Q.F.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE Nº 03-1133 06

54. TÍTULO "ARILAMINAS PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES ASOCIADAS CON GSK-3"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 213/73 ; A61K 31/497

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA.

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

22. BOGOTÁ,D.C. 30 DIC. 2003

202099.

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 113306 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 03113306 00000000 Folios: 417
Fecha (AMD): 2003-12-30 16:29:08
Tramite : 411 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **ASTRAZENECA AB** Dirección:S-151 85 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número_____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 17.159.681 TP 10.784
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BERG, Stefan y HELLBERG, Sven. Dirección: Astrazeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Suecia	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01339 Fecha: 03-07-02

Publicación Internacional No. WO 03/004472 A1 Fecha: 16-01-03

⑥ Título (54) "ARILAMINAS PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES ASOCIADAS CON GSK-3"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 213/73 A61K 31/497

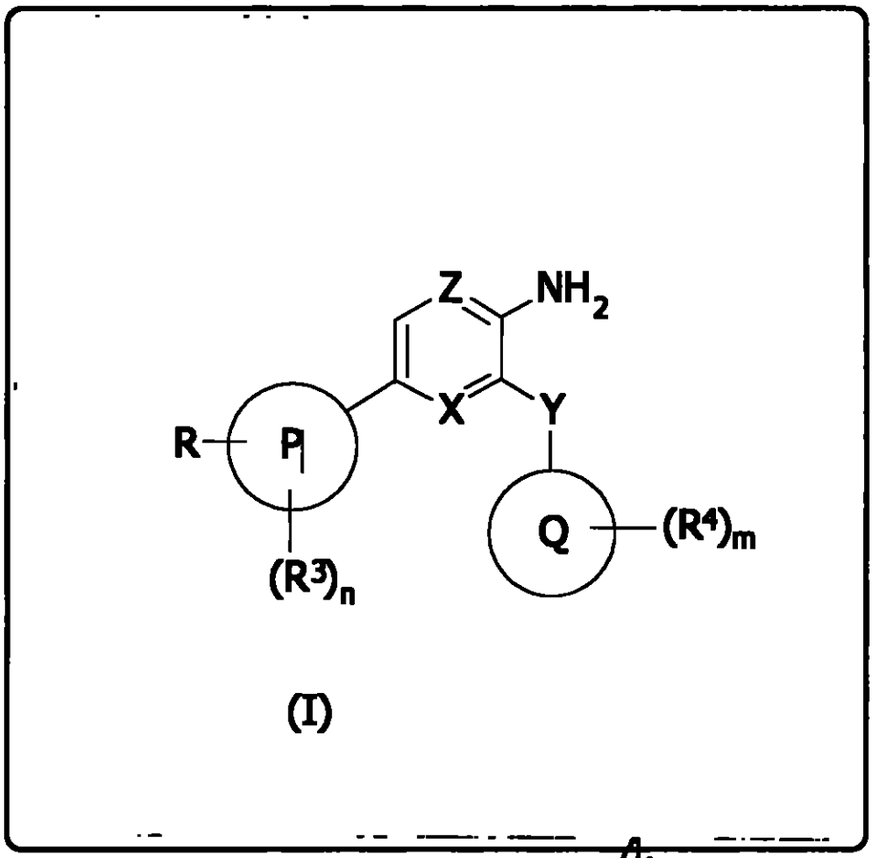
⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	SE	05-07-01	0102439-7

⑨ Comprobante de Pago No. 03-87.184 Fecha: 01-12-03

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones (Declaración bajo la Regla 4.17 PCT que acredita el traspaso de los inventores al solicitante)
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional 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.
- [x] 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA: _____

C.C. 17.159.681 Btá. T.P. 10.784

2

Radicacion : 03113286 00000000 Folios: 317
Fecha (MM): 2003-12-30 16:29:08
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 87,184
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19921161	01/12/2003	11,829,900.

***** 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	400,000.00
		TOTAL : $	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 253

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLES Y ESPAÑOL. PODER OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO por ***AstraZeneca Aktiebolag.***

Firmado: **Sonya Celebioglu**
Coordinador de Trámites

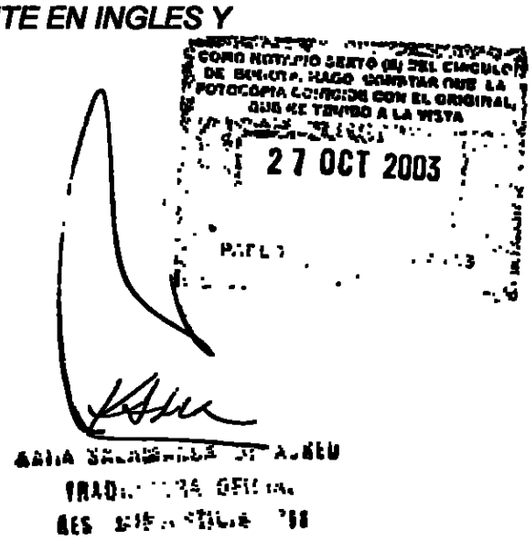
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLES Y ESPAÑOL.

Firmado: **(Anne-Marie Bonde)**
Notario Público

Fecha: Agosto 30, 2000

Sello: Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo



C NSULADO DE C L MBIA

ESTOCOLMO, SUECIA

No. 002886

CERTIFICA la firma de **Anne-Marie Bonde,** como Notario Público de Estocolmo, Suecia.

Fecha: 09-01-2000

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**
Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA, No. 209 SOBRE EL CARGO DE LA COORDINADORA DE TRAMITES DE ASTRAZENECA AB, 2000-09-01.

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**
Encargada de las Funciones Consulares

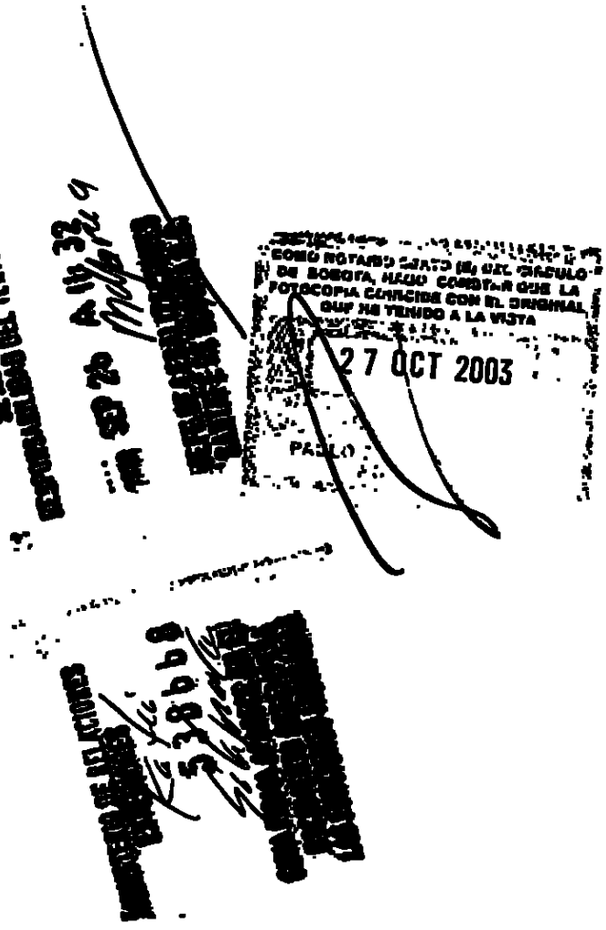
Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo.

COMO NOTARIA SEXTA (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 OCT 2003

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular **María Smith Rueda,** bajo el número **339696,** el día 19 de septiembre del 2000.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.


27 OCT 2003

Los abajo firmados, **AstraZeneca Aktiebolag**
AstraZeneca AB,
una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en
S-151 85 Södertälje, Suecia

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6°., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo lo. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado

AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

of

S-151 85 Södertälje, Sweden

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article, 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests-, and in cast, of opposition, where the the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

ES FIEL COPIA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 OCT 2003

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this

AstraZeneca AB

Sonya Celebioglu, Formalities Coordinator

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

The undersigned,

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE UGNÉ

6

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
Compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

A quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 19 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de
A los días del mes de de 19
compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of
On this day of 19 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América, STATE OF SWEDEN
Estado de
Condado de ESTOCOLMO
Hoy 30 de Agosto de 2000, compareció SONYA CELEBIOGLU, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Coordinadora de Formalidades de AstraZeneca AB la compañía nombrada en el documento, que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Suecia, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de Estocolmo, Suecia, Condado de , Estado de , Estados Unidos de América y legalmente constituida para un período de duración que aún no ha determinado; que el declarante está a autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en
Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America STATE OF SWEDEN
State of {ss
County of STOCKHOLM
On this day of 30 of Aug. 2000, personally Came SONYA CELEBIOGLU, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Formalities Coordinator of ASTRAZENECA AB, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of SWEDEN, United States of America, domiciled at the City of SODERTALJE, County of , State of SWEDEN, United States of America, and legally constituted for a period of tenure not yet expired; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at State of , under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Ex officio:

Anne-Marie Bonde
Notary Public

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM ANNE-MARIE BONDE

5

CERTIFICADO QUE DEBE EXPEDIR EL CONSUL DE COLOMBIA

El suscrito Cónsul de Colombia, C E R T I F I C A:

(1) Que ha tenido a la vista documentos que prueban la existencia de _____ una sociedad organizada de conformidad con las leyes del Estado de _____, Estados Unidos de América, domiciliada en _____ Estado de _____ Estados Unidos de América;

(2) Que quien otorga el poder anexo está debidamente autorizado por dicha compañía para otorgarlo.

NOTARIO SESTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 OCT 2003

PAGUE

_____

CONSUL DE COLOMBIA

D

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2000-09-01..... No: 002886

Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aquí por

Ana-Maria Baude, Notaria Publica, Estocolmo, Suecia

MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO
Impuesto de Timbre
Siete ..... dólares US$ 7
Derechos Consulares
Quince ..... dólares US$ 15

CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO

EL CONSUL DE COLOMBIA

En Estocolmo, Suecia

C E R T I F I C A :

Que el señor Sonya Celebioglu

quien firma el documento que antecede ejercía para la fecha el cargo de Coordinadora

de la Sociedad Astra Zeneca AB.,

que existe de confirmidad con las leyes de Suecia

según se acreditó con los documentos que tuve a la vista.

Fecha 2000-09-01 No: 209

MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO
Impuesto de Timbre
Siete ..... dólares US$ 7
Derechos Consulares
Cien ..... dólares US$ 100

CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO

27 OCT 2000

7

Industria y Comercio

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item		Expediente No 03113306	No de Folio 8
		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene una Fgora

43
9

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
100416-1 W0		
Solicitud internacional No.	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)*
PCT/SE 02/01339	3 de Julio de 2002	5 de Julio de 2001
Solicitante		
AstraZeneca Aktiebolag		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 8 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☒ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

ARILAMINAS PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES ASOCIADAS CON GSK-3.

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01339

A. CLASIFICACION DE MATERIA
C07D 213/73, 213/75, 401/10, 401/12, 401/14, 241/14, 241/04, 211/96, 207/48, 233/64
A61K 31/497, 31/455, 31/444, 31/4025, 31/41, 31/4427, 31/496, A61P 17/14, 25/18, 25/28
IPC 7:
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D, A61K, A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)
CHEM. ABS.DATO, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, EPO-INTERNAL

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession No. 2001:395258, document No. 135: 152753, Dubey, P.K. et al: "Estructura y reacciones de monianilos obtenidos a partir de 2,3-piridinodiaminas" & Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 40B(5), 361-367, (Compounds with CAS RN's 352672-86-7, 352672-89-0) —	36, 40-42
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession No. 2001:76706, document No. 134: 280662, Dubey, P.K. et al: "Estudios sobre aroilación de 2,3-piridinodiaminas",& Indian Journal of Chemistry, Section B:Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 39B(10), 746-751, (Compounds with CAS RN's 332419-44-0, 332419-48-4; 332419-52-0; 332419-55-3) —	36, 40-42

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.
☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica
'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
9 de Diciembre de 2002	16-12- 2002

Nombre y dirección de correo de ISA	Funcionario autorizado
Oficina de Patentes Sueca Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 666 02 86	PER RENSTRÖM/BS Tel. No. +46 8 782 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01339

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession No. 1998:313429, document No. 129: 51566, Shimomura, Osamu et al: "Evaluación de cinco pruebas de superóxido quimoluminiscente del tipo imidazopirazinona y su aplicación para la medición del anión superóxido generado por Listeria monocytogenes" & Analytical -biochemistry, 258(2), 230-235, (compounds with CAS RN's 208525-82-0)	36, 40-42
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession No. 1997:726167, document No. 128: 22859, Bavetta, Fabio S. et al: "una fácil aproximación fotoquímica a la síntesis del carcinógeno óseo-alimento 2-amino-1-metil-6-fenilimidazol [4,5-B] piridina" & Tetrahedron Letters, 38(44)m 7793-7796, (Compounds with CAS RN's 199442-70-1)	36, 40-42
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession No. 1997:186961, document No. 126: 207131, Bradbury, Robert H. et al: "Nuevos antagonistas no péptidos del receptor de endotelina-A-: Síntesis, propiedades biológicas y relación estructura-actividad de 5-(dimetilamino)-N-piridil-, -N-pirimidinil-, -N-piridazinil-y –N-pirazinil-naftalen-sulfonamidas" & Journal of Medicinal Chemestry, 40(6), 996-1004, (compounds with CAS RN's 187973-44-0)	36, 40-42
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession No. 1994:8473, document No. 120: 8473, Ife, Robert John :et al: "Derivados de [(Alcoxi)piridinil)amina inhibidores de la secreción del ácido gastrico, su preparación y su uso como medicinas" & W0, a1, 9315005, 19930805, 52 pp., (Compounds with CAS RN's 151412-16-7)	36, 40-42

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACI NAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01339

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession No. 1982:122587, document No. 96: 122587, Bristol, James A.: "Una síntesis mejorada de 2-amino-3-alquiloxipiridinas mediante una síntesis de éter catalizada por transferencia de fase" & Synthesis (12), 971-3. (Compounds with CAS RN's 81066-66-2)	36, 40-42
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession No. 1972:135800, document No. 76: 135800, Felder, Ernst et al: "Síntesis de 4(3H)-ptiridinonas" & J. Med. Chem., 15(2). 210-11, (Compounds with CAS RN's 36204-92-9; 36204-93-0)	36, 40-42
A	US 6255307 B1 (BRIAN COX ET AL). 3 de Julio de 2001 (03.07.01), columna 2, línea 48-columna 3, línea 22; columna 4, línea 35 – línea 41, columna 5, línea 1 – línea 7, columna 16, ejemplo 13	1-42
P,A	W0 0160806 A2 (NEUROGEN CORPORATION ET AL), 23 de Agosto de 2001 (23.08.01), página 11, línea 8 – línea 11; página 11, línea 21-línea 24 página 44, línea 46, ejemplos 1-4,; página 177, reivindicación 31	1-42
P,A	W0 0168612 A2 (COCENSYS, INC. ET AL), 20 de Septiembre de 2001 (20.09.01), página 4, sección 0014; página 11, sección 0053; página 57, ejemplo 13; página 87, reivindicación 54	1-42

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/01339

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 31-34
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

ver hoja anexa *

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 36, 41 y 42
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

ver hoja anexa **

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

ver hoja anexa ***

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/01339

*

Las Reivindicaciones 31-34 se refieren a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o mediante métodos diagnósticos o terapéuticos practicados en el cuerpo humano o animal /Norma 39.1.(iv)). Sin embargo, se ha realizado una búsqueda para tales reivindicaciones. La búsqueda se basó en los presuntos efectos de los compuestos/composiciones.

**

La fase inicial de la búsqueda de la invención acorde con las presentes reivindicaciones 36 y 42 reveló un número muy grande de documentos relevantes para el aspecto de la novedad. Fueron tantos los documentos encontrados que es imposible determinar qué partes de las Reivindicaciones 36 y 42 pueden considerarse definen el objeto de la invención cuya protección podría legítimamente solicitarse (Artículo 6 del PCT [Patent Cooperation Treaty]). Por estas razones, es imposible efectuar una búsqueda significativa en toda la amplitud de las presentes Reivindicaciones 36 y 42. En consecuencia, la búsqueda para las reivindicaciones 36 y 42 se ha restringido a compuestos de fórmula XI de la Reivindicación 36, en la cual Z se estipula que sea nitrógeno, a los compuestos de fórmula XIII de la Reivindicación 37, los compuestos de fórmula XV de la Reivindicación 38 y los compuestos de fórmula XVI de la Reivindicación 39.

La larga lista de nombres químicos que aparece en la presente Reivindicación 41 no satisface los requerimientos del Art. 6 del PCT, el cual exige que las reivindicaciones deberán ser claras y concisas.

.../...

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACI NAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/01339

***

Para que se satisfagan los requisitos de unidad de la invención (**véase** PCT, Artículo 34(3) (a-c) y Norma 13.2), es necesario que los compuestos intermediarios estén *estrechamente* inter-relacionados con los productos finales. Tal estrecha relación exige que *la parte estructural esencial del producto final se encuentre incorporada en el intermediario.* Sin embargo, la presente solicitud de patente carece de un concepto inventivo general único basado en el principio anterior. Esto conduce a la presencia de varios objetos de la invención independientes entre sí, en donde cada uno cae dentro de su propio concepto inventivo restringido.

La "primera" invención se considera que es la invención acorde con las Reivindicaciones 1-39, parcialmente la 40 y parcialmente la 42, las cuales se refieren a compuestos de fórmula general (I) como derivados de lo reivindicado en las Reivindicaciones 1 y *2*, los compuestos de fórmula general (XI) como derivados de lo reivindicado en la reivindicación 36, los compuestos de fórmula general (XIII) como derivados de lo reivindicado en la reivindicación 37, los compuestos de fórmula general (XV) como derivados de lo reivindicado en la reivindicación 38 y los compuestos de fórmula general (XVI) como derivados de lo reivindicado en la reivindicación 39, pero no sucede lo mismo con los variados compuestos listados en las reivindicaciones 40 y 41 los cuales no satisfacen plenamente dichas fórmulas generales. Debido a tal carencia de unidad de la invención, la búsqueda se llevó a cabo únicamente para la "primera" invención en la forma antes descrita.

Se encontraron por lo menos seis invenciones adicionales en las presentes reivindicaciones 40, 41 y 42, las cuales se refieren, por ejemplo, a compuestos muy disímiles que pertenecen a grupos tales como bencenosulfonamidas, fenoxialquilaminas, benzamidas, tiofeno-2-sulfonamidas, furo-2-ilpiperazino-1-carboxilatos, piridin-3-il-carbamatos 4-alquilamina sustituidos y -aminas, etc., etc. No se han buscado ninguna de estas invenciones adicionales. En consecuencia, la Reivindicación 41 no se ha buscado del todo, y se ha hecho la búsqueda de las Reivindicaciones 40 y 42 únicamente en términos de lo que podría cumplir -concordar- con las Reivindicaciones 1-39.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

28/10/02

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01339

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6255307 B1	03/07/01	AP 9901632 D	00/00/00
		AU 732915 B	03/05/01
		AU 6823798 A	18/09/98
		BG 103723 A	31/05/01
		BR 9807814 A	22/02/00
		EE 9900376 A	17/04/00
		EP 0966448 A	29/12/99
		HU 0001802 A	28/05/01
		IL 131293 D	00/00/00
		JP 2000511203 T	29/08/00
		NO 313383 B	23/09/02
		NO 994213 A	29/10/99
		NZ 337121 A	30/03/01
		SK 117399 A	12/06/00
		CN 1253551 T	17/05/00
		GB 9704275 D	00/00/00
		HR 980107 A	31/12/98
		PL 335441 A	25/04/00
		TR 9902082 T	00/00/00
		W0 9838174 A	03/09/98
		ZA 9801624 A	26/08/99
		GB 9708183 D	00/00/00
W0 0160806 A2	23/08/01	AU 3849401 A	27/08/01
		NO 20023869 D	00/00/00
W0 0168612 A2	20/09/01	AU 4562001 A	24/09/01
		US 2002040025 A	04/04/02

Astrazeneca CH
C-100416
17

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 100416-1 WO	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/SE 02/01339	International filing date *(day/month/year)* 3 July 2002	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 5 July 2001
Applicant AstraZeneca Aktiebolag et al		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 8 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   [ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

   [ ] contained in the international application in written form.

