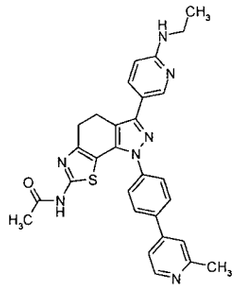
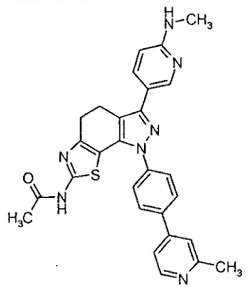
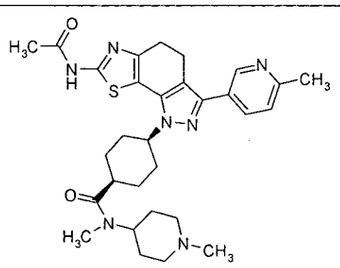
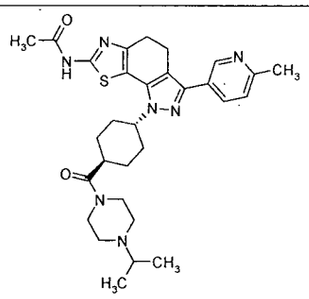
Se disuelve **E-50** (250 mg) en THF (15 mL) y se pone bajo una atmósfera de argón. Después se añade una disolución de metil-litio (1,5 M, 2,6 mL) en el transcurso

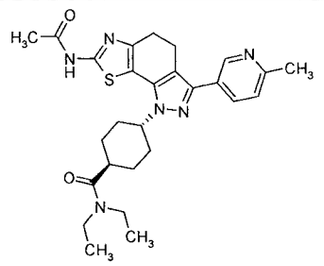
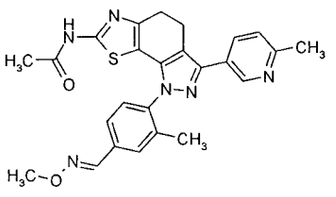
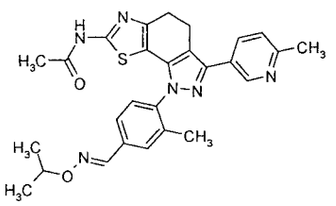
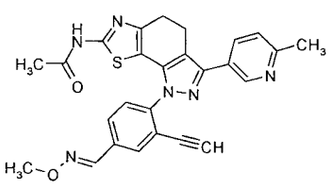
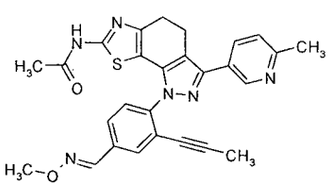
de 1 minuto, y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora más. Se añade disolución saturada de cloruro amónico (1 mL), y se elimina el THF bajo presión reducida. Se disuelve en DMSO (1,8 mL) y agua (0,2 mL) el material resultante, y se purifica mediante RP-LC/MS (ACN:H_2O-TFA pH 1). Rendimiento: 12 mg.

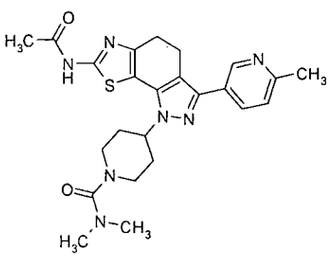
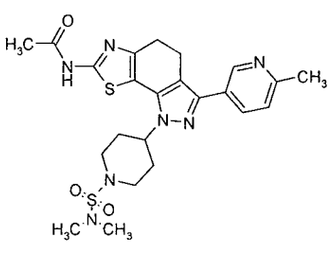
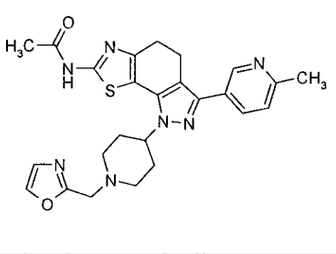
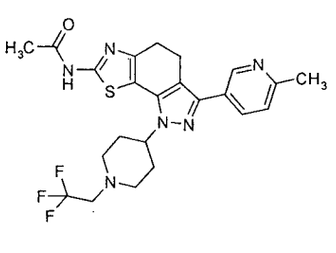
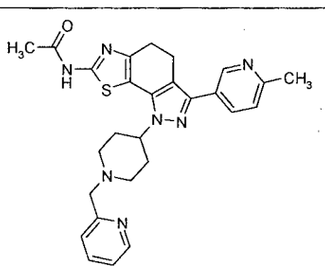
Tabla 2: Ejemplos E-01 – E-55

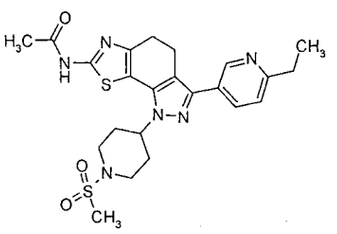
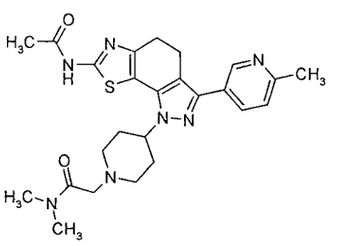
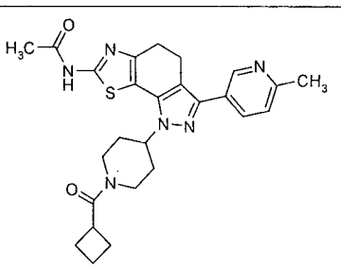
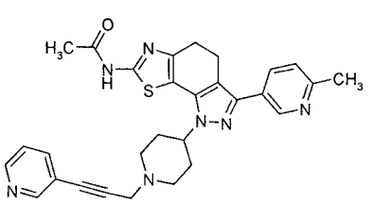
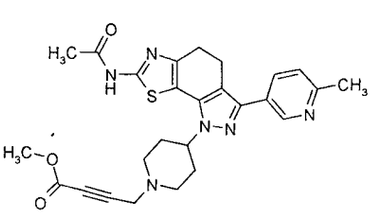
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Intermedio	$[M+H]^+$	t.r.
E-01		D-01	586	1,29
E-02		D-01	576	1,15
E-03		D-01	546	1,16

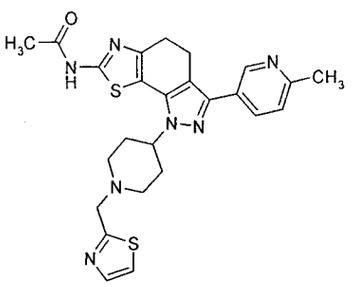
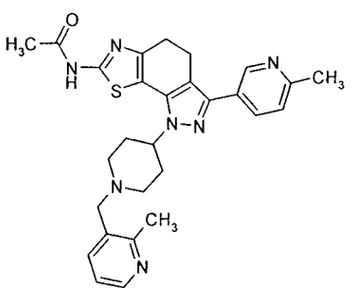
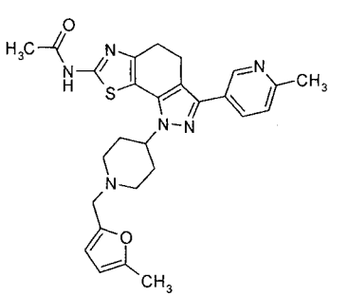
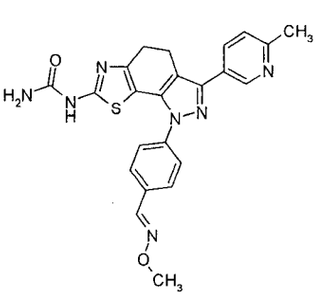
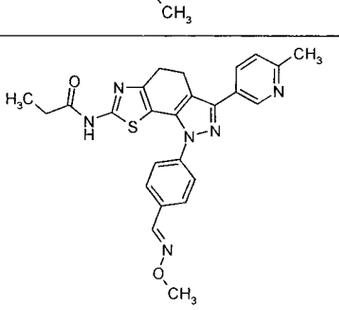
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Intermedio	$[M+H]^+$	t.r.
E-04		D-02	516	1,09
E-05		D-04	513	1,17
E-06		D-04	484	2,14
E-07		D-04	508	1,27
E-08		D-04	493	1,14

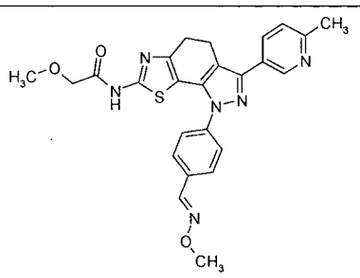
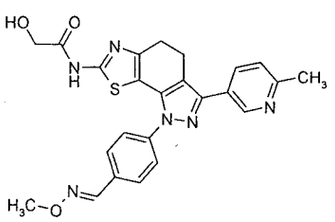
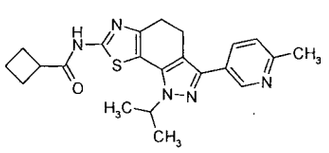
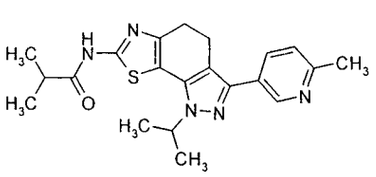
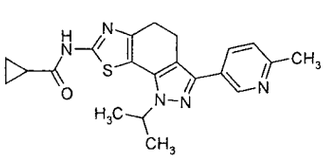
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Intermedio	$[M+H]^+$	t.r.
E-09		D-05	508	1,1
E-10		D-05	522	1,16
E-11		D-06	508	1,1
E-12		D-07	562	1,05
E-13		D-08	562	1,11

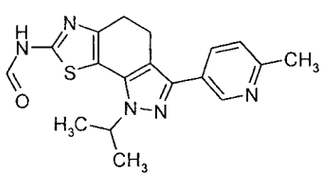
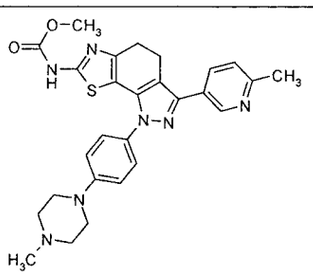
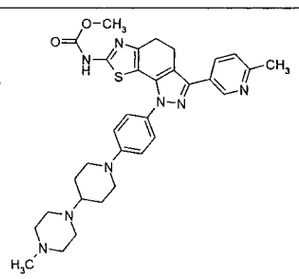
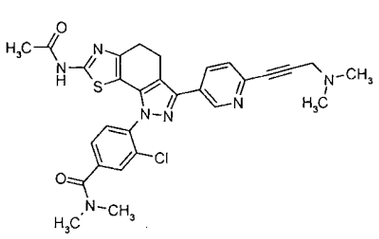
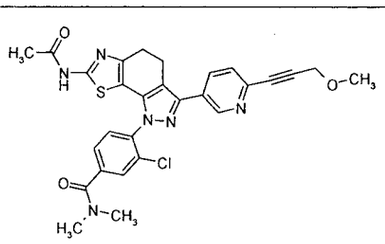
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Intermedio	$[M+H]^+$	t.r.
E-14		D-08	507	1,22
E-15		D-10	473	1,16
E-16		D-10	501	1,28
E-17		D-13	483	1,15
E-18		D-13	497	1,19

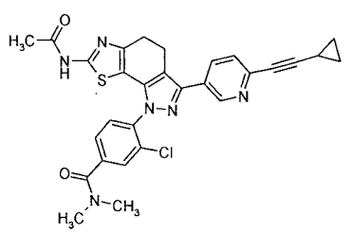
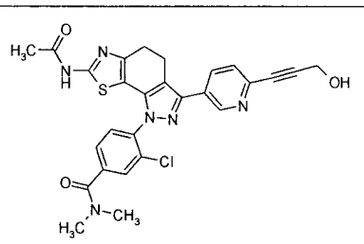
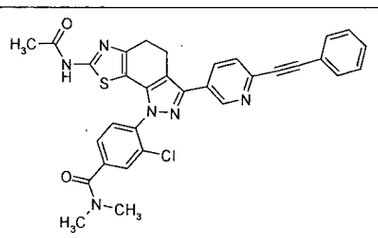
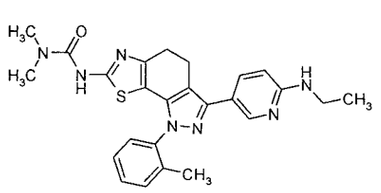
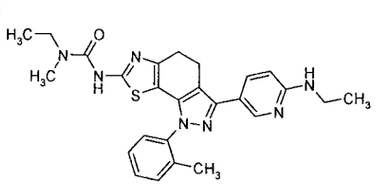
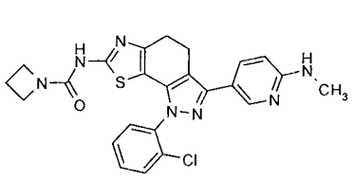
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Intermedio	$[M+H]^+$	t.r.
E-19		D-14	480	t0
E-20		D-14	516	1,51
E-21		D-14	490	1,03
E-22		D-14	491	2,05
E-23		D-14	500	1,05

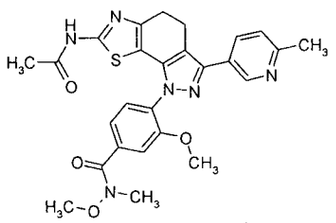
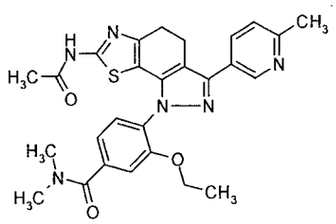
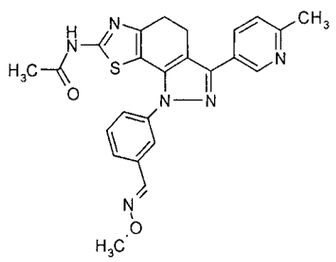
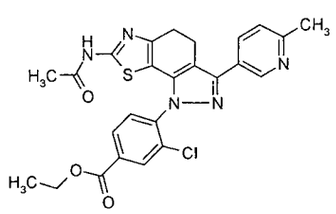
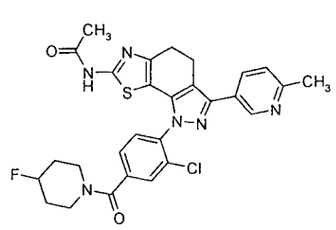
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Intermedio	$[M+H]^+$	t.r.
E-24		D-30	501	1,09
E-25		D-14	494	0,99
E-26		D-14	491	1,06
E-27		D-14	524	1,07
E-28		D-14	505	1,09

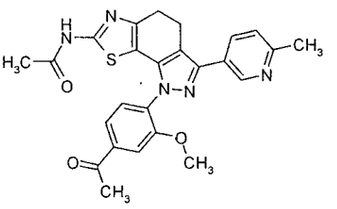
Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Intermedio	$[M+H]^+$	t.r.
E-29		D-14	506	1,83
E-30		D-14	514	1,87
E-31		D-14	503	2,01
E-32		D-15	460	1,11
E-33		D-16	473	1,21

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Intermedio	$[M+H]^+$	t.r.
E-34		D-16	489	1,06
E-35		D-16	475	1,01
E-36		D-17	408	2,13
E-37		D-17	396	2,1
E-38		D-17	394	2,01

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Intermedio	$[M+H]^+$	t.r.
E-39		D-17	354	1,77
E-40		D-18	516	t0
E-41		D-18	599	t0
E-42		D-19	574	1,08
E-43		D-19	561	1,05

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Intermedio	$[M+H]^+$	t.r.
E-44		D-19	557	1,13
E-45		D-19	547	0,99
E-46		D-19	593	1,24
E-47		D-20	474	1,15
E-48		D-20	488	1,25
E-49		D-21		

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Intermedio	$[M+H]^+$	t.r.
E-50		D-23	519	1,03
E-51		D-25	517	1,03
E-52		D-26	459	1,44
E-53		D-28	508	1,17
E-54		D-28	565	1,1

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Intermedio	$[M+H]^+$	t.r.
E-55		E-50	474	1,05

Ejemplos F

Los Ejemplos **F-01** a **F-20** se pueden sintetizar de acuerdo con uno de los procedimientos generales siguientes. El ácido o cloruro de ácido apropiados que se requieren durante la síntesis pueden deducirse de la tabla de ejemplos. Los grupos Boc se eliminan con HCl (5-10 eq.) agitando durante una noche en dioxano a 40 °C.

Procedimiento general F1:

Se toma Ejemplo **D-17** (1 eq.) en NMP y se somete a ultrasonidos hasta que se disuelve todo el material. Se añaden DMAP (0,1 eq.), DIPEA (5 eq.) y cloruro de ácido (5 eq.), y se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con DCM. Se concentran las fases orgánicas bajo presión reducida y el producto se purifica mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 0-20 % MeOH en DCM).