   [ ] filed together with the international application in computer readable form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

   [ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

   [ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. [X] Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. [X] Unity of invention is lacking (See Box II).

4. With regard to the title,

   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.

   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   ARYLAMINES FOR THE TREATMENT OF CONDITIONS ASSOCIATED WITH GSK-3

5. With regard to the abstract,

   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.

   [X] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

   [ ] as suggested by the applicant.

   [ ] because the applicant failed to suggest a figure.

   [ ] because this figure better characterizes the invention.

   [X] None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/01339

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 213/73,213/75,401/10, 401/12,401/14,241/14,241/04, 211/96, 207/48,233/64
A61K 31/497,31/455, 31/444, 31/4025, 31/41,31/4427,31/496, A61P 17/14,25/18,25/28

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)

IPC7: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CHEM.ABS.DATA, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, EPO-INTERNAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 2001:395258, document no. 135:152753, Dubey, P.K. et al: "Structure and reactions of monoanils obtained from 2,3-pyridinediamines"; & Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 40B(5),361-367,(Compounds with CAS RN's 352672-86-7, 352672-89-0) --	36,40-42
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 2001:76706, document no. 134:280662, Dubey, P.K. et al: "Studies on aroylaton of 2,3-pyridinediamines", & Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 39B(10), 746-751, (Compounds with CAS RN's 332419-44-0; 332419-48-4; 332419-52-0; 332419-55-3) --	36,40-42

[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 application or patent 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
9 December 2002	16 -12- 2002
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer PER RENSTRÖM/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/01339

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1998:313429, document no. 129:51566, Shimomura, Osamu et al: "Evaluation of five imidazopyrazinone-type chemiluminescent superoxide probes and their application to the measurement of superoxide anion generated by Listeria monocytogenes"& Analytical Biochemistry, 258(2), 230-235,(Compounds with CAS RN's 208525-82-0) --	36,40-42
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1997:726167, document no. 128:22859, Bavetta, Fabio S. et al: "An easy photochemical approach to the synthesis of the food-bone carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b]pyridine"; & Tetrahedron Letters, 38(44), 7793-7796,(Compounds with CAS RN's 199442-70-1) --	36,40-42
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1997:186961, document no. 126:207131, Bradbury, Robert H. et al: "New-Non Peptide Endothelin-A Receptor Antagonists: Synthesis, Biological Properties, and Structure-Activity Relationship of 5-(Dimethylamino)-N-pyridyl-, -N-pyrimidinyl-, -N-pyridazinyl-, and -N-pyrazinyl-1-naphthalene-sulfonamides"; & Journal of Medicinal Chemistry, 40(6),996-1004,(Compounds with CAS RN's 187973-44-0) --	36,40-42
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1994:8473, document no. 120:8473, Ife, Robert John et al: [(Alkoxy)pyridinyl)amine derivatives gastric acid secretion inhibitors, their preparation and use as medicines"; & WO,A1,9315005,19930805, 52 pp.,(Compounds with CAS RN's 151412-16-7) --	36,40-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/01339

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1982:122587, document no. 96:122587, Bristol, James A.: "An improved synthesis of 2-amino-3-alkyloxypyridines by a phase-transfer catalyzed ether synthesis"; & Synthesis (12), 971-3,(Compounds with CAS RN's 81066-66-2) --	36,40-42
X	STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1972:135800, document no. 76:135800, Felder, Ernst et al: "Synthesis of 4(3H)-pteridinones"; & J. Med. Chem., 15(2), 210-11,(Compounds with CAS RN's 36204-92-9; 36204-93-0) --	36,40-42
A	US 6255307 B1 (BRIAN COX ET AL), 3 July 2001 (03.07.01), column 2, line 48 - column 3, line 22; column 4, line 35 - line 41; column 5, line 1 - line 7, column 16, example 13 --	1-42
P,A	WO 0160806 A2 (NEUROGEN CORPORATION ET AL), 23 August 2001 (23.08.01), page 11, line 8 - line 11; page 11, line 21 - line 24; page 44, line 46, examples 1-4,; page 177, claim 31 --	1-42
P,A	WO 0168612 A2 (COCENSYS, INC. ET AL), 20 Sept 2001 (20.09.01), page 4, section 0014; page 11, section 0053; page 57, example 13; page 87, claim 54 --	1-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/01339

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 31-34
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet*

2. ☒ Claims Nos.: 36,41 and 42
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see next sheet**

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
see next sheet***

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/01339

+

*
Claims 31-34 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule. 39.1.(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

**
The initial phase of the search of the invention according to present claims 36 and 42 revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of claims 36 and 42 may be said to define the subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the wh le breadth of the present claims 36 and 42 is impossible. Consequently, the search of claims 36 and 42 has been restricted to the compounds of formula XI in claim 36 in which Z is restricted to mean nitrogen, the compounds of formula XIII in claim 37, the compounds of formula XV in claim 38 and the compounds of formula XVI in claim 39.

The long list of chemical names in the present claim 41 does not comply with Art. 6. PCT prescribing that claims shall be clear and concise.

.../...

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/01339

***

In order to fulfil the requirements of unity of invention (see PCT, Article 34(3)(a-c) and Rule 13.2), it is necessary that the intermediate compounds are *closely* interconnected with the end products. Such close connection requires that *the essential structural part of the end product is incorporated by the intermediate*. However, the present application lacks a single general inventive concept based on the above principle. This leads to the presence of several separate subjects, each falling under its own restricted inventive concept.

The first invention is considered to be the invention according to claims 1-39, 40 partly and 42 partly, relating to compounds of the general formula (I) as drawn in claims 1 and 2, the general formula (XI) as drawn in claim 36, the general formula (XIII) as drawn in claim 37, the general formula (XV) as drawn in claim 38 and the general formula (XVI) as drawn in claim 39, but *not* to the various compounds listed in claims 40 and 41 that not fully satisfying the said general formulas. Due to the lack of unity of invention, the search has been carried out only for the first invention as described above.

At *least* six *additional* inventions were found in the present claims 40, 41 and 42, relating to, for example, very dissimilar compounds belonging to groups such as benzenesulfonamides, phenoxyalkylamines, benzamides, thiophene-2-sulfonamides, furo-2-ylpiperazine-1-carboxylates, 4-alkylamine-substituted pyridin-3-yl-carbamates and -amines, etc., etc. None of these additional inventions has been searched. Consequently, claim 41 has not been searched at all, and claims 40 and 42 have only been searched in terms of what is complying with claims 1-39.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

28/10/02

International application No.
PCT/SE 02/01339

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6255307 B1	03/07/01	AP 9901632 D	00/00/00
		AU 732915 B	03/05/01
		AU 6823798 A	18/09/98
		BG 103723 A	31/05/01
		BR 9807814 A	22/02/00
		EE 9900376 A	17/04/00
		EP 0966448 A	29/12/99
		HU 0001802 A	28/05/01
		IL 131293 D	00/00/00
		JP 2000511203 T	29/08/00
		NO 313383 B	23/09/02
		NO 994213 A	29/10/99
		NZ 337121 A	30/03/01
		SK 117399 A	12/06/00
		CN 1253551 T	17/05/00
		GB 9704275 D	00/00/00
		HR 980107 A	31/12/98
		PL 335441 A	25/04/00
		TR 9902082 T	00/00/00
		WO 9838174 A	03/09/98
		ZA 9801624 A	26/08/99
		GB 9708183 D	00/00/00
WO 0160806 A2	23/08/01	AU 3849401 A	27/08/01
		NO 20023869 D	00/00/00
WO 0168612 A2	20/09/01	AU 4562001 A	24/09/01
		US 2002040025 A	04/04/02

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
16 de Enero de 2003 (16.01.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/004472 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 213/73, 213/75, 401/10, 401/12, 401/14, 241/14, 241/04, 211/96, 207/48, 233/64, A61K 31/497, 31/455, 31/444, 31/4025, 31/41, 31/4427, 31/496, A61P 17/14, 25/18, 25/28

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE02/01339

(22) Fecha de Registro Internacional: 3 de Julio de 2002 (03.07.2002)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
0102439-7 5 de Julio de 2001 (05.07.2001) SE

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente): BERG, Stefan [SE/SE]; Astrazeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). HELLBERG, Sven [SE/SE]; Astrazeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

(74) AGENTE; GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX. ,MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM , TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciónes bajo la Regla 4.17:

— relativa al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX. ,MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

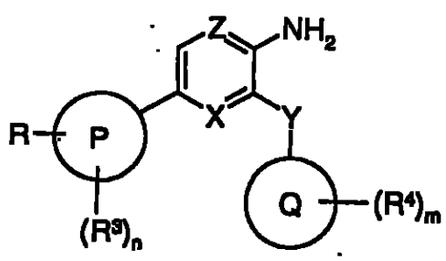
— de la calidad de inventor (Regla 4.17(iv)) para Estados Unidos únicamente

Publicado:

— *con reporte de búsqueda internacional*
— *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar Las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de Recibo de modificaciones*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "NUEVOS COMPUESTOS"



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) en donde Z, Y, X, P, Q, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, A, m y n son como están definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, un proceso para su preparación y a nuevos intermediarios aquí preparados, formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos terapéuticamente activos y al uso de dichos compuestos activos en terapia.

Astra 30
C-100416
76

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 January 2003 (16.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/004472 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 213/73, 213/75, 401/10, 401/12, 401/14, 241/14, 241/04, 211/96, 207/48, 233/64, A61K 31/497, 31/455, 31/444, 31/4025, 31/41, 31/4427, 31/496, A61P 17/14, 25/18, 25/28

(21) International Application Number: PCT/SE02/01339

(22) International Filing Date: 3 July 2002 (03.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0102439-7 5 July 2001 (05.07.2001) SE

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: BERG, Stefan [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). HELLBERG, Sven [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

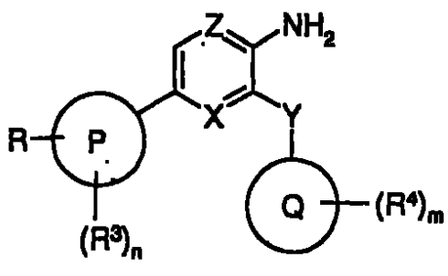
Declarations under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*
— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/004472 A1

(54) Title: NEW COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to new compounds of formula (I) wherein Z, Y, X, P, Q, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, A, m and n are defined as in any one of claims 1 to 3, a process for their preparation and new intermediates prepared therein, pharmaceutical formulations containing said therapeutically active compounds and to the use of said active compounds in therapy.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100416-1 W0	**PARA FUTURAS ACCIONES**	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01339	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03.07.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 05.07.2001

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 **A61P 25/18, A61P 25/28**

C07D 213/73, 213/75, 401/10, 401/12, 401/14, 241/04, 211/96, 207/48, 233/64, A61K 31/497, 31/455, 31/444, 31/4025, 31/41, 31/4427, 31/496, A61P17/14

Solicitante

ASTRAZENECA AKTIEBOLAG

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 12 páginas, incluyendo la carátula.

☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de 30 páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☒ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☒ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .
- VI ☒ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☒ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 21.01.2003	Fecha de terminación de este reporte 03-10.2003
Nombre y dirección de correo de IPEA/SE Patent- och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Fax No. 08-667 72 88	Funcionario autorizado Per Renström/BS Teléfono No. 08-782 25 00

38
28

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/01339

I. Base del informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

☐ la solicitud internacional según se presentó originalmente

☒ la descripción:

páginas 1-32, 36-124 , como originalmente se presentaron
páginas _____ , presentadas con la demanda
páginas 33-35 , presentadas con la carta de 10.09.2003

☒ las reivindicaciones:

páginas _____ , como originalmente se presentaron
páginas _____ , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19
páginas _____ , presentadas con la demanda
páginas 1-27 , presentadas con la carta de 10.09.2003

☐ los dibujos:

páginas _____ , como originalmente se presentaron
páginas _____ , presentadas con la demanda
páginas _____ , presentadas con la carta de _____

☐ la secuencia que enumera parte de la descripción:

páginas _____ , como originalmente se presentaron
páginas _____ , presentadas con la demanda
páginas _____ , presentadas con la carta de _____

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma _____ el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).

☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas _____
☐ las reivindicaciones, Nos. _____
☐ los dibujos, página/fig _____

5. ☐ Este informe ha sido establecido como si (algunas) las enmiendas no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).**

* *Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este informe como "presentadas originalmente" y se anexan a este informe ya que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).*

** *Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.*

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/01339

II. Prioridad

1. ☐ Este reporte se ha establecido como si no se hubiera reivindicado ninguna prioridad debido a la no presentación de lo solicitado dentro del plazo previsto:

   ☐ copia de la primera solicitud cuya prioridad se ha reivindicado (Norma 66.7(a)).

   ☐ traducción de la primera solicitud cuya prioridad se ha reivindicado (Norma 66.7(b)).

2. ☐ Este reporte se ha establecido como si no se hubiera reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se encontró que la prioridad es inválida (Norma 64.1).

Por consiguiente, y para los propósitos de este reporte, la fecha de radicación internacional anteriormente citada se considerará como la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

La prioridad se considera válida, por lo tanto los documentos que aparecen en el Folio VI (WO0160806 y WO0168612), citados como "P, A" en el Reporte de Búsqueda Internacional, no son de relevancia.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/01339

III. No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. No se han examinado asuntos tales como si la invención reivindicada es o no novedosa, involucra o no un nivel inventivo (no es obvia), o si es no industrialmente aplicable, con respecto a:

☐ toda la solicitud de patente internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 37-40, 50; parcialmente la 42, 49, y 51

debido a :

☒ la mencionada solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 37 - 40
se refieren al siguiente objeto de la invención el cual no exige un examen preliminar internacional *(especifique):*

Véase Norma 67.1.(iv) del PCT: Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o el cuerpo animal mediante cirugía o terapia, como también métodos diagnósticos.

☒ La descripción, as reivindicaciones o las figuras *(indique los elementos específicos)* o dichas reivindicaciones Nos. parcialmente la 42,y 51 son tan confusas que no pudo formarse una opinión coherente *(especifique):*

La fase inicial de la búsqueda realizada para la invención acorde con las presentes reivindicaciones 42 y 51 (que corresponden a las reivindicaciones originales 36 y 42) reveló un número muy grande de documentos relevantes con el aspecto de la novedad. Fueron tantos los documentos encontrados que es imposible determinar qué partes de las Reivindicaciones 42 y 51 pueden considerarse definen el objeto de la invención cuya protección podría legítimamente solicitarse (Artículo 6 del PCT). Por estas razones, es imposible efectuar una búsqueda significativa en toda la amplitud de las presentes Reivindicaciones 42 y 51. En consecuencia,

.../...

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. _____ se encuentran tan inadecuadamente sustentadas en la descripción que no se pudo extraer una opinión coherente.

☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. parcialmente la 49 y la 51; 50

2. No puede llevarse a cabo un examen preliminar internacional significativo debido a que el listado de la secuencia de nucléotidos y/o de aminoácidos no cumple con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ no sea suministrado el formato escrito o éste no cumple con las normas.

☐ No se ha suministrado el formato legible en computador o éste no cumple con las normas.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/01339

Folio complementario

(Usar cuando no hay suficiente espacio para la información suministrada en los folios precedentes)

Continuación de: Folio III.

la búsqueda para las reivindicaciones 42 y 51 se ha restringido a compuestos de fórmula XI de la Reivindicación 42, en la cual Z se estipula que sea nitrógeno, a los compuestos de fórmula XIII de la Reivindicación 45 (que corresponde a la reivindicación original 37), los compuestos de fórmula XV de la Reivindicación 47 (que corresponde a la reivindicación original 38),y los compuestos de fórmula XVI de la Reivindicación 48(que corresponde a la reivindicación original 39).

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/01339

IV. Carencia de unidad de la invención

1. En respuesta a la invitación a restringir o al pago de honorarios adicionales, el solicitante:

☐ restringe las reivindicaciones.

☐ paga honorarios adicionales.

☐ paga honorarios adicionales bajo protesto.

☐ no restringe ni paga honorarios adicionales.

2. Esta Oficina ha encontrado que no se cumple con el requisito de unidad de la invención y opta, con sujeción a lo establecido en la Norma 68.1, por no invitar al solicitante a restringir ni a pagar honorarios adicionales.

3. Esta Oficina considera que el requisito de unidad de la invención exigido al tenor de lo dispuesto en las normas 13.1, 13.2 y 13.3

☐ se cumple.

☒ no se cumple por las siguientes razones:

Para que se satisfagan los requisitos de unidad de la invención (véase PCT, Artículo 34(3) (a-c) y la Norma 13.2), es necesario que los compuestos intermediarios estén estrechamente inter-relacionados con los productos finales. Tal estrecha relación exige que la parte estructural esencial del producto final se encuentre incorporada en el intermediario. Sin embargo, la presente solicitud de patente carece de un concepto inventivo general único basado en el principio anterior. Esto conduce a la presencia de varios objetos de invención independientes entre sí, en donde cada uno cae dentro de su propio concepto inventivo restringido.

La "primera" invención se considera que es la invención acorde con las Reivindicaciones 1-48 (que corresponden a las Reivindicaciones 1-39 originales), parcialmente la 49 y parcialmente la 51 (que corresponden a las Reivindicaciones 40 y 42 originales), las cuales

•••/•••

4. En consecuencia, las siguientes partes de la Solicitud Internacional fueron objeto de examen preliminar internacional al momento de elaborar el presente reporte:

☐ todas las partes.

☒ Las partes que guardan relación con las reivindicaciones Nos. 1-36, 41, 43-48 y parcialmente la 42, 49, y la 51

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/01339

Folio complementario

(Usar cuando no hay suficiente espacio para la información suministrada en los folios precedentes)

Continuación de: Folio IV.

se refieren a compuestos de fórmula general (I) como derivados de lo reivindicado en las Reivindicaciones 1 y 2, los compuestos de fórmula general (XI) como derivados de lo reivindicado en la presente reivindicación 42, los compuestos de fórmula general (XIII) como derivados de lo reivindicado en la presente reivindicación 45, los compuestos de fórmula general (XV) como derivados de lo reivindicado en la presente reivindicación 47 y los compuestos de fórmula general (XVI) como derivados de lo reivindicado en la presente reivindicación 48, pero no sucede lo mismo con los variados compuestos listados en las reivindicaciones 49 y 50 los cuales no satisfacen plenamente dichas fórmulas generales. Debido a tal carencia de unidad de la invención, la búsqueda se llevó a cabo únicamente para la "primera" invención en la forma antes descrita.