Procedimiento general F2:

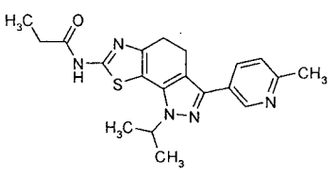
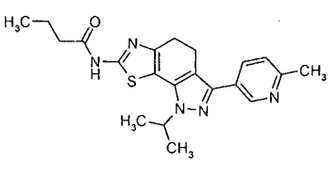
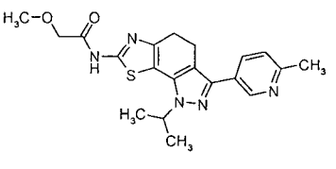
Se toma el ácido (1 eq.) en DCE, se añade CDI (1 eq.) y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se añade salmuera semisaturada y se agita vigorosamente la mezcla de reacción durante 1 minuto. Se separa la fase orgánica, se concentra bajo presión reducida, se toma en acetonitrilo, y se añade a la mezcla del ejemplo **D-17** (0,25 eq.) y DBU (0,5 eq.). Después se agita a 100 °C durante 2 horas la mezcla de reacción resultante. Se concentra bajo presión reducida la mezcla de reacción, se vierte en agua, se lleva a pH 8 añadiendo una disolución acuosa saturada de cloruro amónico, y se extrae con acetato de etilo que contiene 5 % de MeOH. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una disolución de ácido cítrico al 1 % y salmuera, se secan sobre sulfato magnésico, y se concentran bajo presión reducida. El producto se purifica adicionalmente mediante cromatografía

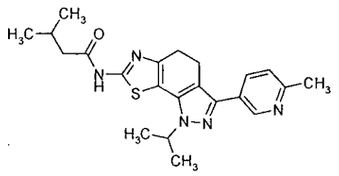
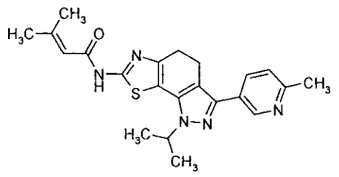
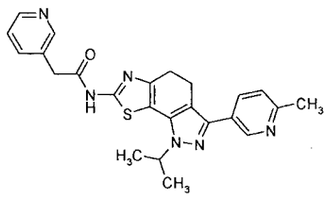
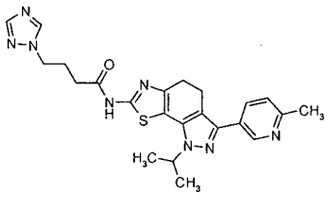
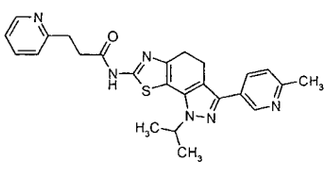
flash en columna (gel de sílice, 0-20 % de MeOH en DCM).

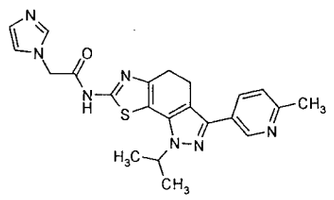
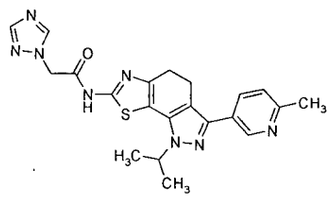
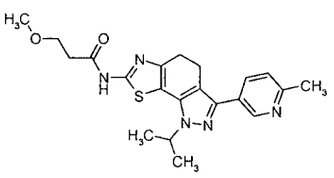
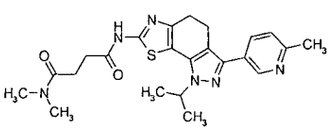
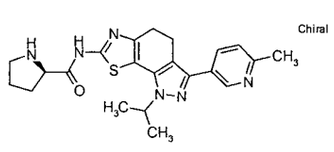
Procedimiento general F3:

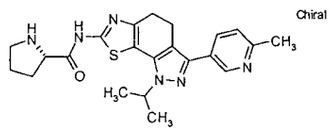
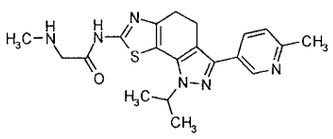
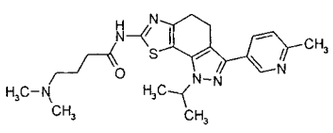
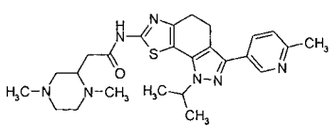
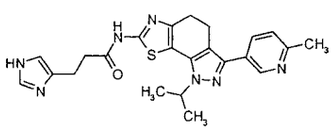
Se toman en NMP el ácido (2 eq.) y 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (1 eq.), y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se toman en NMP ejemplo **D-17** (1 eq.), DBU (4 eq.) y DMAP (0,1 eq.), y se agitan a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se combinan las dos mezclas, y se agitan durante una noche a 70 °C. Se vierte en agua la mezcla de reacción y se extrae con DCM. Se concentran bajo presión reducida las fases orgánicas y el producto se purifica mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 0-20 % de MeOH en DCM).

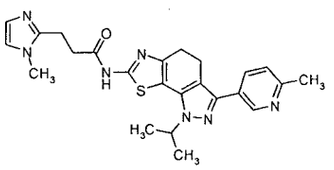
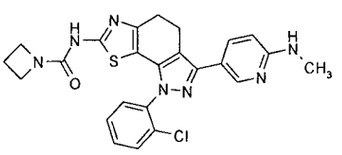
Tabla 3: Ejemplos F-01 - F-20

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Acido o cloruro de ácido	$[M+H]^+$	t.r.
F-01		cloruro de propionilo	382	3,36
F-02		cloruro de butirilo	396	1,62
F-03		cloruro de metoxi-acetilo	398	1,18

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Acido o cloruro de ácido	$[M+H]^+$	t.r.
F-04		cloruro de 3-metil-butirilo	410	1,73
F-05		cloruro de 3-metil-but--2-enoílo	408	1,73
F-06		ácido piridin-3-il-acético	445	1,28
F-07		ácido 4-1,2,4-triazol-1-il-butírico	463	1,27
F-08		ácido 3-piridin-2-il-propiónico	459	1,53

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Acido o cloruro de ácido	$[M+H]^+$	t.r.
F-09		ácido imidazol-1-il-acético	434	0,95
F-10		ácido 1,2,4-triazol-1-il-acético	435	2,45
F-11		ácido 3-metoxi-propiónico	412	1,66
F-12		ácido *N,N*-dimetil-succinámico	453	1,58
F-13		éster 1-*terc.*-butílico de ácido (S)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico	423	1,41

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Acido o cloruro de ácido	$[M+H]^+$	t.r.
F-14		éster 1-*terc.*-butílico de ácido (R)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico	423	1,33
F-15		ácido (*terc.*-butoxicarbonil-metil-amino)-acético	397	1,24
F-16		ácido 4-dimetilamino-butírico	439	1,76
F-17		ácido (1,4-dimetil-piperazin-2-il)-acético	480	1,52
F-18		ácido 3-(3*H*-imidazol-4-il)-propiónico	448	1,53

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Acido o cloruro de ácido	$[M+H]^+$	t.r.
F-19		ácido 3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-propiónico	462	1,56
F-20		cloruro de cloro-acetilo	402/404	

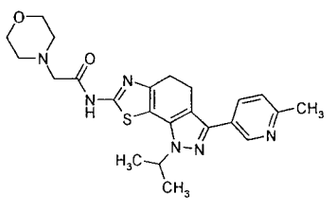
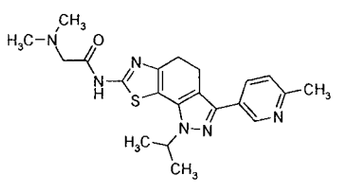
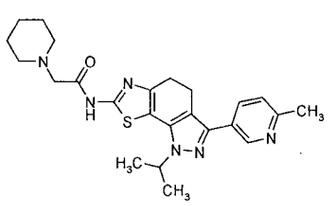
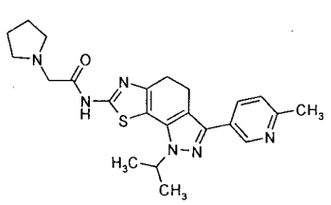
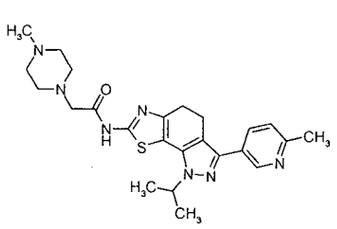
Ejemplos G

Los Ejemplos **G-01** a **G-05** se pueden sintetizar de acuerdo con el siguiente procedimiento general. La amina apropiada requerida durante la síntesis se puede deducir de la tabla de ejemplos.

Procedimiento general G:

Se toma en NMP ejemplo **F-20** (1 eq.), se añaden DIPEA (2 eq.) y amina (3 eq.), y se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se vierte en agua la mezcla de reacción, se extrae con DCM, y se carga la fase orgánica en una columna SCX. Se lava con DCM y metanol la columna, y se eluye el producto con una mezcla de DCM y amoníaco 7N en metanol. El producto se purifica adicionalmente mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 0-20 % de metanol en DCM).

Tabla 4: Ejemplos G-01 – G-05

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Amina	$[M+H]^+$	t.r.
G-01		morfolina	453	1,33
G-02		dimetil-amina	411	1,38
G-03		piperidina	451	1,77
G-04		pirrolidina	437	1,51
G-05		1-metil-piperazina	466	1,34

5

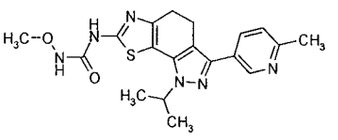
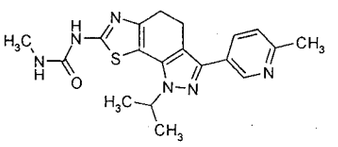
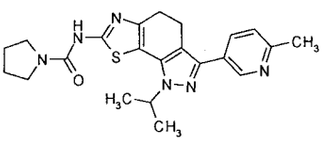
Ejemplos H

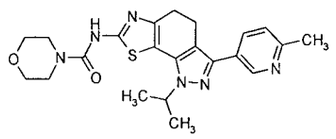
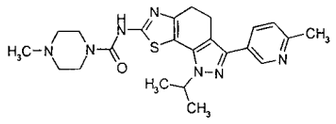
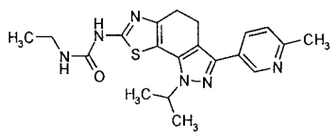
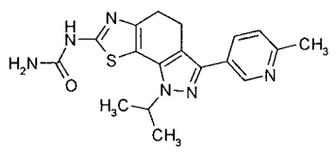
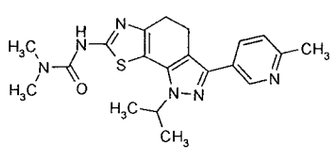
Los Ejemplos **H-01** a **H-14** se pueden sintetizar de acuerdo con el siguiente procedimiento general. La amina o alcohol apropiados requeridos durante la síntesis se puede deducir de la tabla de ejemplos.