Se encontraron por lo menos seis invenciones adicionales en las presentes reivindicaciones 49, 50 y 51 las cuales se refieren, por ejemplo, a compuestos muy disímiles que pertenecen a grupos tales como bencenosulfonamidas, fenoxialquilaminas, benzamidas, tiofeno-2-sulfonamidas, furo-2-ilpiperazino-1-carboxilatos, piridin-3-il-carbamatos 4-alquilamina sustituidos y -aminas, etc., etc. Puesto que el solicitante no pagó honorarios adicionales, el reporte de Búsqueda Internacional se hizo únicamente para la "primera" invención. No se realizó, por lo tanto, la búsqueda para las invenciones adicionales. En concreto, la presente Reivindicación 50 no se ha buscado del todo, y se ha hecho la búsqueda de las Reivindicaciones 49 y 50 únicamente en términos de lo que podría cumplir -concordar- con las Reivindicaciones 1-48.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/01339

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial. Referencias bibliográficas y explicaciones que sustentan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-36, 41, 43-48 y parcialmente la 42,49 y 51.	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel Inventivo (NI)	Reivindicaciones	1-36, 41, 43-48 y parcialmente la 42,49 y 51	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplcabldad Industrl (AI)	Reivindicaciones	1-36, 41, 43-48 y parcialmente la 42,49 y 51.	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Referencias bibliográficas y explicaciones (Norma 70.7)

Documentos citados para el Reporte de Búsqueda Internacional:

DI: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 2001:395258, document no. 135:152753, Dubey, P.K. et al: "Structure and reactions of monoanils obtained from 2,3-piridinediamines"; & Indian Journal of Chemistry, Sección B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 40B(5),361-367,(Compounds with CAS RN's 352672-86-7, 352672-89-0)

D2: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 2001:76706, document no. 134:280662, Dubey, P.K. et al: "Studies on aroylation of 2,3-pyridinediamines", & Indian Journal of Chemistry, Sección B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 39B(10), 746-751, (Compounds with CAS RN's 332419-44-0; 332419-48-4; 332419-52-0; 332419-55-3)

D3: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1998:313429, document no. 129:51566, Shimomura, Osamu et al: "Evaluation of five imidazopyrazinone-type chemiluminescent superoxide probes and their aplication to the measurement of superoxide anion generated by Listeria monocytogenes"& Analytical Biochemistry, 258(2), 230-235,(Compounds with CAS RN's 208525-82-0)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/01339

Continuación de: Folio V

D4: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1997:726167, document no. 128:22859, Bavetta, Fabio S. et al: "An easy fotochemical aproach to the synthesis of the food-bone carcinogen 2-amino-1-methyl-6-fenylimidazo [4,5-b]pyridine"; & Tetrahedron Letters, 38(44), 7793-7796,(Compounds with CAS RN's 199442-70-1)

D5: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1997:186961, document no. 126:207131, Bradbury, Robert H. et al: "New-Non Peptide Endothelin-A Receptor Antagonists: Synthesis, Biological Properties, and Structure-Activity Relationship of 5-(Dimethylamino)-N-pyridyl-, -N-pyrimidinyl-, -N-pyridazinyl-, and -N-pyrazinyl-1-nafthalene-sulfonamides"; & Journal of Medicinal Chemistry, 40(6),996-1004,(Compounds with CAS RN's 187973-44-0)

D6: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1994:8473, document no. 120:8473, Ife, Robert John et al: [(Aikoxy)pyridinyl)amine derivatives gastric acid secretion inhibitors, their preparation and use as medicines"; & WO,A1,9315005,19930805, 52 pp.,(Compounds with CAS RN's 151412-16-7)

D7: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1982:122587, document no. 96:122587, Bristol, James A.: "An improved synthesis of 2-amino-3-alkyloxypyridines by a fase-transfer catalyzed ether synthesis"; & Synthesis (12), 971-3,(Compounds with CAS RN's 81066-66-2)

D8: STN International, file CAPLUS, CAPLUS aecession no. 1972:135800, document no. 76:135800, Felder, Ernst et al: "Synthesis of 4(3H)-pteridinones"; & J. Med. Chem., 15(2), 210-11,(Compounds with CAS RN's 36204-92-9; 36204-93-0)

D9: US 6255307 B1

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/01339

Folio complementario

(Usar cuando no hay suficiente espacio para la información suministrada en los folios precedentes)

Continuación de: Folio V

Los documentos D1-D8 revelan compuestos cubiertos por las reivindicaciones de producto originales 36, 40 y 42 (que corresponden a las presentes reivindicaciones 42, 49 y 51). En últimas, los documentos D1-D8 no son relevantes para los aspectos de novedad o nivel inventivo de las presentes reivindicaciones (radicadas con el memorial de fecha 10-09-2003).

El documento D9 únicamente representa el estado general de la técnica. La invención definida en las reivindicaciones 1-36,41,43-48 y parcialmente en la 42, 49, y 51 (véase Folio III) no se revela en la D9.

El anterior estado de la técnica mencionado no proporciona ninguna indicación que pudiera conducir a una persona experta en este campo a la invención reivindicada.

En consecuencia, la presente invención definida en las Reivindicaciones 1-36,41,43-48 y parcialmente la 42,49, y la 51 (véase Folio III) es novedosa, y se considera que involucra un nivel inventivo. La invención es industrialmente aplicable.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL	Solicitud internacional No. PCT/SE 02/01339

VI. Documentos citados

1. Documentos publicados (Regla 70.10)

Solicitud No. Patente No.	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de Solicitud (día/mes/año)	Fecha de la prioridad (reivindicación vigente) (día/mes/año)
WO 0160806 A2	23.08.2001	16.02.2001	16.02.2000
WO 0168612 A2	20.09.2001	12.03.2001	10.03.2002

2. Revelaciones no escritas (Regla 70.09)

Clase de revelación no escrita	Fecha de revelación no escrita (día/mes/año)	Fecha de revelación escrita que se refiere a revelación no escrita (día/mes/año)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/01339

VIII. Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional de patente

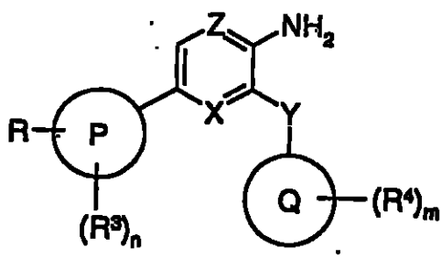
Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y de las figuras acerca del aspecto de si las reivindicaciones están plenamente sustentadas en la descripción:

La larga lista de nombres químicos que aparece en la presente Reivindicación 50 no satisface los requerimientos del Art. 6 del PCT, el cual exige que las reivindicaciones deberán ser claras y concisas.

3043

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I



(I)

en donde:

Z es CH o N;

Y es $CONR^5$, NR^5CO, SO_2NR^5, NR^5SO_2, CH_2NR^5, NR^5CH_2, NR^5CONR^5, alquilenoC_{1-6}, CH_2CO, $COCH_2$, CH=CH, OCH_2 ó CH_2O;

X es CH o N;

P es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S y dicho anillo fenílico o anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros se puede opcionalmente fusionar con un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O ó S;

Q es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S de los cuales al menos un átomo se selecciona de nitrógeno;

R es CHO, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquil$C_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$, Oalquil$C_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$, Oalquil$C_{1-6}(SO)NR^1R^2$, alquil$C_{1-6}(SO)NR^1R^2$, alquil$C_{0-6}NR^1(SO)R^2$, Oalquil$C_{1-6}NR^1(SO)R^2$, alquil$C_{0-6}NR^1(SO_2)NR^1R^2$, Oalquil$C_{1-6}NR^1(SO_2)R^2$, alquil$C_{0-6}(SO_2)$alquil$C_{1-6}NR^1R^2$,

$OalquilC_{0-6}(SO_2)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}(SO)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}(SO)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}SalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}SalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}$, $alquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}CONR^{10}R^{11}$, $OalquilC_{0-6}CONR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{10}(CO)R^{11}$, $OalquilC_{1-6}NR^1(CO)R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{11}(CO)R^{10}$, $alquilC_{0-6}COR^{11}$, $OalquilC_{1-6}COR^1$, $alquilC_{0-6}NR^{10}R^{11}$, $alquilC_{0-6}O(CO)R^{11}$, $OalquilC_{1-6}O(CO)R^1$, $alquilC_{0-6}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $alquilC_{0-6}C(NR^{11})N(R^{10})_2$, $OalquilC_{0-6}C(NR^1)NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{10}(CO)OR^{11}$, $OalquilC_{1-6}NR^1(CO)OR^2$, $alquilC_{0-6}NR^{11}(CO)OR^{10}$, $OalquilC_{1-6}CN$, NR^1OR^2, $alquilC_{0-6}(CO)OR^6$, $OalquilC_{1-6}(CO)OR^1$, $NR^1(CO)NR^1R^2$, $NR^1(CO)(CO)R^2$, $NR^1(CO)(CO)NR^1R^2$, OR^{12} ó SO_3R^1;

R^1 y R^2 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $alquenniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $(CO)OR^6$, $alquilC_{0-6}heterocicloalquilo$, $alquilC_{1-6}NR^6R^7$, $alquilC_{0-6}arilo$ y $alquilC_{0-6}heteroarilo$, en donde cualquier $alquiloC_{1-6}$, $alqeniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}heterocicloalquilo$, $alquilC_{0-6}heteroarilo$ puede ser sustituido por uno o más A;

R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^3 y R^4 son de manera independiente seleccionados de halo, nitro, CHO, $alquilC_{0-6}CN$, $OalquilC_{1-6}CN$, $alquilC_{0-6}OR^6$, $OalquilC_{1-6}OR^6$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, $alquilC_{0-6}NR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}NR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}NR^6R^7$, NR^6OR^7 $alquilC_{0-6}CO_2R^6$, $OalquilC_{1-6}CO_2R^6$, $alquilC_{0-6}CONR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}CONR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}NR^6(CO)R^7$, $alquilC_{0-6}NR^6(CO)R^7$, $O(CO)NR^6R^7$, $NR^6(CO)OR^7$, $NR^6(CO)NR^6R^7$, $O(CO)OR^6$, $O(CO)R^6$, $alquilC_{0-6}COR^6$, $OalquilC_{1-6}COR^6$,

$NR^6(CO)(CO)R^6$, $NR^6(CO)(CO)NR^6R^7$, SR^6, alquil$C_{0-6}(SO_2)NR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6(SO_2)R^7$, Oalquil$_{0-6}(SO_2)NR^6R^7$, alquil$C_{0-6}(SO)NR^6R^7$, Oalquilo$C_{1-6}(SO)NR^6R^7$, SO_3R^6, alquil$C_{0-6}NR^6(SO_2)NR^6R^7$, alquil$C_{0-6}NR^6(SO)R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6(SO)R^7$, Oalquil$C_{0-6}SO_2R^6$, alquil$C_{0-6}SO_2R^6$, alquil$C_{0-6}SOR^6$, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo, en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquilo, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más A;

m es 0, 1,2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^5 es hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo, alquilC_{0-6}heteroarilo, alquil$C_{1-6}NR^6R^7$ ó alquil$C_{1-6}CONR^6R^7$;

R^6 y R^7 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, $(CO)OR^8$, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo, alquilC_{0-6}heteroarilo y alquil$C_{1-6}NR^8R^9$;

R^6 y R^7 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^8 y R^9 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo;

R^8 y R^9 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{10} es hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo, alquilC_{0-6}heteroarilo ó alquil$C_{1-6}NR^8R^9$;

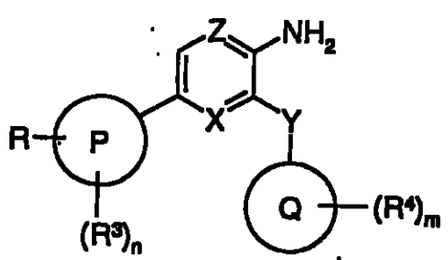
R^{11} es alquil$C_{1-6}NR^8R^9$ o alquilC_{0-6}heterocicloalquilo;

R^{10} y R^{11} juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{12} es un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A; en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}heterocicloalquilo, alquilC_{0-6}arilo, alquilC_{0-6}heteroarilo definido bajo R^5 a R^{12} puede ser sustituido por uno o más A;

A es halo, nitro, CHO, CN, OR^6, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluoromteoxilo, alquil$C_{0-6}NR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6R^7$, CO_2R^8, $CONR^6R^7$, $NR^6(CO)R^8$, $O(CO)R^8$, COR^6, SR^6, $(SO_2)NR^6R^7$, $(SO)NR^6R^7$, SO_3R^8 SO_2R^6ó SOR^6, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición que el compuesto no es el éster etílico del ácido 4-[4-[5-amino-6-(fenilmetil)pirazinil]fenoxi] butanóico.

2. Un compuesto que tiene la fórmula I



(I)

en donde:

Z es N;

Y es $CONR^5$, NR^5CO, SO_2NR^5, NR^5SO_2, CH_2NR^5, NR^5CH_2, NR^5CONR^5, CH_2CO, $COCH_2$, CH=CH, OCH_2 ó CH_2O;

X es CH o N;

P es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S y dicho anillo fenílico o anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros se puede opcionalmente fusionar con un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O ó S;

Q es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S de los cuales al menos un átomo se selecciona de nitrógeno;

R es CHO, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, $alquilC_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$, $OalquilC_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}(SO)NR^1R^2$, $alquilC_{1-6}(SO)NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}NR^1(SO)R^2$, $OalquilC_{1-6}NR^1(SO)R^2$, $alquilC_{0-6}NR^1(SO_2)NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}NR^1(SO_2)R^2$, $alquilC_{0-6}(SO_2)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{0-6}(SO_2)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}(SO)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}(SO)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}SalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}SalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}$, $alquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}CONR^{10}R^{11}$, $OalquilC_{0-6}CONR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{10}(CO)R^{11}$, $OalquilC_{1-6}NR^1(CO)R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{11}(CO)R^{10}$, $alquilC_{0-6}COR^{11}$, $OalquilC_{1-6}COR^1$, $alquilC_{0-6}NR^{10}R^{11}$, $alquilC_{0-6}O(CO)R^{11}$, $OalquilC_{1-6}O(CO)R^1$, $alquilC_{0-6}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $alquilC_{0-6}C(NR^{11})N(R^{10})_2$, $OalquilC_{0-6}C(NR^1)NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{10}(CO)OR^{11}$, $OalquilC_{1-6}NR^1(CO)OR^2$, $alquilC_{0-6}NR^{11}(CO)OR^{10}$, $OalquilC_{1-6}CN$, NR^1OR^2, $alquilC_{0-6}(CO)OR^1$, $OalquilC_{1-6}(CO)OR^1$, $NR^1(CO)NR^1R^2$, $NR^1(CO)(CO)R^2$, $NR^1(CO)(CO)NR^1R^2$, ó SO_3R^1;

R^1 y R^2 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquil$C_{1-6}NR^6R^7$, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo, en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqeniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo puede ser sustituido por uno o más A;

R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ò S, y si dicho anillo heterocíclico contiene una mitad –NH- ése nitrógeno del anillo puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^3 y R^4 son de manera independiente seleccionados de halo, nitro, CHO, alquil$C_{0-6}CN$, Oalquil$C_{1-6}CN$, alquil$C_{0-6}OR^6$, Oalquilo$C_{1-6}OR^6$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquil$C_{0-6}NR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6R^7$, OalquilC_{1-6}Oalquil$C_{1-6}NR^6R^7$, NR^6OR^7 alquil$C_{0-6}CO_2R^6$, Oalquil$C_{1-6}CO_2R^6$, alquil$C_{0-6}CONR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}CONR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6(CO)R^7$, alquil$C_{0-6}NR^6(CO)R^7$, $O(CO)NR^6R^7$, $NR^6(CO)OR^7$, $NR^6(CO)NR^6R^7$, $O(CO)OR^6$, $O(CO)R^6$, alquil$C_{0-6}COR^6$, Oalquil$C_{1-6}COR^6$, $NR^6(CO)(CO)R^6$, $NR^6(CO)(CO)NR^6R^7$, SR^6, alquil$C_{0-6}(SO_2)NR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6(SO_2)R^7$, Oalquil$_{0-6}(SO_2)NR^6R^7$, alquil$C_{0-6}(SO)NR^6R^7$, Oalquilo$C_{1-6}(SO)NR^6R^7$, SO_3R^6, alquil$C_{0-6}NR^6(SO_2)NR^6R^7$, alquil$C_{0-6}NR^6(SO)R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6(SO)R^7$, Oalquil$C_{0-6}SO_2R^6$, alquil$C_{0-6}SO_2R^6$, alquil$C_{0-6}SOR^6$, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo, en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquilo, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo puede ser sustituido sobre cualquier átomo de carbono por uno o más A y si dicho heteroarilo contiene una mitad –NH- ése nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por A;

m es 0, 1,2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^5 es hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo, alquilC_{0-6}heteroarilo, alquil$C_{1-6}NR^6R^7$ ó alquil$C_{1-6}CONR^6R^7$;

R^6 y R^7 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo, alquilC_{0-6}heteroarilo y alquil$C_{1-6}NR^8R^9$;

R^6 y R^7 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, y si dicho anillo heterocíclico contiene una mitad –NH-, ése nitrógeno del anillo puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^8 y R^9 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo;

R^8 y R^9 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, y si dicho anillo heterocíclico contiene una mitad –NH- ése nitrógeno del anillo puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{10} es hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo, alquilC_{0-6}heteroarilo, ó alquil$C_{1-6}NR^8R^9$;

R^{11} es alquil$C_{1-6}NR^8R^9$;

R^{10} y R^{11} juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, si dicho anillo heterocíclico contiene una mitad –NH- ése nitrógeno del anillo puede ser opcionalmente sustituido por A;

en donde cualquier alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquilC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquilC$_{0-6}$arilo, alquilC$_{0-6}$heteroarilo definido bajo R^5 a R^{11} puede ser sustituido por uno o más A;

A es halo, nitro, CHO, CN, OR^6, alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquilC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquilC$_{0-6}$NR^6R^7, OalquilC$_{1-6}$NR^6R^7, CO_2R^6, CONR^6R^7, NR(CO)R^6, O(CO)R^6, COR^6, SR^6, $(SO_2)NR^6R^7$, (SO)NR^6R^7, SO_3R^6, SO_2R^6 ó SOR^6, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde:

Z es N;

Y es CONR^5;

X es CH o N;

P es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O ó S;

Q es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N;

R es alquilC$_{0-6}$$(SO_2)NR^1R^2$, alquilC$_{0-6}CONR^{10}R^{11}$, OalquilC$_{1-6}NR^1R^2$, alquilC$_{0-6}$(CO)O$R^6$ ó OR^{12};

R^1 y R^2 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, (CO)OR^6, alquilC$_{0-6}$heterocicloalquilo, alquilC$_{1-6}$NR^6R^7 y alquilC$_{0-6}$heteroarilo, en donde cualquier alquiloC$_{1-6}$ ó alquilC$_{0-6}$heterocicloalquilo puede ser sustituido por uno o más A;

R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^3 y R^4 son de manera independiente seleccionados de halo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilC_{0-6}NR^6R^7 y alquiloC_{1-6};

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

R^5 es hidrógeno;

R^6 y R^7 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alcuiloC_{1-6} y (CO)OR^8;

R^6 y R^7 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^8 y R^9 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno y alquiloC_{1-6};

R^8 y R^9 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N ú O, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{10} es hidrógeno, alquiloC_{1-6};

R^{11} es alquilC_{1-6}NR^8R^9 o alquilC_{0-6}heterocicloalquilo;

R^{10} y R^{11} juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{12} es un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A; en donde alquilC_{0-6}heterocicloalquilo definido bajo R^5 a R^{12} puede ser sustituido por uno o más A;

A es OR^6, alquiloC_{1-6}, alquil$C_{0-6}NR^6R^7$, COR^6, ó CO_2R^6

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Y es $CONR^5$.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde P es fenilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en P es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde P es furano o tiofeno.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Q es piridina.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R es alquil$C_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R es $(SO_2)NR^1R^2$.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R es Oalquil$C_{1-6}NR^1R^2$.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde R está en la posición 4.

13. Un compuesto el cual es

3-amino-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{3-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{2-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-(aminosulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
2-amino-5-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilnicotinamida,
3-amino-6-(4-{[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida ó como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. Un compuesto el cual es 3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto el cual es clorhidrato de 3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida.

16. Un compuesto el cual es 3-amino-6-[4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto el cual es clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[(2-metoxi-1-metiletil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida.

18. Un compuesto el cual es clorhidrato de 3-amino-6-{2,5-difluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida.

19. Un compuesto el cual es clorhidrato de 3-amino-6-{3-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida.

20. Un compuesto el cual es 3-amino-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto el cual es

3-amino-N-piridin-3-il-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{3-etil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il}-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-{4-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(2-piridin-2-iletil)amino]sulfonil}fenil)-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)-1-metiletil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]sulfonil}fenil)-pirazin-2-carboxamida,
6-{4-[(4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-3-amino-N-piridin-3-ilpiperazin-2-carboxamida,
2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]nicotinamida,

3-amino-6-(4-{[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]carbonil}fenil)-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]carbonil}fenil)-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)etil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)-1-metiletil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[(2-piperidin-1-iletil)amino]carbonil}fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-piridin-3-il-6-{4-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirazin-2-carboxamida,
4-amino-4'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-N-piridin-3-il-1,1'-bifenil-3-carboxamida,
3-amino-6-[4-[[[2-(4-morfolinil)etil]amino]carbonil]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida,
4-[2-(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
4-[2-(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}-2,5-difluorofenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
3-amino-6-{5-[(dimetilamino)sulfonil]tien-2-il}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
4-(5-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}-2-furoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo
3-amino-6-[4-{[(2-aminoetil)amino]sulfonil}-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)etil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida, o

Ácido 4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}benzóico

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]sulfonil}fenil)pirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)propil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[isopropil(2-metoxietil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[2-(dietilamino)etil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[3-(dimetilamino)propil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)etil]amino}sulfonil)-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-{[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]sulfonil}-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-2-(trifluorometil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazin-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-[[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]carbonilo]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-{2-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-{5-fluoro-2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-{2,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-il-pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-{2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilnicotinamida,
clorhidrato de 3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il}-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il}-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-{3-etil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-{[(2-aminoetil)amino]sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 4-amino-4'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-n-piridin-3-il-1,1'-bifenil-3-carboxamida,
clorhidrato de 2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]nicotinamida,
clorhidrato de 3-amino-N-piridin-3-il-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[5-(piperazin-1-ilcarbonil-2-furil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida o
clorhidrato de 3-amino-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida.

22. Un compuesto el cual es

4-[(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenil)sulfonil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
3-amino-6-(4-{[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)amino]sulfonil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]sulfonil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[(1-etilpiperidin-3-il)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
2-{[(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenil)sulfonil]-(terc-butoxicarbonil)amino}etilcarbamato de *terc*-butilo ó

3-amino-6-[4-[(1-metil-3-pirrolidinil)oxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o 3-amino-6-[4-({[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida.

23. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en asocio con diluyentes, excipientes o portadores inertes aceptables farmacéuticamente.

24. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 para uso en la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la quinasa sintasa glucógeno-3.

25. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 para el uso en la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal de tipo Parkinson, demencia compleja de Parkinson de Gaum, demencia por HIV, enfermedades asociadas con patologías de enmarañamiento neurofibrilar, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, demencia pugilística, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma cerebral y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, trastornos bipolares, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognoscitivos, diabetes tipo I y tipo II y neuropatía diabética, pérdida del cabello o medicación anticonceptiva.

26. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, para el uso en la prevención y/o tratamiento de demencia o enfermedad de Alzheimer.

27. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, para el uso en la prevención y/o tratamiento de la diabetes.

28. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para su uso en terapia.

29. El compuesto como se define en la reivindicación 28, para el uso en prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la quinasa sintasa glucógeno-3

30. El compuesto como se define en la reivindicación 28, para el uso en prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal de tipo Parkinson, demencia compleja de Parkinson de Gaum, demencia por HIV, enfermedades asociadas con patologías de enmarañamiento neurofibrilar, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, demencia pugilística, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma cerebral y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, trastornos bipolares, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognoscitivos, diabetes tipo I, tipo II y neuropatía diabética, pérdida del cabello y medicación anticonceptiva.

31. El compuesto como se define en la reivindicación 28, para el uso en prevención y/o tratamiento de demencia o enfermedad de Alzheimer.

32. El compuesto como se define en la reivindicación 28, para el uso en prevención y/o tratamiento de la diabetes.

33. El uso de un compuesto define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en la fabricación de un medicamento para el uso en la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con quinasa sintasa glucógeno-3.

34. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal de tipo Parkinson, demencia compleja de Parkinson de Gaum, demencia por HIV, enfermedades asociadas con patologías de enmarañamiento neurofibrilar, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, demencia pugilística, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma cerebral y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, trastornos bipolares, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognoscitivos, diabetes tipo I, tipo II y neuropatía diabética, pérdida del cabello y medicación anticonceptiva.

35. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la demencia o enfermedad de Alzheimer.

63
59

36. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la diabetes.

37. Un método de prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la quinasa sintasa glucógeno-3, que comprende la administración a un mamífero, que incluye al hombre con la necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

38. Un método para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal de tipo Parkinson, demencia compleja de Parkinson de Gaum, demencia por HIV, enfermedades asociadas con patologías de enmarañamiento neurofibrilar, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, demencia pugilística, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma cerebral y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, trastornos bipolares, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognoscitivos, diabetes tipo I, tipo II y neuropatía diabética, pérdida del cabello y medicación anticonceptiva, que comprende la administración a un mamífero, que incluye al hombre con necesidad de tal prevención o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

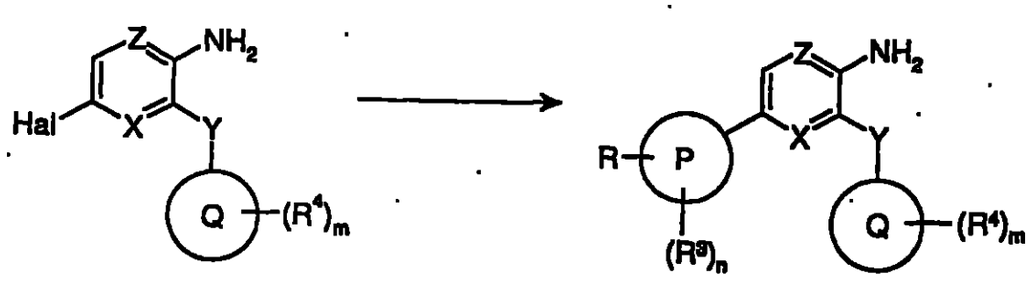
64
60

39. Un método de prevención y/o tratamiento de demencia o enfermedad de Alzeheimer que comprende la administración a un mamífero, que incluye al hombre con la necesidad de tal prevención y/o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

40. El método de prevención y/o tratamiento de la diabetes que comprende la administración a un mamífero, que incluye al hombre con la necesidad de tal prevención y/o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

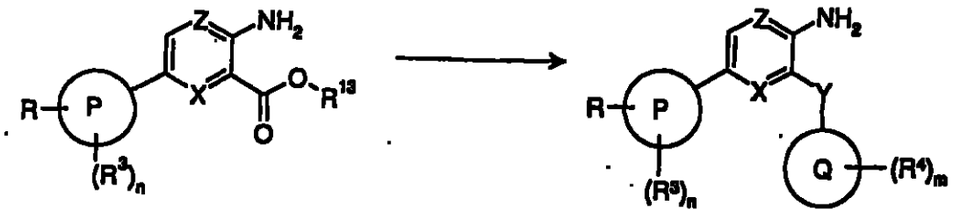
41. El proceso de preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde Z, Y, X, P, Q, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, A, m y n son como se definen en la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:

A) el acoplamiento de deshalogenación de un compuesto de la fórmula XI con una especie de arilo para producir un compuesto de la fórmula I:



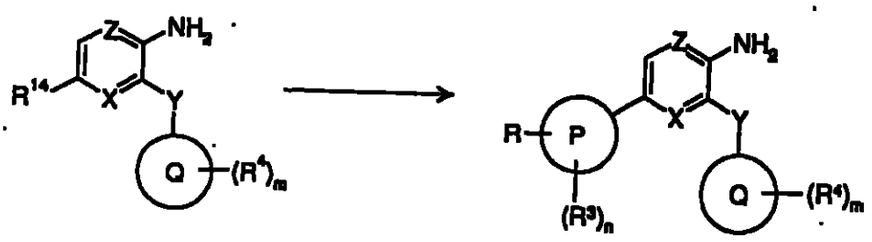
(XI) (I)

B) la amidación de un compuesto de la fórmula XIII con una amina apropiada:

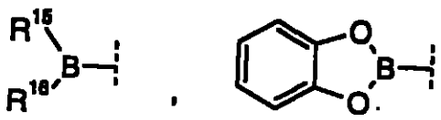


(XIII) (I)

c) el acoplamiento de deshalogenación de un compuesto de la fórmula XV con una especie de arilo para proporcionar un compuesto de la fórmula I:



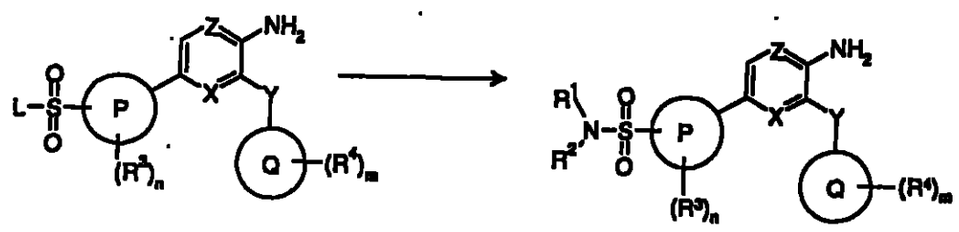
(XV) (I)



en donde R^{14} es y

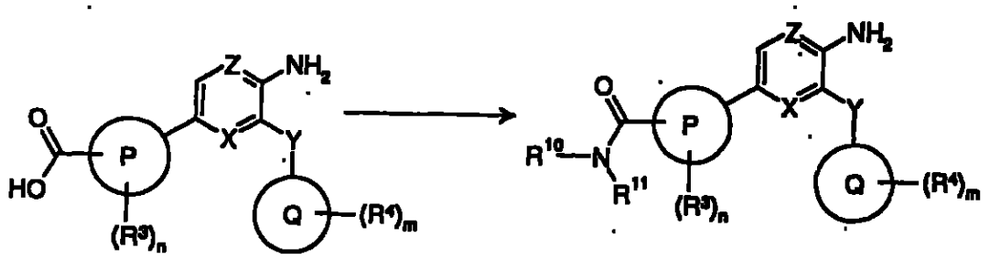
R^{15} y R^{16} son alquiloC_{1-6} ó alquiloC_{1-3} juntos fusionados para formar un cicloalquiloC_{2-3}-oxígeno-boro de 5 o 6 miembros y las mitades alquilo, cicloalquilo y arilo pueden ser opcionalmente sustituidas;

D) la reacción de un compuesto de la fórmula XVI, en donde L es un grupo con una amina apropiada, para dar un compuesto de la fórmula Ia:



(XVI) (Ia)

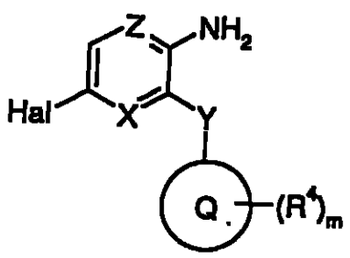
E) la amidación de un compuesto de la fórmula Ib, en donde R es COOH, con la amina apropiada para dar un compuesto de la fórmula Ic:



(Ib) (Ic)

en donde una especie de arilo en la ruta A y C se selecciona de haluro de arilo, de ácido arilborónico y arilestaño y una amina apropiada en la ruta B, D y E se selecciona de un compuesto de la fórmula X, HNR^1R^2, $HNR^{10}R^{11}$ o 3-aminopiridina.

42. Un compuesto de la fórmula XI



(XI)

en donde Q es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S de los cuales al menos un átomo se selecciona de nitrógeno, Y, X, Z, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A, y m son como se definen en la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 42 en donde Z es N

87
63

44. Un compuesto el cual es

3-amino-6-bromo-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

2-amino-5-bromo-N-piridin-3-ilnicotinamida

2-amino-5-bromo-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]nicotinamida

3-amino-6-bromo-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida

3-amino-6-bromo-N-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida

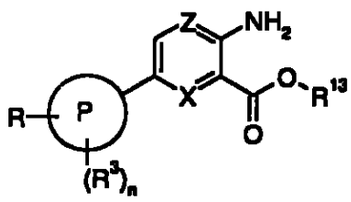
3-amino-6-bromo-N-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il}pirazin-2-carboxamida

3-amino-6-bromo-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}pirazin-2-carboxamida

3-amino-6-bromo-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida ó

2-amino-5-bromo-N-(3-piridinil)benzamida

45. Un compuesto de la fórmula XIII



(XIII)

En donde X, Z, P, R, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, A y n son como se definen en la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y R^{13} es hidrógeno o alquiloC_{1-6}.

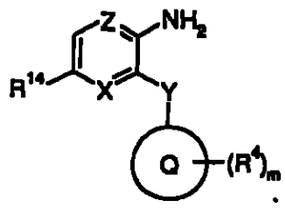
46.Un compuesto el cual es

ácido 3-amino-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}pirazin-2-carboxílico

ácido 3-amino-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxílico

3-amino-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxilato de metilo

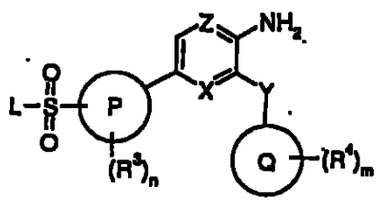
47. Un compuesto de la fórmula XV



(XV)

en donde Y, Z, X, Q, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A y m son como se definen en la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y R^{14} es dietilboronato, 1,3,2-dioxoborolano, 1,3,2-dioxoborinano o 1,3,2-benzodioxoborol.

48. Un compuesto de la fórmula XVI



(XVI)

en donde Y, Z, X, P, Q, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A, m y n son como se definen en la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y L es un grupo saliente.

49. Un compuesto, el cual es:

N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida,
N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida,
N,N-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida,
4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida,
ácido 4-{[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]sulfonil}fenilborónico,
ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenilborónico,

4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]bencensulfonamida o
4-bromo-N-(3-morfolin-4-ilpropil)bencensulfonamida.

50. Un compuesto el cual es:

1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-[(4-bromo-2-etilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-{[4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-4-metilpiperazina,
1-[(4-bromo-2-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-[(2-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-[(3-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida,
N-(2-aminoetil)-4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida,
2-({[4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}*terc*buttilo,
(*terc-butoxi*carbonil)amino)etilcarbamato,
(*terc*-butoxicarbonil)amino)etilcarbamato,
4-bromo-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)bencensulfonamida,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]bencensulfonamida,
4-bromo-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)bencensulfonamida,
1-acetil-4-[(4-bromofenil)sulfonil]piperazina,
4-bromo-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)bencensulfonamida,
4-bromo-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilbencensulfonamida,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilbencensulfonamida,
4-bromo-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]metilbencensulfonamida,
1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-etilpiperazina,
4-bromo-N-(2-pirrolidin-1-iletil)bencensulfonamida,
1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-metil-1,4-diazepan,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)propil]bencensulfonamida,
4-bromo-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]bencensulfonamida,
4-bromo-N-[2-(dietilamino)etil]bencensulfonamida,
4-bromo-N-(2-piridin-2-iletil)bencensulfonamida,
4-bromo-N-[3-(dimetilamino)propil]bencensulfonamida,
1-[(4-bromofenil)sulfonil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina,

4-[(4-bromofenil)sulfonil]morfolina,

4-bromo-N-isopropil-N-(2-metoxietil)bencensulfonamida,

4-bromo-N-(2-metoxi-1-metiletil)bencensulfonamida,

4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]bencensulfonamida,

4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida,

N-[2-fluoro-4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]fenil]acetamida,

2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]anilina,

1-[(4-bromo-3-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,

2-fluoro-4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]bencenamina,

1-[(4-bromo-3-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,

4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-2-(trifluorometil)anilina,

1-{[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-4-metilpiperazina,

1-[(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,

1-[(4-bromo-2,5-dimetilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,

1-[(4-bromofenil)sulfonil]piperazina,

1-[(4-bromofenil)sulfonil]pirrolidina,

1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]piperidina,

1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]pirrolidina,

4-[(4-bromofenil)sulfonil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo,

1-(4-bromobenzoil)-4-metilpiperazina,

3-(4-bromofenoxi)-1-metilpirrolidina,

4-[2-(4-bromofenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo,

4-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo,

4-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]morfolina,

1-[2-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina,

1-[2-(4-bromo-3-metilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina,

1-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]pirrolidina,

5-bromo-N,N-dimetiltiofeno-2-sulfonamida,

4-(5-bromo-2-furoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo,

Ácido 3-etil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenilborónico,

Ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]borónico,

Ácido 4-{[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]sulfonil}fenilborónico,

Ácido 2,5-difluoro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenilborónico,

Ácido 2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico,

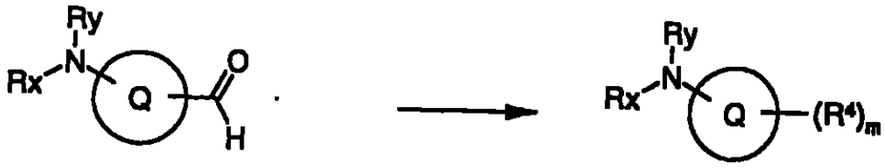
Ácido 4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-[(dimetilamino)sulfonil]fenilborónico,
Ácido 4-((metil(1-metilpirolidin-3-il)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-dimetilamino)etil)(etil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((3-dimetilamino)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-dimetilamino)-1-metiletil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((dimetilamino)propil)(metil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((4-etilpiperazin-1-il)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((2-pirrolidin-1-iletil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-dimetilamino)propil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((isopropil-(2-metoxietil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((((1-etilpirrolidin-2-il)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-dietilamino)etil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-piridin-2-iletil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-metoxi-1-metiletil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((3-dimetilamino)propil)amino)sulfonil)fenilborónico,
4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-amina,
4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-amina,
4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-amina,
4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-amina,
4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-(2-hidroxietil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-(3-dimetilaminopropil)piridin-3-ilamina,

5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-amina,
4-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-bromopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-amina,
4-formilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

51. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 50 para el uso como un intermediario en la preparación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