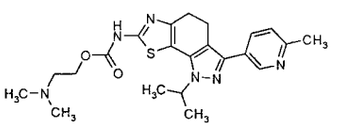
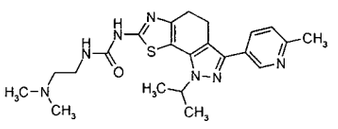
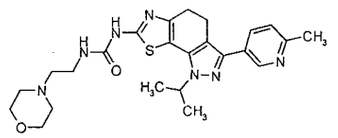
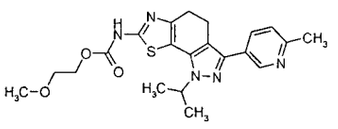
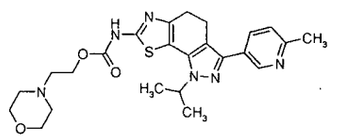
Procedimiento general H:

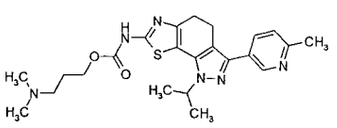
Se toman en acetonitrilo ejemplo **D-17** (1 eq.), DBU (2 eq.) y CDI (2,5 eq.), y se agitan a 100 °C durante una noche. Se añade amina o alcohol (5 eq.), y se agita de nuevo la mezcla de reacción durante una noche a 100 °C. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida y el producto se purifica mediante HPLC (C-18, 2-98 % de acetonitrilo en agua).

Tabla 5: **Ejemplos H-01 – H-14**

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Amina	$[M+H]^+$	t.r.
H-01		*O*-metil-hidroxilamina	400	1,37
H-02		metilamina	383	1,72
H-03		pirrolidina	423	1,90

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Amina	$[M+H]^+$	t.r.
H-04		morfolina	439	1,15
H-05		1-metilpiperazina	452	1,59
H-06		etilamina	397	1,60
H-07		cloruro amónico	369	1,26
H-08		dimetilamina	397	1,58

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Amina	$[M+H]^+$	t.r.
H-09		2-dimetilamino-etanol	441	1,47
H-10		*N,N*-dimetil-etilen-1,2-diamina	440	1,63
H-11		2-morfolin-4-il-etilamina	482	1,59
H-12		2-metoxi-etanol	428	1,50
H-13		2-morfolin-4-il-etanol	483	1,49

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Amina	$[M+H]^+$	t.r.
H-14		3-dimetilamino-propan-1-ol	455	1,63

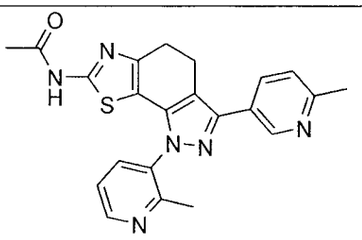
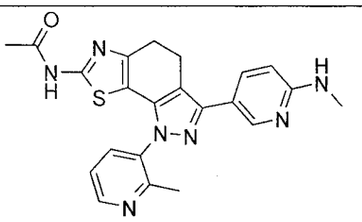
Ejemplos J

Los Ejemplos **J-01** a **J-02** se pueden sintetizar de acuerdo con el siguiente procedimiento general. El ejemplo C apropiado se puede deducir de la tabla de ejemplos.

Procedimiento general J:

A una mezcla de 400 mg (0,92 mmol) de *N*-[1-(2-cloro-piridin-3-il)-3-(6--metilamino-piridin-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*g*]benzotiazol-7-il]-acetamida, 2,5 mL (18,3 mmol) de óxido de trimetilboro y 16 mg (0,022 mmol) de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) se añaden 10 mL de DME, 2 mL de etanol y 1,37 mL de una disolución acuosa 2 M de Cs_2CO_3. Se calienta la mezcla de reacción en un microondas durante 2 horas a 130 °C. Se añaden DCM (25 mL) y agua (25 mL), y se separan las fases. La fase acuosa se lava dos veces con DCM (2 x 25 mL cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve en DMSO/TFA el material bruto y se purifica mediante RP-LC/MS. Se recogen las fracciones de producto resultantes y se elimina el disolvente mediante liofilización, para proporcionar el producto deseado.

Tabla 6: Ejemplos J-01 – J-02

Nº	ESTRUCTURA MOLECULAR	Cloruro de heteroarilo	$[M+H]^+$	t.r.
J-01		C-117	417	1,29
J-02		C-118	432	1,21

Método analítico

HPLC: Agilent 1100 Series

MS: Agilent LC/MSD SL

columna: Phenomenex, Mercury Gemini C18, 3 µm, 2,0x20 mm, pieza número 00M-4439-B0-CE

disolvente A: NH_4HCO_3 5mM / NH_3 20mM

B: acetonitrilo calidad HPLC

detección: MS: positiva y negativa

intervalo de masas: 120 - 700 m/z

fragmentador: 70

ganancia EMV: 1

umbral: 150

tamaño de escalón: 0,25

UV: 315 nm

ancho de banda: 170 nm

referencia: apagado

intervalo: 210 - 400 nm

escalón de intervalo: 2,00 nm

anchura de pico: < 0,01 min
rendija: 2 nm
inyección: 5 µl
flujo: 1,00 ml/min
temperatura de la columna: 40°C

gradiente:		
	0,00 min	5 % B
	0,00 – 2,50 min	5 % -> 95 % B
	2,50 – 2,80 min	95 % B
	2,81 – 3,10 min	95 % -> 5 % B

Instrumento: Agilent 1100-SL: incl. DAD / MSD

Cromatografía:

Columna: Waters X-Bridge™ C18, 50x2,1mm, 3,5 µm

Método "Acido"

Eluyente A:	0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo
Eluyente B:	0,1% de ácido fórmico en agua
Programa de gradiente lineal:	t_0 = 2 % A, t_{4min} = 98 % A, t_{6min} = 98 % A
Flujo:	0,8 ml/min
Temperatura del horno de columna:	35°C

Método "Base"

Eluyente A:	amoníaco 10 mM en acetonitrilo
Eluyente B:	amoníaco 10 mM en agua
Programa de gradiente lineal:	t_0 = 2 % A, t_{4min} = 98 % A, t_{6min} = 98 % A
Flujo:	0,8 ml/min
Temperatura del horno de columna:	25°C

Detector de matriz de diodos (DAD):

Instrumento:	Agilent G1316A
Longitud de onda para la muestra:	220-320 nm
Longitud de onda de referencia:	apagado

Espectroscopía de masas (MSD):

Instrumento:	Agilent LC/MSD-SL
Ionización:	ESI (positiva y negativa)
Intervalo de masas:	100-800

Abreviaturas utilizadas

bu	butilo	*terc.*	terciario
d	día(s)	THF	tetrahidrofurano
DC	cromatografía en capa fina.	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
DCM	diclorometano	iPr	isopropilo
DMF	*N,N*-dimetilformamida	TBME	*terc.*-butilmetiléter
DMSO	dimetilsulfóxido	NP	fase normal
Et	etilo	CDI	carbonildiimidazol
h	hora(s)	ACN	acetonitrilo
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento	BINAP	2*R*,3*S*,2,2'-*bis*-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo
M	molar	DIPEA	diisopropiletilamina
min	minuto(s)	DCE	1,2-dicloroetano
mL	mililitro	NMP	*N*-metilpirrolidininona
EM	espectrometría de masas	prep.	preparativa
N	normal	conc.	concentrado
NMR	espectroscopía de resonancia nuclear	TFA	ácido trifluoroacético
ppm	parte por millón	HATU	hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-(1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridin-1-il)-metilen]-*N*-metilmetan-aminio *N*-óxido
Rf	factor de retención	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio

Los siguientes ejemplos describen la actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la invención, sin restringir la invención a estos Ejemplos.

Ensayo de proliferación PC3

El ensayo se basa en la medida del contenido de ADN celular a través de la fijación a colorante fluorescente. Puesto que el contenido de ADN celular está estrechamente regulado, es proporcional en gran medida al número de células. El grado de proliferación se determina comparando el recuento de células en muestras tratadas con fármacos y en testigos que no han sido tratados.