(ii) la reacción de un compuesto de la fórmula V, en donde Q es un anillo piridínico, R^4 es hidrógeno (cuando m=0), bromo o yodo, m es 1 y cuando al menos uno de Rx o Ry es un grupo protector adecuado CO_2R^8 para formar un carbamato tal como carbamato de *terc*-butilo y el otro de Rx o Ry (en el caso de un grupo protector) es hidrógeno, para obtener un compuesto de la fórmula IV, en donde Q es un anillo piridínico, R^4 es alquil$C_{1-6}NR^6R^7$ y m es 1, se puede realizar por:

a) una reacción con butillitio en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano o hexano, seguida de la adición de un reactivo adecuado tal como óxido de etileno seguido de la activación del alcohol formado mediante la formación del mesilato o del tosilato con un reactivo adecuado tal como cloruro de metansulfonilo o cloruro de para-toluensulfonilo en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno o tetrahidrofurano con o sin una base adecuada como carbonato de potasio o una trialquilamina como trietilamina y a una temperatura de reacción adecuada que oscila entre 0°C y +100°C, seguida de la adición de la amina apropiada HNR^6R^7 en un rango de temperatura de reacción que oscila entre 0°C y +100°C, ó

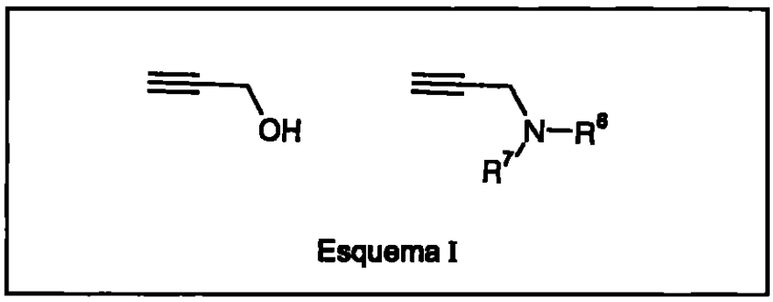


(VI) (IV)

b) la reacción de un compuesto de la fórmula VI, en donde Q es como se define anteriormente y en donde al menos uno de Rx o Ry es un grupo protector adecuado CO_2R^8, para formar un carbamato tal como carbamato de *terc*-butilo y el otro de Rx o Ry (en el caso de un grupo protector) es hidrógeno, con la amina apropiada HNR^6R^7, en presencia de un reactivo reductor adecuado

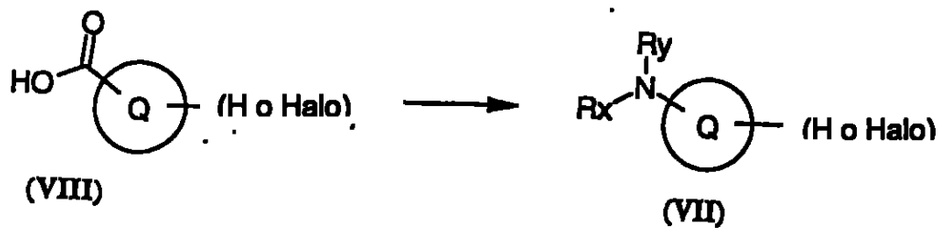
como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en un solvente adecuado como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y a una temperatura de reacción que oscila entre 0°C y +80°C, ó

c) La reacción de un compuesto de la fórmula V, en donde Q es un anillo piridínico, R^4 es bromo o yodo y m es 1,



Esquema I

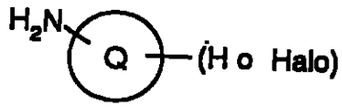
en una reacción catalizada por paladio, utilizando un reactivo de paladio adecuado tal como tetraquistrifenilfosfina paladio en presencia de un haluro de cobre (I), tal como CuI y una base adecuada como carbonato de potasio o una trialquilamina como trietilamina y un compuesto descrito en el esquema I. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente como dioxano, tetrahidrofurano, tolueno o acetonitrilo a temperaturas entre +25°C y +100°C.



(iii) La conversión de un compuesto de la fórmula VIII, en donde Q es como se define anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula VII, en donde Rx y Ry son hidrógeno o al menos uno de Rx o Ry es un grupo protector adecuado CO_2R^8, para formar un carbamato tal como carbamato de *terc*-butilo

y el otro de Rx o Ry (en el caso de un grupo protector) es hidrógeno, se puede realizar por:

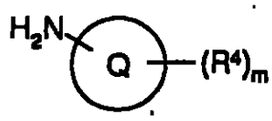
a) La reacción de un compuesto de la fórmula VIII con un reactivo adecuado tal como difenilfosforilazida en *terc*-butanol y a un intervalo de temperatura entre +25°C y +100°C ó



(IX)

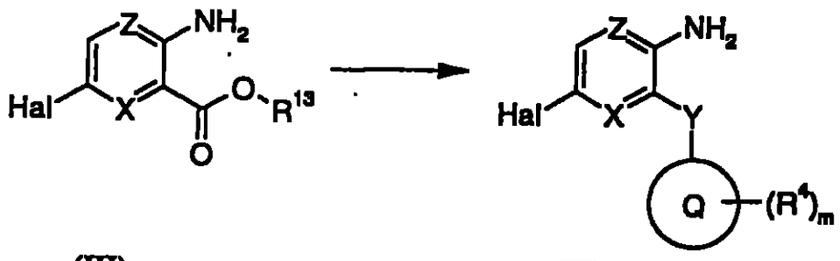
b) mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula IX con un reactivo de formación de carbamato de *terc*-butilo adecuado, tal como carbamato de di-*terc*-butilo en un solvente adecuado como cloruro de metileno o cloroformo y en un intervalo de temperatura entre 0°C y +60°C.

(iv) la hidrólisis de un compuesto de la fórmula IV, para obtener un compuesto de la fórmula X,



(X)

en donde Q es como se define anteriormente, R^4 es alquil$C_{1-6}NR^6R^7$ y m es 1, se puede llevar a cabo por el tratamiento de un compuesto de la fórmula IV bajo condiciones ácidas, utilizando ácidos adecuados tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético puro o en un solvente apropiado como metanol, acetonitrilo, cloruro de metileno o tetrahidrofurano y a un intervalo de temperatura entre 0°C y +80°C.



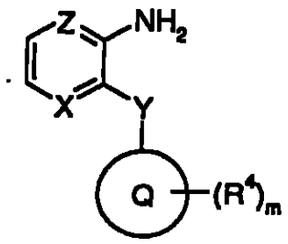
(III) (XI)

(v) la amidación de un compuesto de la fórmula III, en donde X y Z son N ó CH, R^{13} es alquiloC_{1-6}, para obtener un compuesto de la fórmula XI, en donde Y es $CONR^5$, se puede realizar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula III con la amina apropiada tal como un compuesto de la fórmula X o con 3-aminopiridina. La reacción se puede llevar a cabo pura o utilizando un solvente adecuado como N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno o acetato de etilo a una temperatura que oscila ente –25°C hasta +150°C. Se puede ayudar la reacción mediante el uso de una base como carbonato de potasio, trietilamina o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o un ácido como trimetilaluminio o p-toluensulfónico.

(vi) la amidación de un compuesto de la fórmula III, en donde R^{13} es hidrógeno, para obtener un compuesto de la fórmula XI, en donde Y es $CONR^5$ y R^4 es un sustituyente que no es susceptible a ciertos agentes de acoplamiento, se puede realizar por la activación de un compuesto de la fórmula III por el tratamiento del compuesto con reactivos de acoplamiento tales como clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 1,3-diciclohexilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol hidratado , 1,1'-carbonildiimidazol ó hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o utilizar un reactivo de haluro de acilo tal como cloruro cianúrico, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o

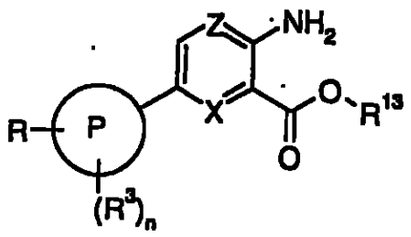
hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinofosfonio, seguido por el tratamiento con la amina apropiada tal como un compuesto de la fórmula X o 3-aminopiridina.

(vii) la amidación de un compuesto de la fórmula II, en donde R^{13} es hidrógeno o alquiloC_{1-6}, para obtener un compuesto de la fórmula XI, se puede realizar mediante condiciones de amidación descritas en los anteriores (v) y (vi) para obtener un compuesto de fórmula XII, en donde Y es $CONR^5$ y R^4 es un sustituyente que no es susceptible a ciertos agentes de acoplamiento,



(XII)

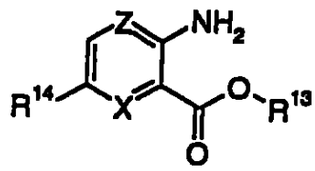
seguido de la halogenación de un compuesto de la fórmula XII con un reactivo halogenante como se describe en el anterior (i), para obtener un compuesto de la fórmula XI.



(XIII)

(viii) La conversión de un compuesto de la fórmula III a un compuesto de la fórmula XIII, en donde X y Z son N ó CH, R^{13} es alquiloC_{1-6}, y R^3, P y n son como se definen anteriormente, se puede llevar a cabo por un acoplamiento de deshalogenación con un compuesto adecuado de la fórmula XXIX.

La reacción se puede realizar por el acoplamiento de un compuesto de la fórmula III con un ácido arilborónico adecuado o un éster borónico de l fórmula XXIX. La reacción se puede realizar utilizando un catalizador de paladio adecuado como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$ ó $Pd(OAc)_2$ junto con un ligando adecuado tal como P(*terc*butil)$_3$ ó 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo o un catalizador de níquel como níquel sobre carbón o $Ni(dppe)Cl_2$ junto con Zn y trifenilfosfinatrimetasulfonato de sodio. Se puede utilizar en la reacción una base adecuada como una alquilamina, p. ej., trietilamina o carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio o fluoruro de cesio, la reacción se realiza a temperatura que oscila entre +20°C y +160°C utilizando un baño de aceite o un horno microondas, en un solvente o mezcla de solventes adecuados como tolueno, tetrahidrofurano, dimetoxietano/agua o N,N-dimetilformamida.



(XIV)

(ix) La reacción de un compuesto de la fórmula XIV, en donde X, Z y R^{13} son como se definen anteriormente y R^{14} es como se define más adelante, para obtener un compuesto de la fórmula XIII, se puede realizar por la reacción de un compuesto de la fórmula XIV con un haluro de arilo adecuado. La reacción se puede llevar a cabo al utilizar un catalizador de paladio adecuado como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$ ó $Pd(OAc)_2$ junto con un ligando adecuado o un catalizador de níquel como níquel sobre carbón o $Ni(dppe)Cl_2$ junto con Zn y trifenilfosfinatrimetasulfonato de sodio. Se puede utilizar en la reacción una base adecuada como una alquilamina, p. ej., trietilamina o carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio o fluoruro de cesio, la reacción

se realiza a temperatura que oscila entre +20°C y +120°C en un solvente adecuado como tolueno, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

(x) La conversión de un compuesto de la fórmula XIII, en donde R^{13} es alquiloC_{1-6}, a un compuesto de la fórmula XIII, en donde R^{13} es hidrógeno, se puede realizar en un solvente adecuado como tetrahidrofurano o agua o mezclas de los mismos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de litio a una temperatura de reacción entre +20°C y +60°C.

(xi) La borilación de un compuesto de la fórmula III a un compuesto de la fórmula XIV, en donde X y Z son N ó CH y R^{14} puede ser un grupo descrito en el esquema III, R^{15} y R^{16} son alquiloC_{1-6} ó alquiloC_{1-3} juntos se fusionan para formar un cicloalquiloC_{2-3}-oxígeno-boro de 5 o 6 miembros y las mitades alquilo, cicloalquilo y arilo pueden ser opcionalmente sustituidas, se puede llevar a cabo mediante la reacción con:

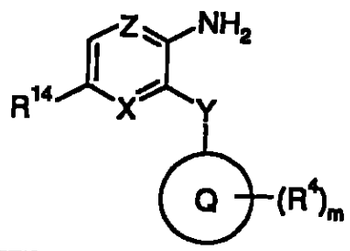
a) butillitio o magnesio y un compuesto de boro adecuado tal como trimetilborato o triisopropilborato. La reacción se puede realizar en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, hexano o cloruro de metileno en una temperatura que oscila entre –78°C y +20°C, o,

b) un catalizador de paladio tal como tetraquistrifenilfosfina paladio, cloruro de difenilfosfinaferroceno paladio o acetato de paladio con o sin un ligando adecuado como 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo y una especie de borón adecuado tal como biscatecolatodiboron, bispinacolatodiboron o pinacolborano. Se puede utilizar una base adecuada, que bajo condiciones de reacción no promuevan la

dimerización del compuesto de la fórmula III, tal como una amina terciaria como trietilamina o diisopropiletilamina o acetato de potasio. La reacción se puede realizar en un solvente como dioxano, tolueno o acetonitrilo a temperaturas entre +80°C y +100°C.



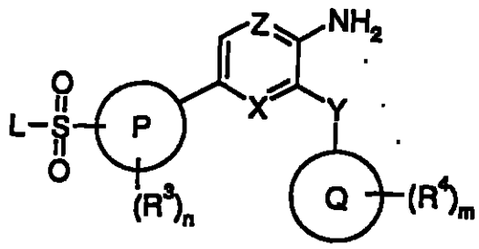
Esquema III. Ejemplos pero no limitaciones de R^{14}



XV

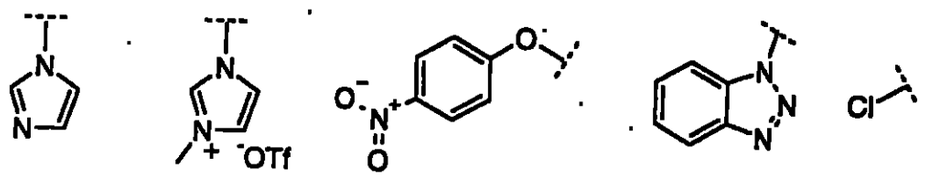
(xii) La borilación de un compuesto de la fórmula XI a un compuesto de la fórmula XV, en donde X y Z son N ó CH, Y es $CONR^5$, Q, R^4 y m son como se definen anteriormente y R^{14} es un grupo descrito en el esquema III, se puede realizar mediante las condiciones de reacción descritas en (xi),

(xiii) La amidación de un compuesto de la fórmula XIV, en donde X y Z son N ó CH, R^{13} es alquiloC_{1-6} y R^{14}, Q, R^4 y m son como se definen anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula XV, en donde Y es $CONR^5$ y se puede llevar a cabo por la reacción de un compuesto de la fórmula XIV con una amina adecuada tal como un compuesto de la fórmula X o 3-aminopiridina, bajo condiciones de reacción descritas en (v) y en (vi).



(XVI)

(xiv) La conversión de un compuesto de la fórmula XI a un compuesto de la fórmula XVI, en donde L es un grupo saliente tal como los descritos en el esquema II y Y es $CONR^5$ y R^3, R^4, m y n son como se definen anteriormente, se puede realizar un acoplamiento de deshalogenación con una especie adecuada de arilo al usar condiciones descritas en (viii). La especie adecuada ariloSO_2-L se puede preparar por métodos conocidos descritos en la literatura.



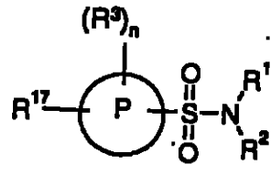
Esquema II. Las estructuras son ejemplos pero no limitaciones de grupos salientes.



(XVIII) (XVII)

(xv) La halogenación de un compuesto de la fórmula XVIII, en donde R^{17} es bromo, NH_2 ó $CH_3(CO)NH$ y P, R^3 y n son como se definen anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula XVII se puede realizar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula XVIII con reactivos de halogenación tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. La reacción se puede llevar a

cabo pura o en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida o cloruro de metileno a una temperatura que oscila ente –20°C y +60°C,



(XIX)

PATENT COOPERATION TREATY

SCANNED

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
100416-1 WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/SE02/01339	03.07.2002	05.07.2001

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC: A61P 25/18, A61P 25/28

C07D213/73,213/75,401/10,401/12,401/14,241/04,211/96,207/48,233/64, A61K31/497,31/455,31/444,31/4025,31/41,31/4427,31/496,A61P17/14

Applicant

AstraZeneca Aktiebolag et al

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 12 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 36 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☒ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
21.01.2003	03.10.2003
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Per Renström/BS Telephone No. 08-782 25 00

Telex 17978 PATOREG-S

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/SE02/01339

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

☐ the international application as originally filed

☒ the description:
pages 1 - 32, 36 - 124, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages 33 - 35, filed with the letter of 10.09.2003

☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement) under article 19
pages _____, filed with the demand
pages 1 - 27, filed with the letter of 10.09.2003

☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).

☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).

☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheet/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (c)).**

* *Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*

** *Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item I and annexed to this report.*

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/SE02/01339

II. Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:

   ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).

   ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).

2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1).

Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

Priority is considered valid, therefore the documents in Box VI (WO0160806 and WO0168612), cited as "P, A" in the International Search Report, are of no relevance. X

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 37-40,50; 42,49,51 partly

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 37 - 40 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

See PCT Rule 67.1.(iv).: Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 42,51 partly are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

The initial phase of the search of the invention according to present claims 42 and 51 (corresponding to the original claims 36 and 42) revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of claims 42 and 51 may be said to define the subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the present claims 42 and 51 is impossible. Consequently, the search of claims 42 and 51 has been restricted to the

.../...

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 49, 51 partly; 50

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box III.

compounds of formula XI in claim 42 in which Z is restricted to mean nitrogen, the compounds of formula XIII in claim 45 (corresponding to the original claim 37), the compounds of formula XV in claim 47 (corresponding to the original claim 38) and the compounds of formula XVI in claim 48 (corresponding to the original claim 39).

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

   ☐ restricted the claims.

   ☐ paid additional fees.

   ☐ paid additional fees under protest.

   ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with.

   ☒ not complied with for the following reasons:

In order to fulfil the requirements of unity of invention (see PCT, Article 34(3)(a-c) and Rule 13.2), it is necessary that the intermediate compounds are closely interconnected with the end products. Such close connection requires that the essential structural part of the end product is incorporated by the intermediate. However, the present application lacks a single general inventive concept based on the above principle. This leads to the presence of several separate subjects, each falling under its own restricted inventive concept.

The first invention is considered to be the invention according to claims 1 - 48 (corresponding to the original claims 1 - 39), 49 partly and 51 partly (corresponding to the original claims 40 and 42), relating to compounds of the general formula (I) as drawn in claims 1 and 2, the general formula (XI) as drawn in the present claim 42, the general formula (XIII) as drawn in the present claim 45, the general formula (XV) as drawn in the present claim 47 and the general formula (XVI) as drawn in the present claim 48, but not to the various compounds listed in claims 49 and 50 that are not fully satisfying the said general formulas. Due to the lack of unity of invention, the initial search was carried out only for the first invention as described above. At least six additional inventions were found in the present claims 49, 50 and 51, relating to, for example,

.../....

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

   ☐ all parts.

   ☒ the parts relating to claims Nos. 1-36,41,43-48 and 42,49,51 partly

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box IV.

very dissimilar compounds belonging to groups such as benzenesulfonamides, phenoxyalkylamines, benzamides, thiophene-2-sulfonamides, furo-2-ylpiperazine-1-carboxylates, 4-alkylamine-substituted pyridin-3-yl-carbamates and -amines, etc., etc. Since the applicant did not pay any additional fees, the International Search Report was established only for the first invention. None of the additional inventions have been searched. Specifically, the present claim 50 has not been searched at all, and claims 49 and 51 have only been searched in terms of what is complying with claims 1 - 48.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-36,41,43-48 and 42,49,51 partly	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-36,41,43-48 and 42,49,51 partly	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-36,41,43-48 and 42,49,51 partly	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Documents cited the International Search Report:

D1: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 2001:395258, document no. 135:152753, Dubey, P.K. et al: "Structure and reactions of monoanils obtained from 2,3-pyridinediamines"; & Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 40B(5),361-367,(Compounds with CAS RN's 352672-86-7, 352672-89-0)

D2: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 2001:76706, document no. 134:280662, Dubey, P.K. et al: "Studies on aroylaton of 2,3-pyridinediamines", & Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 39B(10), 746-751, (Compounds with CAS RN's 332419-44-0; 332419-48-4; 332419-52-0; 332419-55-3)

D3: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1998:313429, document no. 129:51566, Shimomura, Osamu et al: "Evaluation of five imidazopyrazinone-type chemiluminescent superoxide probes and their application to the measurement of superoxide anion generated by Listeria monocytogenes"& Analytical Biochemistry, 258(2), 230-235,(Compounds with CAS RN's 208525-82-0)

.../...

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: V

D4: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1997:726167, document no. 128:22859, Bavetta, Fabio S. et al: "An easy photochemical approach to the synthesis of the food-bone carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b]pyridine"; & Tetrahedron Letters, 38(44), 7793-7796, (Compounds with CAS RN's 199442-70-1)

D5: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1997:186961, document no. 126:207131, Bradbury, Robert H. et al: "New-Non Peptide Endothelin-A Receptor Antagonists: Synthesis, Biological Properties, and Structure-Activity Relationship of 5-(Dimethylamino)-N-pyridyl-, -N-pyrimidinyl-, -N-pyridazinyl-, and -N-pyrazinyl-1-naphthalene-sulfonamides"; & Journal of Medicinal Chemistry, 40(6), 996-1004, (Compounds with CAS RN's 187973-44-0)

D6: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1994:8473, document no. 120:8473, Ife, Robert John et al: [(Alkoxy)pyridinyl)amine derivatives gastric acid secretion inhibitors, their preparation and use as medicines"; & WO,A1,9315005,19930805, 52 pp., (Compounds with CAS RN's 151412-16-7)

D7: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1982:122587, document no. 96:122587, Bristol, James A.: "An improved synthesis of 2-amino-3-alkyloxypyridines by a phase-transfer catalyzed ether synthesis"; & Synthesis (12), 971-3, (Compounds with CAS RN's 81066-66-2)

D8: STN International, file CAPLUS, CAPLUS accession no. 1972:135800, document no. 76:135800, Felder, Ernst et al: "Synthesis of 4(3H)-pteridinones"; & J. Med. Chem., 15(2), 210-11, (Compounds with CAS RN's 36204-92-9; 36204-93-0)

D9: US 6255307 B1

.../...

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/SE02/01339

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: V

D1-D8 disclose compounds that were covered by the original product claims 36, 40 and 42 (corresponding to the present claims 42, 49 and 51). D1-D8 are not relevant at all for the novelty or inventive step of the present claims (filed with the letter of 10-09-2003).

D9 only represent the general state of the art. The invention defined in claims 1-36,41,43-48 and 42,49,51 partly (see Box III) is not disclosed by D9.

The cited prior art does not give any indication that would lead a person skilled in the art to the claimed invention.

Accordingly, the invention defined in claims 1-36,41,43-48 and 42,49,51 partly (see Box III) is novel and is considered to involve an inventive step. The invention is industrially applicable.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/SE02/01339

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date *(day/month/year)*	Filing date *(day/month/year)*	Priority date (valid claim) *(day/month/year)*
WO 0160806 A2	23.08.2001	16.02 2001	16.02.2000
WO 0168612 A2	20.09.2001	12.03.2001	10.03.2002

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure *(day/month/year)*	Date of written disclosure referring to non-written disclosure *(day/month/year)*

International application No.
PCT/SE02/01339

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The long list of chemical names in the present claim 50, it being written as an independent claim, does not comply with Art. 6 PCT prescribing that claims shall be clear and concise.

The Swedish Patent Office
PCT International Application

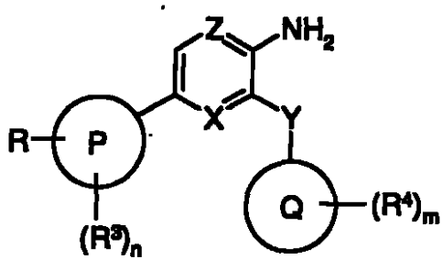
PCT/SE02/01339
10.09.2003

SCANNED

PCT/ SE 02/ 01339
10-09-2003

CLAIMS

1. A compound having the formula I



(I)

wherein:

Z is CH or N;

Y is $CONR^5$, NR^5CO, SO_2NR^5, NR^5SO_2, CH_2NR^5, NR^5CH_2, NR^5CONR^5, C_{1-6}alkylene, CH_2CO, $COCH_2$, CH=CH, OCH_2 or CH_2O;

X is CH or N;

P is phenyl or a 5 or 6 membered heteroaromatic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S and said phenyl ring or 5 or 6 membered heteroaromatic ring may optionally be fused with a 5 or 6 membered saturated, partially saturated or unsaturated ring containing one or more atoms selected from C, N, O or S;

Q is phenyl or a 5 or 6 membered heteroaromatic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S of which at least one atom is selected from nitrogen;

R is CHO, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, $C_{0-6}alkyl(SO_2)NR^1R^2$, $OC_{0-6}alkyl(SO_2)NR^1R^2$, $OC_{1-6}alkyl(SO)NR^1R^2$, $C_{1-6}alkyl(SO)NR^1R^2$, $C_{0-6}alkylNR^1(SO)R^2$, $OC_{1-6}alkylNR^1(SO)R^2$, $C_{0-6}alkylNR^1(SO_2)NR^1R^2$, $OC_{1-6}alkylNR^1(SO_2)R^2$, $C_{0-6}alkyl(SO_2)C_{1-6}alkylNR^1R^2$, $OC_{0-6}alkyl(SO_2)C_{1-6}alkylNR^1R^2$, $C_{0-6}alkyl(SO)C_{1-6}alkylNR^1R^2$, $OC_{1-6}alkyl(SO)C_{1-6}alkylNR^1R^2$, $C_{0-6}alkylSC_{1-6}alkylNR^1R^2$, $OC_{1-6}alkylSC_{1-6}alkylNR^1R^2$, $OC_{1-6}alkylOC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkylOC_{1-6}alkylNR^1R^2$, $OC_{1-6}alkylOC_{1-6}alkylNR^1R^2$, $C_{0-6}alkylCONR^{10}R^{11}$, $OC_{0-6}alkylCONR^1R^2$, $OC_{1-6}alkylNR^1R^2$, $C_{0-6}alkylNR^{10}(CO)R^{11}$, $OC_{1-6}alkylNR^1(CO)R^2$, $C_{0-6}alkylNR^{11}(CO)R^{10}$, $C_{0-6}alkylCOR^{11}$, $OC_{1-6}alkylCOR^1$, $C_{0-6}alkylNR^{10}R^{11}$, $C_{0-6}alkylO(CO)R^{11}$, $OC_{1-6}alkylO(CO)R^1$, $C_{0-6}alkylC(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $C_{0-6}alkylC(NR^{11})N(R^{10})_2$,

$OC_{0-6}alkylC(NR^1)NR^1R^2$, $C_{0-6}alkylNR^{10}(CO)OR^{11}$, $OC_{1-6}alkylNR^1(CO)OR^2$, $C_{0-6}alkylNR^{11}(CO)OR^{10}$, $OC_{1-6}alkylCN$, NR^1OR^2, $C_{0-6}alkyl(CO)OR^8$, $OC_{1-6}alkyl(CO)OR^1$, $NR^1(CO)NR^1R^2$, $NR^1(CO)(CO)R^2$, $NR^1(CO)(CO)NR^1R^2$, OR^{12} or SO_3R^1;

R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl$, $(CO)OR^8$, $C_{0-6}alkylheterocycloalkyl$, $C_{1-6}alkylNR^6R^7$, $C_{0-6}alkylaryl$ and $C_{0-6}alkylheteroaryl$, wherein any $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl$, $C_{0-6}alkylheterocycloalkyl$, $C_{0-6}alkylaryl$, $C_{0-6}alkylheteroaryl$ may be substituted by one or more A;

R^1 and R^2 may together form a substituted 5, 6 or 7 membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, which heterocyclic ring may be optionally substituted by A;

R^3 and R^4 are independently selected from halo, nitro, CHO, $C_{0-6}alkylCN$, $OC_{1-6}alkylCN$, $C_{0-6}alkylOR^6$, $OC_{1-6}alkylOR^6$, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, $C_{0-6}alkylNR^6R^7$, $OC_{1-6}alkylNR^6R^7$, $OC_{1-6}alkylOC_{1-6}alkylNR^6R^7$, NR^6OR^7 $C_{0-6}alkylCO_2R^6$, $OC_{1-6}alkylCO_2R^6$, $C_{0-6}alkylCONR^6R^7$, $OC_{1-6}alkylCONR^6R^7$, $OC_{1-6}alkylNR^6(CO)R^7$, $C_{0-6}alkylNR^6(CO)R^7$, $O(CO)NR^6R^7$, $NR^6(CO)OR^7$, $NR^6(CO)NR^6R^7$, $O(CO)OR^6$, $O(CO)R^6$, $C_{0-6}alkylCOR^6$, $OC_{1-6}alkylCOR^6$, $NR^6(CO)(CO)R^6$, $NR^6(CO)(CO)NR^6R^7$, SR^6, $C_{0-6}alkyl(SO_2)NR^6R^7$, $OC_{1-6}alkylNR^6(SO_2)R^7$, $OC_{0-6}alkyl(SO_2)NR^6R^7$, $C_{0-6}alkyl(SO)NR^6R^7$, $OC_{1-6}alkyl(SO)NR^6R^7$, SO_3R^6, $C_{0-6}alkylNR^6(SO_2)NR^6R^7$, $C_{0-6}alkylNR^6(SO)R^7$, $OC_{1-6}alkylNR^6(SO)R^7$, $OC_{0-6}alkylSO_2R^6$, $C_{0-6}alkylSO_2R^6$, $C_{0-6}alkylSOR^6$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl$, $C_{0-6}alkylaryl$ and $C_{0-6}alkylheteroaryl$, wherein any $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl$, $C_{0-6}alkylaryl$ and $C_{0-6}alkylheteroaryl$ may be optionally substituted by one or more A;

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

R^5 is hydrogen, $C_{1-6}alkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl$, $C_{0-6}alkylaryl$, $C_{0-6}alkylheteroaryl$, $C_{1-6}alkylNR^6R^7$ or $C_{1-6}alkylCONR^6R^7$;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, $C_{1-6}alkyl$, $(CO)OR^8$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl$, $C_{0-6}alkylaryl$, $C_{0-6}alkylheteroaryl$ and $C_{1-6}alkylNR^8R^9$;

R^6 and R^7 may together form a substituted 5 or 6 membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, which heterocyclic ring may be optionally substituted by A;

R^8 and R^9 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl, C_{0-6}alkylaryl and C_{0-6}alkylheteroaryl;

R^8 and R^9 may together form a 5 or 6 membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, which heterocyclic ring may be optionally substituted by A;

R^{10} is hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl, C_{0-6}alkylaryl, C_{0-6}alkylheteroaryl or C_{1-6}alkylNR^8R^9;

R^{11} is C_{1-6}alkylNR^8R^9 or C_{0-6}alkylheterocycloalkyl;

R^{10} and R^{11} may together form a 5, 6 or 7 membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, which heterocyclic ring may be optionally substituted by A;

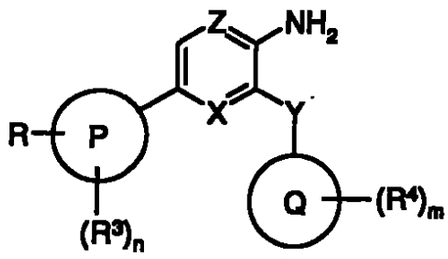
R^{12} is a 5, 6 or 7 membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, which heterocyclic ring may be optionally substituted by A;

wherein any C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl, C_{0-6}alkylheterocycloalkyl, C_{0-6}alkylaryl, C_{0-6}alkylheteroaryl defined under R^5 to R^{12} may be substituted by one or more A;

A is halo, nitro, CHO, CN, OR^6, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, C_{0-6}alkylNR^6R^7, OC_{1-6}alkylNR^6R^7, CO_2R^8, $CONR^6R^7$, $NR^6(CO)R^6$, $O(CO)R^6$, COR^6, SR^6, $(SO_2)NR^6R^7$, $(SO)NR^6R^7$, SO_3R^6, SO_2R^6 or SOR^6,

as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with the proviso that the compound is not 4-[4-[5-amino-6-(phenylmethyl)pyrazinyl]phenoxy]-ethyl ester butanoic acid.

2. A compound having the formula I



(I)

wherein:

Z is N;

Y is $CONR^5$, NR^5CO, SO_2NR^5, NR^5SO_2, CH_2NR^5, NR^5CH_2, NR^5CONR^5, CH_2CO, $COCH_2$, CH=CH, OCH_2 or CH_2O;

X is CH or N;

P is phenyl or a 5 or 6 membered heteroaromatic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S and said phenyl ring or 5 or 6 membered heteroaromatic ring may optionally be fused with a 5 or 6 membered saturated, partially saturated or unsaturated ring containing one or more atoms selected from C, N, O or S;

Q is phenyl or a 5 or 6 membered heteroaromatic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S of which at least one atom is selected from nitrogen;

R is CHO, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, $C_{0-6}alkyl(SO_2)NR^1R^2$, $OC_{0-6}alkyl(SO_2)NR^1R^2$, $OC_{1-6}alkyl(SO)NR^1R^2$, $C_{1-6}alkyl(SO)NR^1R^2$, $C_{0-6}alkylNR^1(SO)R^2$, $OC_{1-6}alkylNR^1(SO)R^2$, $C_{0-6}alkylNR^1(SO_2)NR^1R^2$, $OC_{1-6}alkylNR^1(SO_2)R^2$, $C_{0-6}alkyl(SO_2)C_{1-6}alkylNR^1R^2$, $OC_{0-6}alkyl(SO_2)C_{1-6}alkylNR^1R^2$, $C_{0-6}alkyl(SO)C_{1-6}alkylNR^1R^2$, $OC_{1-6}alkyl(SO)C_{1-6}alkylNR^1R^2$, $C_{0-6}alkylSC_{1-6}alkylNR^1R^2$, $OC_{1-6}alkylSC_{1-6}alkylNR^1R^2$, $OC_{1-6}alkylOC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkylOC_{1-6}alkylNR^1R^2$, $OC_{1-6}alkylOC_{1-6}alkylNR^1R^2$, $C_{0-6}alkylCONR^{10}R^{11}$, $OC_{0-6}alkylCONR^1R^2$, $OC_{1-6}alkylNR^1R^2$, $C_{0-6}alkylNR^{10}(CO)R^{11}$, $OC_{1-6}alkylNR^1(CO)R^2$, $C_{0-6}alkylNR^{11}(CO)R^{10}$, $C_{0-6}alkylCOR^{11}$, $OC_{1-6}alkylCOR^1$, $C_{0-6}alkylNR^{10}R^{11}$, $C_{0-6}alkylO(CO)R^{11}$, $OC_{1-6}alkylO(CO)R^1$, $C_{0-6}alkylC(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $C_{0-6}alkylC(NR^{11})N(R^{10})_2$, $OC_{0-6}alkylC(NR^1)NR^1R^2$, $C_{0-6}alkylNR^{10}(CO)OR^{11}$, $OC_{1-6}alkylNR^1(CO)OR^2$, $C_{0-6}alkylNR^{11}(CO)OR^{10}$, $OC_{1-6}alkylCN$, NR^1OR^2, $C_{0-6}alkyl(CO)OR^1$, $OC_{1-6}alkyl(CO)OR^1$, $NR^1(CO)NR^1R^2$, $NR^1(CO)(CO)R^2$, $NR^1(CO)(CO)NR^1R^2$ or SO_3R^1;

R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkylNR^6R^7, C_{0-6}alkylaryl and C_{0-6}alkylheteroaryl, wherein any C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl, C_{0-6}alkylaryl, C_{0-6}alkylheteroaryl may be substituted by one or more A;

R^1 and R^2 may together form a substituted 5 or 6 membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, and if said heterocyclic ring contains a -NH-moiety that ring nitrogen may be optionally substituted by A;

R^3 and R^4 are independently selected from halo, nitro, CHO, C_{0-6}alkylCN, OC_{1-6}alkylCN, C_{0-6}alkylOR^6, OC_{1-6}alkylOR^6, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, C_{0-6}alkylNR^6R^7, OC_{1-6}alkylNR^6R^7, OC_{1-6}alkylOC_{1-6}alkylNR^6R^7, NR^6OR^7 C_{0-6}alkylCO_2R^6, OC_{1-6}alkylCO_2R^6, C_{0-6}alkyl$CONR^6R^7$, OC_{1-6}alkyl$CONR^6R^7$, OC_{1-6}alkyl$NR^6(CO)R^7$, C_{0-6}alkyl$NR^6(CO)R^7$, $O(CO)NR^6R^7$, $NR^6(CO)OR^7$, $NR^6(CO)NR^6R^7$, $O(CO)OR^6$, $O(CO)R^6$, C_{0-6}alkylCOR^6, OC_{1-6}alkylCOR^6, $NR^6(CO)(CO)R^6$, $NR^6(CO)(CO)NR^6R^7$, SR^6, C_{0-6}alkyl$(SO_2)NR^6R^7$, OC_{1-6}alkyl$NR^6(SO_2)R^7$, OC_{0-6}alkyl$(SO_2)NR^6R^7$, C_{0-6}alkyl$(SO)NR^6R^7$, OC_{1-6}alkyl$(SO)NR^6R^7$, SO_3R^6, C_{0-6}alkyl$NR^6(SO_2)NR^6R^7$, C_{0-6}alkyl$NR^6(SO)R^7$, OC_{1-6}alkyl$NR^6(SO)R^7$, OC_{0-6}alkylSO_2R^6, C_{0-6}alkylSO_2R^6, C_{0-6}alkylSOR^6, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl, C_{0-6}alkylaryl and C_{0-6}alkylheteroaryl, wherein any C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl, C_{0-6}alkylaryl and C_{0-6}alkylheteroaryl may be optionally substituted on any carbon atom by one or more A and if said heteroaryl contains a -NH-moiety that nitrogen may be optionally substituted by A;

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

R^5 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl, C_{0-6}alkylaryl, C_{0-6}alkylheteroaryl, C_{1-6}alkylNR^6R^7 or C_{1-6}alkyl$CONR^6R^7$;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl, C_{0-6}alkylaryl, C_{0-6}alkylheteroaryl and C_{1-6}alkylNR^8R^9;

R^6 and R^7 may together form a substituted 5 or 6 membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, and if said heterocyclic ring contains a -NH-moiety that ring nitrogen may be optionally substituted by A;