Se siembran células PC3 (línea celular de carcinoma de próstata humano) en placas de microvaloración, y se incuban durante una noche en medio de cultivo a 37 °C y 5 % de CO_2. Se diluyen escalonadamente las sustancias de prueba y se añaden a las células de manera que el volumen total es 200 µL por pocillo. Sirven como testigos células a las cuales se ha añadido disolvente, pero no sustancia. Después de un tiempo de incubación de 3 días, se reemplaza el medio por 100 µL/pocillo de disolución de fijación a colorante, y se incuban las células a 37 °C en la oscuridad, durante 60 minutos más. Para medir la fluorescencia, la excitación tiene lugar a una longitud de onda de 485 nm y la emisión se mide a 530 nm. Los valores de CE_{50} se calculan mediante el programa GraphPad Prism.

La mayoría de los compuestos de los Ejemplos citados tienen una CE_{50} (para la proliferación de PC3) inferior a 0,5 µM.

Medida de P-AKT en células PC3

Los niveles de P-AKT en células PC3 se detectan mediante ELISA basado en células. Se cultivan las células en placas de 96 pocillos y se tratan con diluciones en serie de las sustancias de prueba durante 2 horas. Sirven como testigos células a las cuales se ha añadido diluyente, pero no sustancia. Después se fijan rápidamente las células para preservar las modificaciones proteicas. Después se incuba cada pocillo con un anticuerpo primario específico para AKT fosforilado en Ser473. La posterior incubación con anticuerpo conjugado a HRP secundario y solución de revelado proporcionan una lectura colorimétrica a 450 nm. Los valores de CE_{50} se calculan mediante el programa GraphPad Prism.

La mayoría de los compuestos de los Ejemplos citados tienen una CE_{50} (para la P-AKT de PC3) inferior a 0,5 µM.

Las sustancias de la presente invención son inhibidores de cinasa PI3. En virtud de sus propiedades biológicas, los nuevos compuestos de la fórmula general (1) y sus isómeros y sus sales fisiológicamente tolerables son adecuados para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

Estas enfermedades incluyen, por ejemplo: infecciones víricas (por ejemplo VIH y sarcoma de Kaposi); enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias (por

ejemplo colitis, artritis, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis y cicatrización de heridas); infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias; leucemias, linfomas y tumores sólidos; enfermedades de la piel (por ejemplo psoriasis); enfermedades óseas; enfermedades cardiovasculares (por ejemplo restenosis e hipertrofia). Además, los compuestos son útiles para proteger a las células proliferativas (por ejemplo células pilosas, células intestinales, hematocitos y células progenitoras) del daño al ADN causado por radiaciones, tratamientos con UV y/o tratamientos citostáticos (Davis y otros, 2001).

Por ejemplo, los siguientes cánceres se pueden tratar con compuestos de acuerdo con la invención, aunque no están restringidos a éstos:
tumores cerebrales tales como, por ejemplo, neurinoma acústico, astrocitomas tales como astrocitoma fibrilar, protoplásmico, gemistocítico, anaplásico, pilocítico, glioblastoma, gliosarcoma, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma subependimal de células gigantes y de células grandes, y astrocitoma infantil desmoplásico; linfomas cerebrales, metástasis cerebrales, tumores hipofisarios tales como prolactinoma, incidentaloma hipofisario, adenoma productor de HGH (hormona del crecimiento humana) y adenoma corticotrófico, craneofaringiomas, meduloblastoma, meningeoma y oligodendroglioma; tumores nerviosos tales como, por ejemplo, tumores del sistema nervioso vegetativo tales como neuroblastoma, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma, cromafinoma) y tumor del glomus-caroticum, tumores del sistema nervioso periférico tales como neuroma de amputación, neurofibroma, neurinoma (neurilemoma, Schwannoma) y Schwannomas malignos, así como tumores del sistema nervioso central tales como tumores cerebrales y de la médula ósea; cánceres intestinales tales como, por ejemplo, carcinoma del recto, colon, ano y duodeno; tumores del párpado (basalioma o adenocarcinomal aparato palpebral); retinoblastoma; carcinoma de páncreas; carcinoma de vejiga; tumores pulmonares (carcinoma bronquial - cáncer pulmonar microcístico (siglas inglesas SCLC), cáncer pulmonar no microcístico (NSCLC) tal como, por ejemplo, carcinomas epiteliales de placas de células fusiformes, adenocarcinomas (acinario, pailario, bronquiolo-alveolar) y carcinoma bronquial macrocístico (carcinoma de células gigantes, carcinoma de células claras)); cánceres de mama tales como carcinoma ductal, lobular, mucinoso o tubular, carcinoma de Paget; linfomas no Hodgkin (NHL B-linfático o T-linfático) tales como, por ejemplo, leucemia de células pilosas, linfoma de Burkitt o mucosis fungoides; enfermedad de Hodgkin; cáncer de útero (carcinoma de cuerpo o carcinoma de endometrio); síndrome CUP (siglas inglesas de cáncer de tumor primario

desconocido); cáncer de ovario (carcinoma de ovario - cistoma mucinoso o seroso, tumores del endometrio, tumores de células transparentes, tumor de Brenner); cáncer de la vesícula biliar; cánceres del conducto biliar tales como, por ejemplo, tumor de Klatskin; cáncer testicular (tumores de células germinales o no germinales); cánceres de laringe tales como, por ejemplo, tumores supra-glotales, glotales y subglotales de las cuerdas vocales; cánceres óseos tales como, por ejemplo, osteocondroma, condroma, condroblastoma, fibroma condromixoideo, condrosarcoma, osteoma, osteoma osteoideo, osteoblastoma, osteosarcoma, fibroma óseo no osificante, osteofibroma, fibroma óseo desmoplásico, fibrosarcoma óseo, histiocioma fibroso maligno, osteoclastoma o tumor de células gigantes, sarcoma de Ewing, y plasmocitoma, tumores de cabeza y cuello (siglas inglesas HNO) tales como, por ejemplo, tumores de los labios y de la cavidad oral (carcinoma de los labios, lengua, cavidad oral), carcinoma nasofaríngeo (tumores de la nariz, linfoepitelioma), carcinoma faríngeo, carcinomas orofaríngeos, carcinomas de las amígdalas (malignoma de amígdala) y (de la base de la) lengua, carcinoma hipofaríngeo, carcinoma laríngeo (cáncer de laringe), tumores de los senos paranasales y la cavidad nasal, tumores de las glándulas salivares y los oídos; carcinoma de células hepáticas (carcinoma hepatocelular (HCC); leucemias, tales como, por ejemplo, leucemias agudas tales como leucemia linfática/linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML); leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML); cáncer de estómago (adenocarcinoma papilar, tubular o mucinoso, carcinoma adenoescamoso, escamoso o indiferenciado; melanomas malignos tales como, por ejemplo, melanoma de extensión superficial (SSM), nodular (NMM), lentigo-maligna (LMM), acrolentiginoso (ALM) o amelanótico (AMM); cánceres renales tales como, por ejemplo, carcinoma de células renales (hipernefroma o tumor de Grawitz); cáncer de esófago; cáncer de pene; cáncer de próstata; cáncer vaginal o carcinoma vaginal; carcinomas de tiroides tales como, por ejemplo, carcinoma de tirodes papilar, folicular, medular o anaplásico; carcinoma de timo (timoma); cáncer de la uretra (carcinoma de la uretra, carcinoma urotelial) y cáncer de la vulva.

Los nuevos compuestos se pueden utilizar para la prevención o el tratamiento de corta duración o de larga duración de las enfermedades antes mencionadas, también, cuando sea apropiado, en combinación con otros compuestos del estado de la técnica tales como otras sustancias antitumorales, sustancias citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides o anticuerpos.

Los compuestos de la fórmula general (1) pueden ser utilizados, por sí solos o en combinación con otros compuestos activos de acuerdo con la invención y, cuando sea apropiado, también en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos. Los agentes quimioterapéuticos que pueden ser administrados en combinación con los compuestos de acuerdo con la invención incluyen, aunque sin quedar restringidos a éstos, hormonas, análogos de hormonas y antihormonas (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona y octreótido), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano y atamestano), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo acetato de goserelina y luprolida), inhibidores de factores de crecimiento (factores de crecimiento tales como factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, son ejemplos de inhibidores los anticuerpos contra factores de crecimiento, anticuerpos de contra receptores de factores de crecimiento e inhibidores de tirosina-cinasas, tales como gefitinib, imatinib, lapatinib, Erbitux® y trastuzumab); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como metotrexato y raltitrexed, análogos de pirimidina tales como 5-fluorouracilo, capecitabina y gemcitabina, análogos de purina y de adenosina tales como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina y fludarabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas tales como doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina e idarrubicina, mitomicina C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina y estreptozocina); derivados de platino (por ejemplo cisplatino, oxaliplatino y carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, estramustina, mecloretamina, melfalano, clorambucilo, busulfano, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida y temozolomida, nitrosoureas tales como carmustina y lomustina y tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vindesina, vinorelbina y vincristina; y taxanos tales como paclitaxel y docetaxel); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano y mitoxantrona) y diversos agentes quimioterapéuticos tales como amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastim, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero.