R^8 and R^9 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl, C_{0-6}alkylaryl and C_{0-6}alkylheteroaryl;

R^8 and R^9 may together form a 5 or 6 membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, and if said heterocyclic ring contains an –NH- moiety that ring nitrogen may be optionally substituted by A;

R^{10} is hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl, C_{0-6}alkylaryl, C_{0-6}alkylheteroaryl or C_{1-6}alkylNR^8R^9;

R^{11} is C_{1-6}alkylNR^8R^9;

R^{10} and R^{11} may together form a 5 or 6 membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, and if said heterocyclic ring contains an –NH- moiety that ring nitrogen may be optionally substituted by A;

wherein any C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl, C_{0-6}alkylaryl, C_{0-6}alkylheteroaryl defined under R^5 to R^{11} may be substituted by one or more A;

A is halo, nitro, CHO, CN, OR^6, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{0-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, C_{0-6}alkylNR^6R^7, OC_{1-6}alkylNR^6R^7, CO_2R^6, $CONR^6R^7$, $NR^6(CO)R^6$, $O(CO)R^6$, COR^6, SR^6, $(SO_2)NR^6R^7$, $(SO)NR^6R^7$, SO_3R^6, SO_2R^6 or SOR^6,

as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound according to any of claims 1 and 2, wherein:

Z is CH or N;

Y is $CONR^5$;

X is CH or N;

P is phenyl or a 5 membered heteroaromatic ring containing one heteroatom selected from O or S;

Q is a 6 membered heteroaromatic ring containing one heteroatom selected from N;

R is C_{0-6}alkyl$(SO_2)NR^1R^2$, C_{0-6}alkyl$CONR^{10}R^{11}$, OC_{1-6}alkylNR^1R^2, C_{0-6}alkyl$(CO)OR^8$ or OR^{12};

R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, $(CO)OR^8$, C_{0-6}alkylheterocycloalkyl, C_{1-6}alkylNR^6R^7 and C_{0-6}alkylheteroaryl, wherein any C_{1-6}alkyl or C_{0-6}alkylheterocycloalkyl may be substituted by one or more A;

R^1 and R^2 may together form a substituted 5, 6 or 7 membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N or O, which heterocyclic ring may be optionally substituted by A;

R^3 and R^4 are independently selected from halo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{0-6}alkylNR^6R^7 and C_{1-6}alkyl;

m is 0 or 1;

n is 0, 1 or 2;

R^5 is hydrogen;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and (CO)OR^8;

R^6 and R^7 may together form a substituted 5 or 6 membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, which heterocyclic ring may be optionally substituted by A;

R^8 and R^9 are independently selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl;

R^8 and R^9 may together form a 5 or 6 membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N or O, which heterocyclic ring may be optionally substituted by A;

R^{10} is hydrogen or C_{1-6}alkyl;

R^{11} is C_{1-6}alkylNR^8R^9 or C_{0-6}alkylheterocycloalkyl;

R^{10} and R^{11} may together form a 5, 6 or 7 membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, which heterocyclic ring may be optionally substituted by A;

R^{12} is a 5, 6 or 7 membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, which heterocyclic ring may be optionally substituted by A;

wherein C_{0-6}alkylheterocycloalkyl defined under R^5 to R^{12} may be substituted by one or more A;

A is OR^6, C_{1-6}alkyl, C_{0-6}alkylNR^6R^7, COR^6 or CO_2R^8.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein Y is $CONR^5$.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein P is phenyl.

6. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein P is a 5 or 6 membered heteroaromatic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S.

7. A compound according to claim 6, wherein P is furan or thiophene.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7, wherein Q is pyridine.

9. A compound according to any one of claims 1 to 8, wherein R is C_{0-6}alkyl$(SO_2)NR^1R^2$.

10. A compound according to claim 9, wherein R is $(SO_2)NR^1R^2$.

11. A compound according to any one of claims 1 to 8, wherein R is OC_{1-6}alkylNR^1R^2.

12. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein R is in the 4 position.

13. A compound which is
3-Amino-6-{4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,
3-Amino-6-{3-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,
3-Amino-6-{2-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,
3-Amino-6-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,
2-Amino-5-{4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylnicotinamide,
3-Amino-6-(4-{[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]sulfonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide or as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. A compound which is 3-Amino-6-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A compound which is 3-Amino-6-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride.

16. A compound which is 3-Amino-6-[4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethoxy]phenyl]-*N*-(3-pyridinyl)- 2-pyrazinecarboxamide as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A compound which is 3-Amino-6-(4-{[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]sulfonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride.

18. A compound which is 3-Amino-6-{2,5-difluoro-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride.

19. A compound which is 3-Amino-6-{3-fluoro-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride.

20. A compound which is 3-Amino-6-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. A compound which is
3-Amino-*N*-pyridin-3-yl-6-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrazine-2-carboxamide,
3-Amino-6-[4-(piperidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,
3-Amino-6-{3-ethyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,
3-Amino-*N*-{5-[3-(dimethylamino)propyl]pyridin-3-yl}-6-[4-(piperidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrazine-2-carboxamide,
3-Amino-*N*-{5-[3-(dimethylamino)propyl]pyridin-3-yl}-6-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrazine-2-carboxamide,
3-Amino-*N*-{4-[(dimethylamino)methyl]pyridin-3-yl}-6-{4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl}pyrazine-2-carboxamide,
3-Amino-*N*-{4-[3-(dimethylamino)propyl]pyridin-3-yl}-6-{4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl}pyrazine-2-carboxamide,
3-Amino-6-[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-{4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-*N*-pyridin-3-yl-6-(4-{[(2-pyridin-2-ylethyl)amino]sulfonyl}phenyl)pyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-[4-({[2-(dimethylamino)-1-methylethyl]amino}sulfonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-*N*-pyridin-3-yl-6-(4-{[(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)amino]sulfonyl}phenyl)pyrazine-2-carboxamide,

6-{4-[(4-Acetylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-3-amino-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

2-Amino-5-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridin-3-yl]nicotinamide,

3-Amino-6-(4-{[[2-(dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]carbonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-(4-{[[3-(dimethylamino)propyl](methyl)amino]carbonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-[4-({[3-(dimethylamino)propyl]amino}carbonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-*N*-pyridin-3-yl-6-(4-{[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]carbonyl}phenyl)pyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-*N*-pyridin-3-yl-6-(4-{[(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)amino]carbonyl}phenyl)pyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-[4-({[2-(dimethylamino)ethyl]amino}carbonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-[4-({[2-(dimethylamino)-1-methylethyl]amino}carbonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-[4-({[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}carbonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-(4-{[(2-piperidin-1-ylethyl)amino]carbonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-*N*-pyridin-3-yl-6-{4-[(4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrazine-2-carboxamide,

4-Amino-4'-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]-*N*-pyridin-3-yl-1,1'-biphenyl-3-carboxamide,

3-Amino-6-[4-[[[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino]carbonyl]phenyl]-*N*-(3-pyridinyl)- 2-pyrazinecarboxamide,

tert-Butyl 4-[2-(4-{5-amino-6-[(pyridin-3-ylamino)carbonyl]pyrazin-2-yl}phenoxy)ethyl]piperazine-1-carboxylate,

tert-Butyl 4-[2-(4-{5-amino-6-[(pyridin-3-ylamino)carbonyl]pyrazin-2-yl}-2,5-difluorophenoxy)ethyl]piperazine-1-carboxylate,

3-Amino-6-{5-[(dimethylamino)sulfonyl]thien-2-yl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

tert-Butyl 4-(5-{5-amino-6-[(pyridin-3-ylamino)carbonyl]pyrazin-2-yl}-2-furoyl)piperazine-1-carboxylate,

3-Amino-6-[4-{[(2-aminoethyl)amino]sulfonyl}-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-[4-({[2-(dimethylamino)ethyl]amino}sulfonyl)phenyl]-N-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide, or

4-{5-Amino-6-[(pyridin-3-ylamino)carbonyl]pyrazin-2-yl}benzoic acid,

as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or

3-Amino-6-(4-{[[3-(dimethylamino)propyl](methyl)amino]sulfonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-({[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]amino}sulfonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-*N*-pyridin-3-yl-6-(4-{[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]sulfonyl}phenyl)pyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-({[2-(dimethylamino)propyl]amino}sulfonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-(4-{[isopropyl(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-({[2-(diethylamino)ethyl]amino}sulfonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-(4-{[[2-(dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]sulfonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-({[3-(dimethylamino)propyl]amino}sulfonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-{3-methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-{2-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-{3-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-{2-methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-({[2-(dimethylamino)ethyl]amino}sulfonyl)-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-{[[2-(dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]sulfonyl}-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]-2-(trifluoromethyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]-*N*-(3-pyridinyl)-2-pyrazine-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]phenyl]-*N*-(3-pyridinyl)- 2-pyrazinecarboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-[[[2-(dimethylamino)ethyl]methylamino]carbonyl]phenyl]-*N*-(3-pyridinyl)-2-pyrazinecarboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-{2-fluoro-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-{5-fluoro-2-methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-{2,5-dimethyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-*N*-pyridin-3-yl-pyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-{2,6-dimethyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-{2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

2-Amino-5-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylnicotinamide hydrochloride,

3-Amino-6-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridin-3-yl]pyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[2,5-difluoro-4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-*N*-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)pyridin-3-yl]pyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[2,5-difluoro-4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-*N*-[5-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)pyridin-3-yl]pyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[2,5-difluoro-4-(piperidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-*N*-[5-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)pyridin-3-yl]pyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-(piperidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-*N*-[5-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)pyridin-3-yl]pyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-*N*-[5-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)pyridin-3-yl]-6-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-*N*-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)pyridin-3-yl]-6-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-*N*-[4-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)pyridin-3-yl]-6-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-*N*-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridin-3-yl]-6-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-*N*-{4-[(dimethylamino)methyl]pyridin-3-yl}-6-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-*N*-{4-[(dimethylamino)methyl]pyridin-3-yl}-6-[4-(piperidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-{3-ethyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-{[(2-aminoethyl)amino]sulfonyl}-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

4-Amino-4'-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]-*N*-pyridin-3-yl-1,1'-biphenyl-3-carboxamide hydrochloride,

2-Amino-5-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridin-3-yl]nicotinamide hydrochloride,

3-Amino-*N*-pyridin-3-yl-6-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-(piperidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-(piperazin-1-ylsulfonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[4-(2-piperazin-1-ylethoxy)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-piperazin-1-ylethoxy)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride,

3-Amino-6-[5-(piperazin-1-ylcarbonyl)-2-furyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride or

3-Amino-*N*-{5-[3-(dimethylamino)propyl]pyridin-3-yl}-6-[4-(piperidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrazine-2-carboxamide hydrochloride.

22. A compound which is

tert-Butyl 4-[(4-{5-amino-6-[(pyridin-3-ylamino)carbonyl]pyrazin-2-yl}phenyl)sulfonyl]piperazine-1-carboxylate,

3-Amino-6-(4-{[methyl(1-methylpyrrolidin-3-yl)amino]sulfonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-(4-{[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]sulfonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-(4-{[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]sulfonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-{4-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)carbonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-(4-{[methyl(1-methylpyrrolidin-3-yl)amino]carbonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-(4-{[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-[4-({[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino}carbonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-(4-{[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]carbonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-(4-{[(1-ethylpiperidin-3-yl)amino]carbonyl}phenyl)-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

3-Amino-6-[4-({[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]amino}carbonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide,

tert-Butyl 2-{[(4-{5-amino-6-[(pyridin-3-ylamino)carbonyl]pyrazin-2-yl}phenyl)sulfonyl]-(*tert*-butoxycarbonyl)amino}ethylcarbamate or

3-Amino-6-[4-[(1-methyl-3-pyrrolidinyl)oxy]phenyl]-*N*-(3-pyridinyl)- 2-pyrazinecarboxamide,

as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or

3-Amino-6-{4-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)sulfonyl]phenyl}-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride or

3-Amino-6-[4-({[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]amino}sulfonyl)phenyl]-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide hydrochloride.

23. A pharmaceutical formulation comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of the compound of any one of claims 1 to 22 in association with pharmaceutically acceptable diluents, excipients or inert carriers.

24. The pharmaceutical formulation according to claim 23 for use in the prevention and/or treatment of conditions associated with glycogen synthase kinase-3.

25. The pharmaceutical formulation according to claim 23 for use in the prevention and/or treatment of Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Gaum, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, dementia pugilistica, Down syndrome, Huntington's Disease, postencephelatic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disorders, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, Type I and Type II diabetes, diabetic neuropathy, hair loss or contraceptive medication.

26. The pharmaceutical formulation according to claim 23, for use in the prevention and/or treatment of dementia or Alzheimer's Disease.

27. The pharmaceutical formulation according to claim 23, for use in the prevention and/or treatment of diabetes.

28. A compound as defined in any one of claims 1 to 22 for use in therapy.

29. The compound as defined in claim 28 for use in prevention and/or treatment of conditions associated with glycogen synthase kinase-3.

30. The compound as defined in claim 28 for use in prevention and/or treatment of Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Gaum, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, dementia pugilistica,

Down syndrome, Huntington's Disease, postencephelatic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease, Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenative diseases, Bipolar Disorders, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, Type I and Type II diabetes, diabetic neuropathy, hair loss and contraceptive medication.

31. The compound as defined in claim 28, for use in prevention and/or treatment of dementia or Alzheimer's Disease.

32. The compound as defined in claim 28, for use in prevention and/or treatment of diabetes.

33. The use of a compound defined in any one of claims 1 to 22 in the manufacture of a medicament for the use in the prevention and/or treatment of conditions associated with glycogen synthase kinase-3.

34. The use of a compound as defined in any of claims 1 to 22 in the manufacture of a medicament for the prevention and/or treatment of Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Gaum, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, dementia pugilistica, Down syndrome, Huntington's Disease, postencephelatic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease, Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenative diseases, Bipolar Disorders, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, Type I and Type II diabetes, diabetic neuropathy, hair loss and contraceptive medication.

35. The use of a compound as defined in any of claims 1 to 22, in the manufacture of a medicament for the prevention and/or treatment of dementia or Alzheimer's Disease.

36. The use of a compound as defined in any of claims 1 to 22, in the manufacture of a medicament for the prevention and/or treatment of diabetes.

37. A method of prevention and/or treatment of conditions associated with glycogen synthase kinase-3, comprising administrering to a mammal, including man in need of such prevention and/or treatment, a therapeutically effective amount of a compound of formula I as defined in any one of claims 1 to 22.

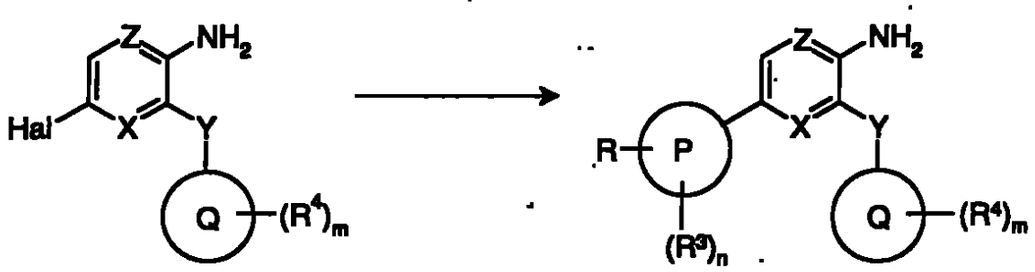
38. A method of prevention and/or treatment of Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Gaum, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, dementia pugilistica, Down syndrome, Huntington's Disease, postencephelatic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Niemann-Pick's Disease, Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenative diseases, Bipolar Disorders, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, Type I and Type II diabetes, diabetic neuropathy, hair loss and contraceptive medication comprising administrering to a mammal, including man in need of such prevention and/or treatment, a therapeutically effective amount of a compound of formula I as defined in any one of claims 1 to 22.

39. A method of prevention and/or treatment of dementia or Alzheimer's Disease comprising administrering to a mammal, including man in need of such prevention and/or treatment, a therapeutically effective amount of a compound of formula I as defined in any one of claims 1 to 22.

40. The method of prevention and/or treatment of diabetes comprising administrering to a mammal, including man in need of such prevention and/or treatment, a therapeutically effective amount of a compound of formula I as defined in any one of claims 1 to 22.

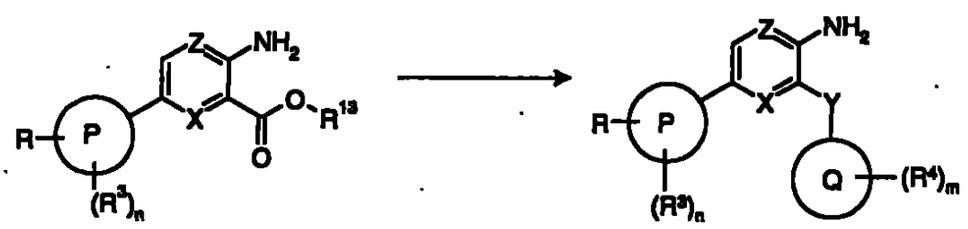
41. Processes for the preparation of a compound of formula I, wherein Z, Y, X, P, Q, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, A, m and n are defined as in formula I according to any one of claims 1 to 3, comprising;

A) de-halogen coupling of a compound of formula XI with an aryl species to give a compound of formula I:



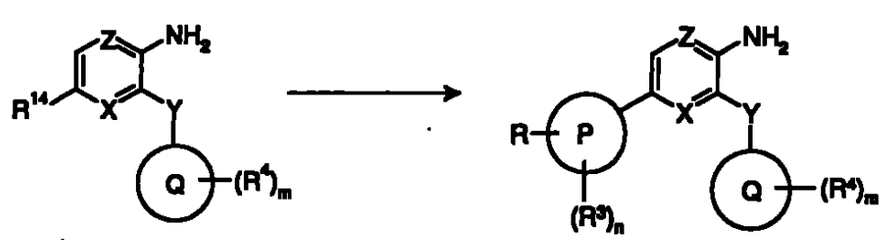
(XI) (I)

B) amidation of a compound of formula XIII with an appropriate amine:

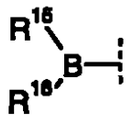
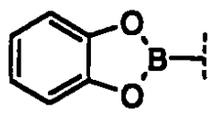


(XIII) (I)

C) de-halogen coupling of a compound of formula XV with an aryl species to give a compound of formula I:

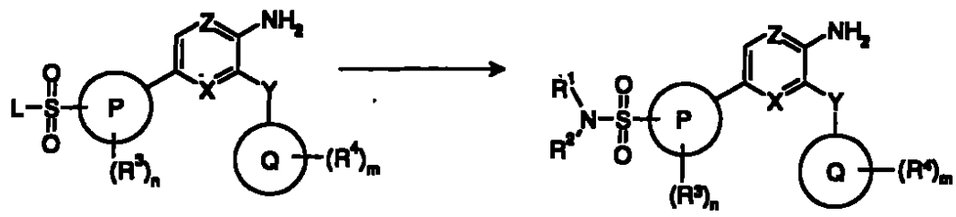


(XV) (I)

wherein R^{14} is  ,  ; and

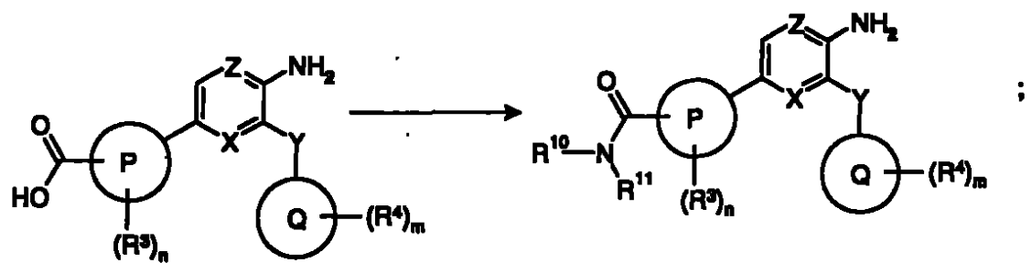
R^{15} and R^{16} are C_{1-6}alkyl or C_{1-3}alkyl fused together to form a 5 or 6 membered boron-oxygen-C_2-C_3cycloalkyl and the alkyl, cycloalkyl and the aryl moieties may be optionally substituted;

D) reacting a compound of formula XVI, wherein L is a leaving group with an appropriate amine, to give a compound of formula Ia:



(XVI) (Ia)

E) amidation of a compound of formula Ib, wherein R is COOH, with the appropriate amine to give a compound of formula Ic:

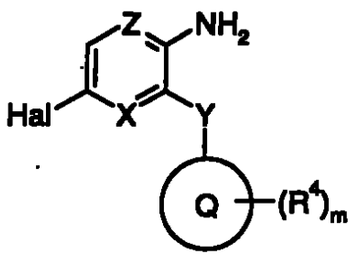


(Ib) (Ic)

wherein an aryl species in route A and C is selected from aryl halogen, aryl boronic acid and aryl stannane,

and an appropriate amine in route B, D and E is selected from a compound of formula X, HNR^1R^2, $HNR^{10}R^{11}$ or 3-aminopyridine.