Son ejemplos de formas adecuadas para el uso los comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, en particular soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión, jarabes, emulsiones o polvos dispersables. A este respecto, la proporción del

compuesto o compuestos farmacéuticamente activos debe situarse en cada caso en el intervalo de 0,1-90 % en peso, preferiblemente 0,5 - 50 % en peso, de la composición total, es decir, en cantidades que sean suficientes para conseguir el intervalo de dosificación que se especifica más adelante. Si fuera necesario, las dosis mencionadas se pueden administrar varias veces al día.

Los comprimidos adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mezclando el compuesto o los compuestos activos con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para conseguir un efecto de depósito tales como carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

De acuerdo con esto, los comprimidos recubiertos de azúcar se pueden producir revistiendo núcleos, que se han preparado de manera análoga a los comprimidos, con agentes que se utilizan habitualmente en revestimientos con azúcar, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. El núcleo puede contener también varias capas con el fin de lograr un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades.

Del mismo modo, el revestimiento de azúcar puede comprender también varias capas con el fin de lograr un efecto de depósito, siendo posible utilizar las sustancias auxiliares que se han mencionado antes en el caso de los comprimidos.

Los jarabes de los compuestos activos o combinaciones de compuestos activos de acuerdo con la invención pueden comprender, además, un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo agentes saborizantes tales como vainillina o extracto de naranja. También pueden comprender adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección e infusión se producen de la manera habitual, por ejemplo añadiendo agentes isotonizantes, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes, por ejemplo sales de metal alcalino del ácido etilendiaminotetraacético, y cuando sea apropiado usando emulsionantes y/o dispersantes, siendo posible, por ejemplo, emplear cuando sea apropiado disolventes orgánicos como agentes solubilizantes o disolventes auxiliares cuando se emplea agua como diluyente, y se envasan en partes alícuotas en frascos para inyección o ampollas o frascos para infusión.

Las cápsulas que comprenden uno o más compuestos activos o combinaciones de compuestos activos se pueden producir, por ejemplo, mezclando los compuestos activos con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol, y encapsulando la mezcla en cápsulas de gelatina. Se pueden producir supositorios adecuados, por ejemplo, mezclando con excipientes adaptados a este fin, por ejemplo grasas neutras o polietilenglicol, o sus derivados.

Son sustancias auxiliares que se pueden mencionar a modo de ejemplo, el agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como parafinas (por ejemplo fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (por ejemplo aceite de cacahuete o aceite de ajonjolí), alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos (por ejemplo EtOH o glicerol), sustancias de soporte tales como minerales en polvo naturales (por ejemplo caolines, tierras arcillosas, talco y creta), minerales en polvo sintéticos (por ejemplo ácido silícico ultradisperso y silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar de caña, lactosa y azúcar de uva), emulsionantes (por ejemplo lignina, aguas del tratamiento con sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo estearato magnésico, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

La administración se efectúa de manera habitual, preferiblemente por vía oral o transdérmica, en particular y preferiblemente por vía oral. En el caso del uso oral, los comprimidos también pueden comprender como es natural, además de las sustancias vehiculantes antes mencionadas, aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico, junto con otras diversas sustancias tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, también es posible emplear lubricantes tales como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco, durante la compresión. En el caso de las suspensiones acuosas, también se pueden añadir a los compuestos activos diversos mejoradores del sabor o colorantes, además de las

sustancias auxiliares antes mencionadas.

Para la administración parenteral, es posible emplear disoluciones de los compuestos activos, utilizando materiales vehiculantes líquidos adecuados. La dosis para administración intravenosa se sitúa en 1-1000 mg por hora, preferiblemente entre 5 y 500 mg por hora.

Sin embargo, puede ser necesario, cuando sea apropiado, desviarse de las cantidades antes mencionadas, en función del peso corporal o de la naturaleza de la ruta de administración, de la respuesta individual al medicamento, de la naturaleza de su formulación, y del momento o del intervalo de tiempo en el cual se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar cantidades inferiores a las mínimas antes mencionadas, mientras que en otros casos hay que sobrepasar el límite superior antes mencionado. Cuando se estén administrando cantidades relativamente grandes, puede ser conveniente dividirlas en varias dosis individuales, que se administran a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención, aunque sin limitar su alcance:

Ejemplos de formulación farmacéutica

A) Comprimidos	por comprimido
Compuesto activo según la fórmula (1)	100 mg
Lactosa	140 mg
Almidón de maíz	240 mg
Polivinilpirrolidona	15 mg
Estearato de magnesio	5 mg
	500 mg

Se mezclan entre sí el compuesto activo finamente molido, lactosa y una parte del almidón de maíz. Se tamiza la mezcla, después se humedece con una disolución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula mientras está húmeda y se seca. Se tamizan el material granular, el resto del almidón de maíz y el estearato magnésico,

y mezclan entre sí. La mezcla se prensa en comprimidos de forma y tamaño adecuados.

B) Comprimidos	por comprimido
Compuesto activo según la fórmula (1)	80 mg
Lactosa	55 mg
Almidón de maíz	190 mg
Celulosa microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona	15 mg
Carboximetilalmidón sódico	23 mg
Estearato de magnesio	2 mg
	400 mg

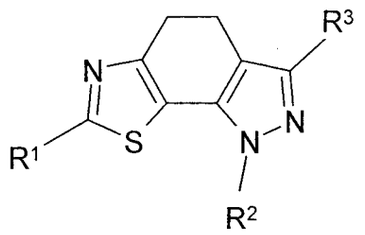
Se mezclan entre sí el compuesto activo finamente molido, una parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona, tras de lo cual se tamiza la mezcla y se elabora, junto con el resto del almidón de maíz y agua, para dar un material granular, que se seca y se tamiza. Después se añaden al material granular el carboximetilalmidón sódico y el estearato magnésico, y se mezclan con el mismo, y se comprime la mezcla para dar comprimidos de tamaño adecuado.

C) Solución en ampolla	
Compuesto activo según la fórmula (1)	50 mg
Cloruro sódico	50 mg
Agua para inyección	5 ml

Se disuelve en agua el compuesto activo, sea a su pH intrínseco o, cuando sea apropiado, a pH 5,5-6,5, tras de lo cual se añade cloruro sódico como agente isotonizante. Se libera de pirógenos por filtración la disolución resultante, y se envasa el filtrado en partes alícuotas, en condiciones asépticas, en ampollas, que después se esterilizan y se cierran herméticamente por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de compuesto activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (1),



(1)

en donde

R^1 está seleccionado de entre $-NHR^c$, $-NHC(O)R^c$, $-NHC(O)OR^c$, $-NHC(O)NR^cR^c$, $-NHC(O)N(R^g)OR^c$ y $-NHC(O)SR^c$, y

R^2 significa hidrógeno o un grupo seleccionado de entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, arilalquilo heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^4 y

R^3 significa un heteroarilo de 6 miembros, sustituido con uno o más R^a y/o R^b, idénticos o diferentes, o

R^3 significa un heteroarilo de 8-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^e y/o R^f, idénticos o diferentes, y

cada **R^4** significa un grupo seleccionado de entre R^a, R^b y R^a sustituido con uno o más R^b y/o R^c idénticos o diferentes; y

cada **R^a**, de manera independiente entre sí, significa un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^b** y/o **R^c**, idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6}, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

cada **R^b** significa un grupo adecuado y está seleccionado, de manera independiente entre sí, de entre =O, $-OR^c$, haloalquiloxi C_{1-3}, $-OCF_3$, =S, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$,

-OS(O)NR^cR^c, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$, $-N=R^cR^c$ y $-N=C(R^g)NR^cR^c$ y

cada $\mathbf{R^c}$ de manera independiente entre sí significa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más $\mathbf{R^d}$ y/o $\mathbf{R^e}$, idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6}, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, y

cada $\mathbf{R^d}$ significa un grupo adecuada y está seleccionado, de manera independiente entre sí, de entre =O, $-OR^e$, haloalquiloxi C_{1-3}, $-OCF_3$, =S, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, -NC, -OCN, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$ $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$, $-N=R^eR^e$ y $-N=C(R^g)NR^eR^e$;

cada $\mathbf{R^e}$, de manera independiente entre sí, significa hidrógeno o un grupo opcional-

mente sustituido con uno o más $\mathbf{R^f}$ y/o $\mathbf{R^g}$, idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6}, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, y

cada $\mathbf{R^f}$ significa un grupo adecuado y en cada caso está seleccionado, de manera independiente entre sí, de entre =O, $-OR^g$, haloalquiloxi C_{1-3}, $-OCF_3$, =S, $-SR^g$, $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NNR^gR^g$, $=NN(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, halógeno, $-CF_3$, -CN, –NC, –OCN, –SCN, –NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$, $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)SR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NOH)R^g$, $-C(NOH)NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)SR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-SC(O)R^g$, $-SC(O)OR^g$, $-SC(O)NR^gR^g$, $-SC(NR^h)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(OR^h)C(O)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)R^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)R^g$, $-N(R^h)S(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^h)S(O)_2OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$, $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$, $-N(R^h)C(O)OR^g$, $-N(R^h)C(O)SR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^hNR^gR^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$, $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$, $-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$, $-N(R^h)[C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$, $-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$, $-[N(R^h)C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$, $-N(R^h)C(NOH)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$, $-N=R^hR^h$ y $-N=C(R^h)NR^hR^h$; y

cada $\mathbf{R^g}$, de manera independiente entre sí, significa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más $\mathbf{R^h}$, idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6}, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros; y

cada $\mathbf{R^h}$ está seleccionado, de manera independiente entre sí, de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

opcionalmente en forma de los profármacos, los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros, los profármacos y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicalmente aceptables de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R^3 es un radical seleccionado del grupo consistente en piridilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^4.

3. Compuestos según la reivindicación 2, en donde R^3 es piridilo.

4. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^3 está sustituido con un resto seleccionado del grupo consistente en halógeno, -CN, $-OR^c$, $-NR^cR^c$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^b.

5. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es $-NHC(O)R^c$.

6. Compuestos según la reivindicación 5, en donde R^1 es $-NHC(O)CH_3$.

7. Compuestos, o sus sales farmacológicamente eficaces, según una de las reivindicaciones 1 a 6, como medicamentos.

8. Compuestos, o sus sales farmacológicamente eficaces, según una de las reivindicaciones 1 a 5, para preparar un medicamento con actividad antiproliferativa.

9. Preparaciones farmacéuticas, que contienen como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula general (1) según una de las reivindicaciones 1 a 6 o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con excipientes y/o vehículos convencionales.

10. Uso de compuestos de fórmula general (1) según una de las reivindicaciones 1 a 6 para preparar un medicamente para el tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, enfermades inflamatorias y autoinmunitarias.

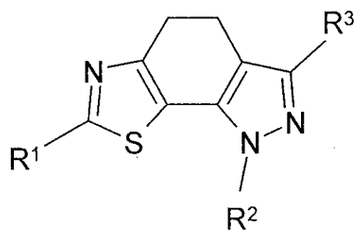
11. Preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (1) según una de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos una otra sustancia activa como citostático o citotóxico, diferente de la fórmula (1), opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, así como opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

338

P012-0281-ff

RESUMEN

La presente invención comprende compuestos de fórmula general (1)



(1)

en la cual

R^1 hasta R^3 están definidos como en la reivindicación 1, que son adecuados para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal, y el uso de los mismos para preparar un medicamento que tenga las propiedades antes mencionadas.

339

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/052959

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D513/04 A61K31/429 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/113246 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; MCCONNELL DARRYL [AT]; BETZEMEIER BODO) 11 October 2007 (2007-10-11) the whole document	1-11
X	WO 2007/113245 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; STEURER STEFFEN [AT]; BETZEMEIER BODO [ ) 11 October 2007 (2007-10-11) the whole document	1-11
X	WO 2006/040281 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BETZE) 20 April 2006 (2006-04-20) the whole document	1-11

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 April 2009	08/05/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Nikolai, Joachim

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/052959

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/040279 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BREIT) 20 April 2006 (2006-04-20) the whole document	1-11
X	WO 2007/115930 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MAIER) 18 October 2007 (2007-10-18) the whole document	1-11
X	DE 10 2004 048877 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 13 April 2006 (2006-04-13) the whole document	1-11
A	WO 2007/115933 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; GRAUE) 18 October 2007 (2007-10-18) claim 1	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/052959

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007113246 A	11-10-2007	AR 060338 A1	11-06-2008
		AU 2007233729 A1	11-10-2007
		CA 2647278 A1	11-10-2007
		EP 2007774 A1	31-12-2008
		US 2008081802 A1	03-04-2008
WO 2007113245 A	11-10-2007	AR 060270 A1	04-06-2008
		AU 2007233728 A1	11-10-2007
		CA 2646536 A1	11-10-2007
		EP 2007773 A1	31-12-2008
		US 2007270401 A1	22-11-2007
WO 2006040281 A	20-04-2006	AR 051743 A1	07-02-2007
		AT 392425 T	15-05-2008
		AU 2005293609 A1	20-04-2006
		BR PI0518169 A	04-11-2008
		CA 2579288 A1	20-04-2006
		DK 1799690 T3	30-06-2008
		JP 2008515854 T	15-05-2008
		KR 20070113188 A	28-11-2007
		PT 1799690 E	16-06-2008
		UY 29149 A1	31-05-2006
WO 2006040279 A	20-04-2006	AR 055273 A1	15-08-2007
		AU 2005293607 A1	20-04-2006
		BR PI0516557 A	09-09-2008
		CA 2579279 A1	20-04-2006
		EP 1802636 A1	04-07-2007
		JP 2008515852 T	15-05-2008
		KR 20070064660 A	21-06-2007
		US 2006100254 A1	11-05-2006
		US 2006106013 A1	18-05-2006
WO 2007115930 A	18-10-2007	AR 060268 A1	04-06-2008
		AU 2007236044 A1	18-10-2007
		CA 2647434 A1	18-10-2007
		EP 2018386 A1	28-01-2009
		KR 20090006181 A	14-01-2009
		US 2007259855 A1	08-11-2007
DE 102004048877 A1	13-04-2006	CN 101035795 A	12-09-2007
		CN 101048418 A	03-10-2007
WO 2007115933 A	18-10-2007	AR 060266 A1	04-06-2008
		AU 2007236047 A1	18-10-2007
		CA 2647295 A1	18-10-2007
		EP 2018387 A1	28-01-2009
		US 2009093474 A1	09-04-2009
		US 2007238718 A1	11-10-2007

342

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

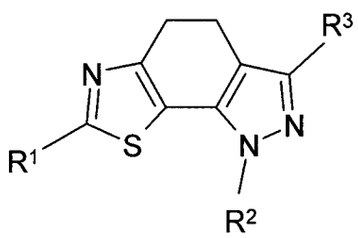
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 513/004**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNACIONAL GMBH**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** **08152721.0** (32) ***Fecha*** **13/03/2008** (33) ***País*** **EP**	(72) Inventor(es) **DARRYL MCCONNELL Y OTROS**
	(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13/10/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 13/03/2009 No. de solicitud PCT/EP2009/052959	(87) Publicación internacional Fecha: 17/09/2009 N° publicación: ***WO 2009/112565 A1***

(54) Titulo: **TIAZOLIL-DIHIDRO-INDAZOLES**

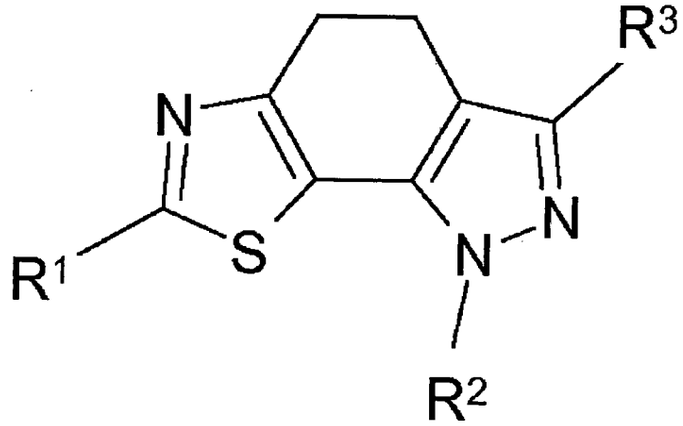
Reivindicación(es):

1. Compuestos de fórmula general (1),

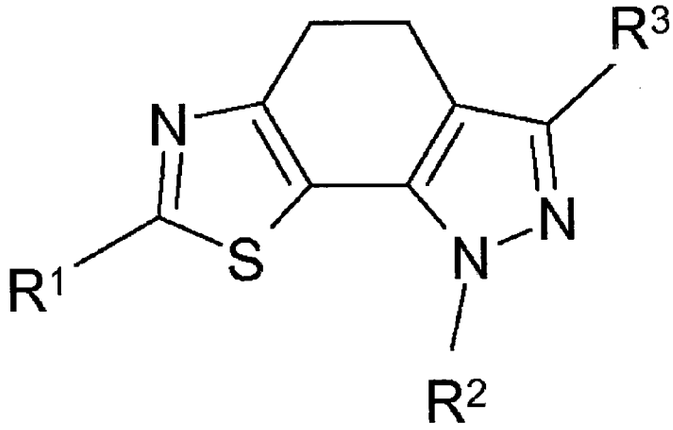


(1)

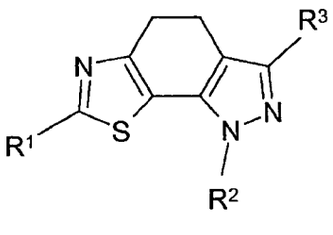
en donde
R¹ está seleccionado de entre –NHR^c, -NHC(O)R^c, -NHC(O)OR^c, -NHC(O)NR^{c}R^c, -NHC(O)N(R^g)OR^c y -NHC(O)SR^c, y
R² significa hidrógeno o un grupo seleccionado de entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10}, arilalquilo heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo y heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R⁴ y
R³ significa un heteroarilo de 6 miembros, sustituido con uno o más R^a y/o R^b, idénticos o diferentes, o
R³ significa un heteroarilo de 8-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^e y/o R^f, idénticos o diferentes, y
cada **R⁴** significa un grupo seleccionado de entre R^a, R^b y R^a sustituido con uno o más R^b y/o R^c idénticos o diferentes; y
cada **R^a**, de manera independiente entre sí, significa un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^b** y/o **R^c**, idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6}, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,
cada **R^b** significa un grupo adecuado y está seleccionado, de manera independiente entre sí, de entre =O, –OR^c, haloalquiloxi C_{1-3}, –OCF_3, =S, –SR^c, =NR^c, =NOR^c, =NNR^{c}R^c, =NN(R^g)C(O)NR^{c}R^c, –NR^{c}R^c, –ONR^{c}R^c, –N(OR^c)R^c, –N(R^g)NR^{c}R^c, halógeno, -CF_3, -CN, –NC, –OCN, –SCN, –NO, –NO_2, =N_2, –N_3, –S(O)R^c, –S(O)OR^c, -S(O)$_2$R^c, -S(O)$_2$OR^c, –S(O)NR^{c}R^c, –S(O)$_2$NR^{c}R^c, –OS(O)R^c, –OS(O)$_2$R^c, -OS(O)$_2$OR^c, -OS(O)NR^{c}R^c, –OS(O)$_2$NR^{c}R^c, –C(O)R^c, –C(O)OR^c, –C(O)SR^c, -C(O)NR^{c}R^c, -C(O)N(R^g)NR^{c}R^c, –C(O)N(R^g)OR^c, –C(NR^g)NR^{c}R^c, –C(NOH)R^c, -C(NOH)NR^{c}R^c, -OC(O)R^c, –OC(O)OR^c, –OC(O)SR^c, –OC(O)NR^{c}R^c, -OC(NR^g)NR^{c}R^c, –SC(O)R^c, -SC(O)OR^c, –SC(O)NR^{c}R^c, –SC(NR^g)NR^{c}R^c, -N(R^g)C(O)R^c, –N[C(O)R^c]$_2$, -N(OR^g)C(O)R^c, –N(R^g)C(NR^g)R^c, -N(R^g)N(R^g)C(O)R^c, –N[C(O)R^c]NR^{c}R^c, -N(R^g)C(S)R^c, –N(R^g)S(O)R^c, -N(R^g)S(O)OR^c, –N(R^g)S(O)$_2$R^c, –N[S(O)$_2$R^c]$_2$, -N(R^g)S(O)$_2$OR^c, -N(R^g)S(O)$_2$NR^{c}R^c, –N(R^g)[S(O)$_2$]$_2$R^c, –N(R^g)C(O)OR^c, -N(R^g)C(O)SR^c, -N(R^g)C(O)NR^{c}R^c, –N(R^g)C(O)NR^{g}NR^{c}R^c, –N(R^g)N(R^g)C(O)NR^{c}R^c, -N(R^g)C(S)NR^{c}R^c, –[N(R^g)C(O)]$_2$R^c, –N(R^g)[C(O)]$_2$R^c, –N{[C(O)]$_2$R^c}$_2$, -N(R^g)[C(O)]$_2$OR^c, –N(R^g)[C(O)]$_2$NR^{c}R^c, –N{[C(O)]$_2$OR^c}$_2$, –N{[C(O)]$_2$NR^{c}R^c}$_2$, -[N(R^g)C(O)]$_2$OR^c, –N(R^g)C(NR^g)OR^c, –N(R^g)C(NOH)R^c, –N(R^g)C(NR^g)SR^c, -N(R^g)C(NR^g)NR^{c}R^c, -N=R^{c}R^c y -N=C(R^g)NR^{c}R^c y
cada **R^c** de manera independiente entre sí significa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más **R^d** y/o **R^e**, idénticos o diferentes, seleccionados de entre alquilo C_{1-6}, heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilalquilo C_{4-16}, arilo C_{6-10}, arilalquilo C_{7-16}, heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, y
cada **R^d** significa un grupo adecuada y está seleccionado, de manera independiente entre sí, de entre =O, –OR^e, haloalquiloxi C_{1-3}, –OCF_3, =S, –SR^e, =NR^e, =NOR^e, =NNR^{e}R^e, =NN(R^g)C(O)NR^{e}R^e, –NR^{e}R^e, –ONR^{e}R^e, –N(R^g)NR^{e}R^e, halógeno, –CF_3, –CN, -NC, -OCN, –SCN, –NO, –NO_2, =N_2, –N_3, –S(O)R^e, –S(O)OR^e, –S(O)$_2$R^e, –S(O)$_2$OR^e, -S(O)NR^{e}R^e, –S(O)$_2$NR^{e}R^e, –OS(O)R^e, –OS(O)$_2$R^e, –OS(O)$_2$OR^e, –OS(O)NR^{e}R^e, -OS(O)$_2$NR^{e}R^e, –C(O)R^e, –C(O)OR^e, –C(O)SR^e, –C(O)NR^{e}R^e, –C(O)N(R^g)NR^{e}R^e, -C(O)N(R^g)OR^e, –C(NR^g)NR^{e}R^e, –C(NOH)R^e, –C(NOH)NR^{e}R^e, –OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, –OC(O)SR^e, –OC(O)NR^{e}R^e, –OC(NR^g)NR^{e}R^e, –SC(O)R^e, -SC(O)OR^e, -SC(O)NR^{e}R^e, –SC(NR^g)NR^{e}R^e, –N(R^g)C(O)R^e, –N[C(O)R^e]$_2$, -N(OR^g)C(O)R^e, -N(R^g)C(NR^g)R^e, –N(R^g)N(R^g)C(O)R^e, –N[C(O)R^e]NR^{e}R^e, -N(R^g)C(S)R^e, -N(R^g)S(O)R^e, –N(R^g)S(O)OR^e –N(R^g)S(O)$_2$R^e, –N[S(O)$_2$R^e]$_2$, -N(R^g)S(O)$_2$OR^e, -N(R^g)S(O)$_2$NR^{e}R^e, –N(R^g)[S(O)$_2$]$_2$R^e, –N(R^g)C(O)OR^e, -N(R^g)C(O)SR^e, -N(R^g)C(O)NR^{e}R^e, –N(R^g)C(O)NR^{g}NR^{e}R^e,



(1)



(1)



(1)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

RESOLUCION No. 05707

EXPEDIENTE No.94.52950

POR LA CUAL SE RESUELVE UN RECURSO DE REPOSICION

LA JEFE DE LA DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS,
en ejercicio de sus facultades legales, y

CONSIDERANDO :

PRIMERO : Que el (a) doctor(a) MARIA JIMENA RUEDA en su calidad de apoderado(s) de la sociedad EUROSTAR PERFUMES INC. interpuso(ieron) recurso de reposición y en subsidio apelación contra la Resolución No.17221 del 27 de Junio de 1997 que negó la solicitud de registro como marca del signo PREMIERE EDITIONS (MIXTA) por considerar que no está incurso en la causal de irregistrabilidad contenida en el literal a) del art. 83. de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, recurso que en síntesis se fundamenta en que " De acuerdo a la realidad material de los signos enfrentados, observamos una distinta percepción auditiva que evita toda confusión desde el aspecto fonético, que evita pueda conducir a confusión entre sus respectivas audiciones; es decir no existe semejanza en grado suficiente..."

SEGUNDO : El Despacho luego de analizar los argumentos del recurrente y con base en los criterios jurisprudenciales y doctrinarios de confundibilidad considera que una vez examinadas en conjunto las marcas en confrontación, PREMIERE y PREMIERE EDITIONS (MIXTA), (teniéndo en cuenta las semejanzas y no las diferencias existentes, determinándose para el caso, que el factor o elemento caraterizante es el nominativo, y que el signo solicitado reproduce en su totalidad al ya registrado, resulta evidente así la posibilidad de crear confusión en el público consumidor, maxime si se trata de identificar productos que corresponden a una misma clase.

En virtud de lo expuesto se

RESUELVE :

ARTICULO PRIMERO :CONFIRMAR la Resolución 17221 de junio 27 de 1997 impugnada.

ARTICULO SEGUNDO :CONCEDER el recurso de apelación interpuesto y enviar las presentes diligencias al Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial para el trámite legal pertinente.

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

344

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 67,891
FECHA : AGOSTO 18 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-108096- -00000-0000
Fecha: 2010-09-01 16:46:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 345

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	354682860	17/08/2010	60,633,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

~~010: 15869-841-022-8.~~

010: 09255-841-152-3

345

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 69,414
FECHA : AGOSTO 23 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-108096- -00000-0000
Fecha: 2010-09-01 16:46:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 345

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156798795	23/08/2010	83,297,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL : $	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ODO: 09255-841-352-3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-108096- -00000-0000
Fecha: 2010-09-01 16:46:19 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 345

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE U

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

347

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 108096
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/052959
	Fecha inicio fase nacional	13/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14062

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 OCT. 2010
adpa11