42. A compound of formula XI



(XI)

wherein Q is a 5 or 6 membered heteroaromatic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S of which at least one atom is selected from nitrogen, Y, X, Z, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A and m are defined as in formula I according to any of claims 1 to 3.

43. A compound according to claim 42 wherein Z is N.

44. A compound which is

3-Amino-6-bromo-*N*-pyridin-3-ylpyrazine-2-carboxamide

2-Amino-5-bromo-*N*-pyridin-3-ylnicotinamide

2-Amino-5-bromo-*N*-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridin-3-yl]nicotinamide

3-Amino-6-bromo-*N*-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridin-3-yl]pyrazine-2-carboxamide

3-Amino-6-bromo-*N*-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)pyridin-3-yl]pyrazine-2-carboxamide

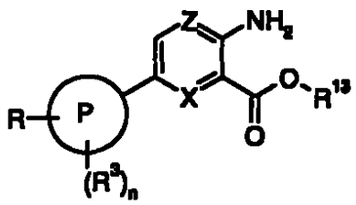
3-Amino-6-bromo-*N*-{4-[(dimethylamino)methyl]pyridin-3-yl}pyrazine-2-carboxamide

3-Amino-6-bromo-*N*-{5-[3-(dimethylamino)propyl]pyridin-3-yl}pyrazine-2-carboxamide

3-Amino-6-bromo-*N*-[5-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)pyridin-3-yl]pyrazine-2-carboxamide or

2-Amino-5-bromo-*N*-(3-pyridinyl)benzamide.

45. A compound of formula XIII



(XIII)

wherein X, Z, P, R, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, A and n are defined as in formula I according to any of claims 1 to 3 and R^{13} is hydrogen or C_{1-6}alkyl.

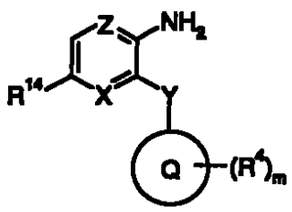
46. A compound which is

3-Amino-6-{4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl}pyrazine-2-carboxylic acid

3-Amino-6-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrazine-2-carboxylic acid

Methyl 3-amino-6-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrazine-2-carboxylate

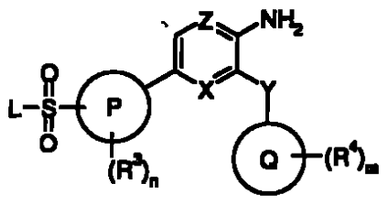
47. A compound of formula XV



(XV)

wherein Y, Z, X, Q, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A and m are defined as in formula I according to any of claims 1 to 3 and R^{14} is diethylboronate, 1,3,2-dioxaborolane, 1,3,2-dioxaborinane or 1,3,2-benzodioxaborole.

48. A compound of formula XVI



(XVI)

wherein Y, Z, X, P, Q, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A, m and n are defined as in formula I according to any of claims 1 to 3 and L is a leaving group.

49. A compound which is:

N,*N*-Dimethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzenesulfonamide,

N,*N*-Dimethyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzenesulfonamide,

N,*N*-Dimethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzenesulfonamide,

4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzenesulfonamide,

4-{[(3-Morpholin-4-ylpropyl)amino]sulfonyl}phenylboronic acid,

4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenylboronic acid,

4-Bromo-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]benzenesulfonamide or

4-Bromo-*N*-(3-morpholin-4-ylpropyl)benzenesulfonamide.

50. A compound which is:

1-[(4-Bromo-2,5-difluorophenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazine,

1-[(4-Bromo-2-ethylphenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazine,

1-{[4-Bromo-2-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl}-4-methylpiperazine,

1-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazine,

1-[(4-Bromo-2-methylphenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazine,

1-[(2-Bromophenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazine,

1-[(3-Bromophenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazine,

4-Bromo-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(trifluoromethoxy)benzenesulfonamide,

4-Bromo-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-*N*-ethyl-2-(trifluoromethoxy)benzenesulfonamide,

N-(2-Aminoethyl)-4-bromo-2-(trifluoromethoxy)benzenesulfonamide;

tert-Butyl 2-({[4-bromo-2-(trifluoromethoxy)phenyl]sulfonyl},

(*tert*-butoxycarbonyl)amino)ethylcarbamate,

4-Bromo-*N*-methyl-*N*-(1-methylpyrrolidin-3-yl)benzenesulfonamide,

4-Bromo-*N*-[2-(dimethylamino)-1-methylethyl]benzenesulfonamide,

4-Bromo-*N*-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)benzenesulfonamide,

1-Acetyl-4-[(4-bromophenyl)sulfonyl]piperazine,

4-Bromo-*N*-methyl-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)benzenesulfonamide,

4-Bromo-*N*-[3-(dimethylamino)propyl]-*N*-methylbenzenesulfonamide,

4-Bromo-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-*N*-ethylbenzenesulfonamide,

4-Bromo-*N*-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]benzenesulfonamide,

1-[(4-Bromophenyl)sulfonyl]-4-ethylpiperazine,

4-Bromo-*N*-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide,

1-[(4-Bromophenyl)sulfonyl]-4-methyl-1,4-diazepane,

4-Bromo-*N*-[2-(-dimethylamino)propyl]benzenesulfonamide,

4-Bromo-*N*-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]benzenesulfonamide,

4-Bromo-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]benzenesulfonamide,

4-Bromo-*N*-(2-pyridin-2-ylethyl)benzenesulfonamide,

4-Bromo-*N*-[3-(dimethylamino)propyl]benzenesulfonamide,

1-[(4-Bromophenyl)sulfonyl]-*N*,*N*-dimethylpyrrolidin-3-amine,

4-[(4-Bromophenyl)sulfonyl]morpholine,

4-Bromo-*N*-isopropyl-*N*-(2-methoxyethyl)benzenesulfonamide,

4-Bromo-*N*-(2-methoxy-1-methylethyl)benzenesulfonamide,

4-Bromo-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]benzamide,

4-Bromo-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-*N*-methylbenzamide,

N-[2-Fluoro-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl]acetamide,

2-Methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]aniline,

1-[(4-Bromo-3-methylphenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazine,

2-Fluoro-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]benzenamine,

1-[(4-Bromo-3-fluorophenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazine,

4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]-2-(trifluoromethyl)aniline,

1-{[4-Bromo-3-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl}-4-methylpiperazine,

1-[(4-Bromo-2-fluoro-5-methylphenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazine,

1-[(4-Bromo-2,5-dimethylphenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazine,

1-[(4-Bromophenyl)sulfonyl]piperidine,

1-[(4-Bromophenyl)sulfonyl]pyrrolidine,

1-[(4-Bromo-2,5-difluorophenyl)sulfonyl]piperidine,

1-[(4-Bromo-2,5-difluorophenyl)sulfonyl]pyrrolidine,

tert-Butyl 4-[(4-bromophenyl)sulfonyl]piperazine-1-carboxylate,

1-(4-Bromobenzoyl)-4-methylpiperazine,

3-(4-Bromophenoxy)-1-methylpyrrolidine,

tert-Butyl 4-[2-(4-bromophenoxy)ethyl]piperazine-1-carboxylate,

tert-Butyl 4-[2-(4-bromo-2,5-difluorophenoxy)ethyl]piperazine-1-carboxylate,

4-[2-(4-Bromo-2,5-difluorophenoxy)ethyl]morpholine,

1-[2-(4-Bromo-3,5-dimethylphenoxy)ethyl]-4-methylpiperazine,

1-[2-(4-Bromo-3-methylphenoxy)ethyl]-4-methylpiperazine,

1-[2-(4-Bromo-2,5-difluorophenoxy)ethyl]pyrrolidine,

5-Bromo-*N*,*N*-dimethylthiophene-2-sulfonamide,

tert-Butyl 4-(5-bromo-2-furoyl)piperazine-1-carboxylate,

3-Ethyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenylboronic acid,

4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]-3-(trifluoromethoxy)phenylboronic acid,

4-{[4-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenylboronic acid,

2,5-Difluoro-4-(piperidin-1-ylsulfonyl)phenylboronic acid,

2,5-Difluoro-4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenylboronic acid,

4-(Pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenylboronic acid,

4-(Piperidin-1-ylsulfonyl)phenylboronic acid,

4-[(Dimethylamino)sulfonyl]phenylboronic acid,

4-((Methyl(-1-methylpyrrolidin-3-yl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,

4-((4-Acetylpiperazin-1-yl)sulfonyl)phenylboronic acid,

4-(((2-Dimethylamino)ethyl)(ethyl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,

4-((3-Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)sulfonyl)phenylboronic acid,

4-(((2-Dimethylamino)-1-methylethyl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,

4-((3-Pyrrolidin-1-ylpropyl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,

4-((Methyl-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,

4-(((Dimethylamino)propyl)(methyl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,

4-(Morpholin-4-ylsulfonyl)phenylboronic acid,

4-(((3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,
4-((4-Ethylpiperazin-1-yl)sulfonyl)phenylboronic acid,
4-((2-Pyrrolidin-1-ylethyl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,
4-((4-Methyl-1,4-diazepan-1-yl)sulfonyl)phenylboronic acid,
4-(((2-Dimethylamino)propyl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,
4-((Isopropyl-(2-methoxyethyl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,
4-((((1-Ethylpyrrolidin-2-yl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,
4-(((2-Diethylamino)ethyl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,
4-(((2-Pyridin-2-ylethyl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,
4-(((2-Methoxy-1-methylethyl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,
4-(((3-Dimethylamino)propyl)amino)sulfonyl)phenylboronic acid,
tert-Butyl 4-[(dimethylamino)methyl]pyridin-3-ylcarbamate,
4-[(Dimethylamino)methyl]pyridin-3-amine,
4-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridin-3-amine,
4-(2-Pyrrolidin-1-ylethyl)pyridin-3-amine,
4-(3-Pyrrolidin-1-ylpropyl)pyridin-3-amine,
tert-Butyl 4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridin-3-ylcarbamate,
tert-Butyl 4-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)pyridin-3-ylcarbamate,
tert-Butyl 4-(2-hydroxyethyl)pyridin-3-ylcarbamate,
tert-Butyl 4-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)pyridin-3-ylcarbamate,
tert-Butyl 4-(3-pyrrolidin-1-ylprop-1-ynyl)pyridin-3-ylcarbamate,
tert-Butyl 5-(3-pyrrolidin-1-ylprop-1-ynyl)pyridin-3-ylcarbamate,
tert-butyl 4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]pyridin-3-ylcarbamate,
4-(3-Dimethylaminopropyl)pyridin-3-ylamine,
5-(3-Pyrrolidin-1-ylpropyl)pyridin-3-amine,
tert-Butyl 4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)pyridin-3-ylcarbamate,
tert-Butyl 5-(3-hydroxyprop-1-ynyl)pyridin-3-ylcarbamate,
tert-Butyl 5-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]pyridin-3-ylcarbamate,
tert-Butyl 5-bromopyridin-3-ylcarbamate,
tert-Butyl 5-[3-(dimethylamino)propyl]pyridin-3-ylcarbamate,
5-[3-(Dimethylamino)propyl]pyridin-3-amine,

tert-Butyl 4-formylpyridin-3-ylcarbamate.

51. A compound according to any one of claims 42 to 50 for use as an intermediate in the preparation of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 22.

$Ni(dppe)Cl_2$ together with Zn and sodium triphenylphosphinetrimetasulfonate. A suitable base such as an alkyl amine e.g. triethyl amine, or potassium carbonate, sodium hydroxide or cesium fluoride may be used in the reaction, which is performed in a temperature range between +20 °C and +120 °C in a suitable solvent such as toluene, tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide.

(x) conversion of a compound of formula **XIII**, wherein R^{13} is C_{1-6}alkyl, to a compound of formula **XIII**, wherein R^{13} is hydrogen, may be carried out in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or water or mixtures thereof in the presence of a suitable base such as potassium carbonate, sodium hydroxide or lithium hydroxide at a reaction temperature between +20 °C and +60 °C.

(xi) borylation of a compound of formula **III** to a compound of formula **XIV**, wherein **X** and **Z** are N or CH and R^{14} may be a group outlined in Scheme III, R^{15} and R^{16} are C_{1-6}alkyl or C_{1-3}alkyl fused together to form a 5 or 6 membered boron-oxygen-C_{2-3}cycloalkyl and the alkyl, cycloalkyl and the aryl moieties may be optionally substituted, may be carried out by a reaction with:

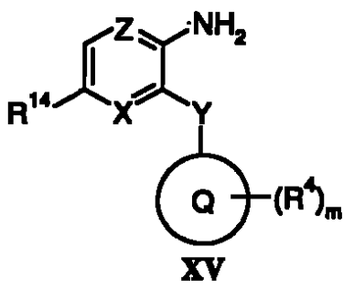
a) butyllithium or magnesium and a suitable boron compound such as trimethyl borate or triisopropyl borate. The reaction may be performed in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, hexane or methylene chloride in a temperature range between –78 °C and +20 °C;

or,

b) a palladium catalyst such as palladium tetrakistriphenylphosphine, palladium diphenylphosphineferrocene dichloride or palladium acetate with or without a suitable ligand such as 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl, and a suitable boron species such as biscatecholatodiboron, bispinacolatodiboron or pinacolborane. A suitable base, which under the reaction conditions do not promote dimerisation of a compound of formula **III**, such as a tertiary amine such as trietylamine or diisopropylethylamine or potassium acetate may be used. The reaction may be performed in a solvent such as dioxane, toluene or acetonitrile at temperatures between +80 °C and +100 °C.



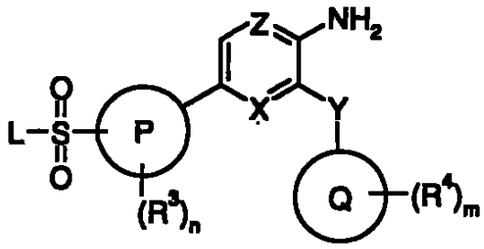
Scheme III. Examples but not limitations of R^{14}



XV

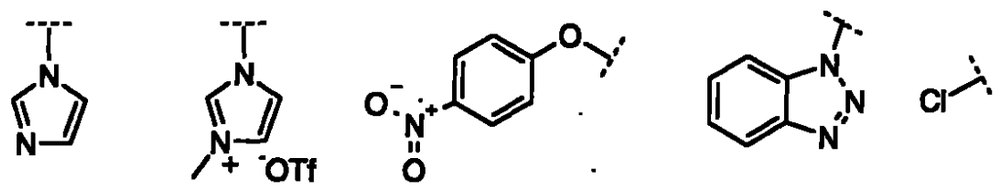
(xii) borylation of a compound of formula XI to a compound of formula XV, wherein X and Z are N or CH, Y is $CONR^5$, Q, R^4 and m are as defined above and R^{14} is a group outlined in Scheme III, may be carried out by the reaction conditions described in (xi):

(xiii) amidation of a compound of formula XIV, wherein X and Z are N or CH, R^{13} is C_{1-6}alkyl and R^{14},Q, R^4 and m are as defined above, to obtain a compound of formula XV, wherein Y is $CONR^5$ and may be carried out by reacting a compound of formula XIV with a suitable amine such as a compound of formula X or 3-aminopyridine, under reaction conditions described in (v) and (vi).

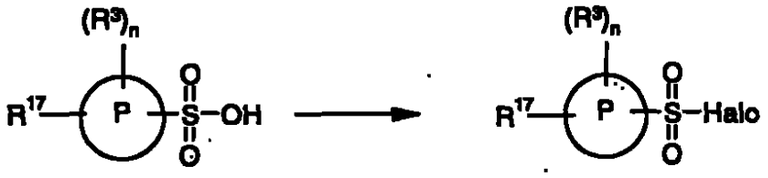


(XVI)

(xiv) conversion of a compound of formula XI to a compound of formula XVI, wherein L is a leaving group such as outlined in Scheme II and Y is $CONR^5$ and R^3, R^4, m and n are as defined above, may be carried out by a de-halogen coupling with a suitable aryl species using the conditions described in (viii). The suitable arylSO_2-L species may be prepared by known methods described in the literature.

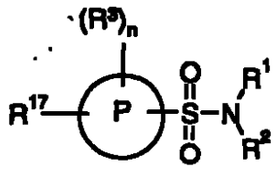


Scheme II. The stuctures are examples but not limitations of leaving groups.



(XVIII) (XVII)

(xv) halogenating a compound of formula XVIII, wherein R^{17} is bromine, NH_2 or $CH_3(CO)NH$ and P, R^3 and n are as defined above, to obtain a compound of formula XVII may be carried out by treatment of a compound of formula XVIII with a halogenation reagents such as thionyl chloride or oxalyl chloride. The reaction may be performed neat or in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, dioxane, *N,N*-dimethylformamide or methylene chloride at a temperature range between –20 °C and +60°C;



(XIX)

ARILAMINAS PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES ASOCIADAS CON GSK-3

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA IN VENCION

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de la fórmula I, La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) en donde Z, Y, X, B, Q, R, R^1,R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, A, m y n son como están definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, un proceso para su preparación y a nuevos intermediarios aquí preparados, formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos terapéuticamente activos y al uso de dichos compuestos activos en terapia.iarios aquí preparados.

726
122

ARILAMINAS PARA EL TRATAMIENT DE C NDICIONES ASOCIADAS CON GSK-3

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de la fórmula I, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a las formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de tales compuestos en terapia. Además, la presente invención se refiere al proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I y a nuevos intermediarios aquí preparados.

Un objetivo de la presente invención es el proporcionar compuestos de la fórmula I para el uso terapéutico, en especial compuestos que son útiles para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la quinasa sintasa glucógeno-3 (GSK3) en mamíferos que incluye al hombre. Particularmente, los compuestos de la fórmula I que muestran inhibición de la GSK-3.

También es otro objetivo de la presente invención proporcionar compuestos con un efecto terapéutico luego de la administración oral.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La quinasa sintasa glucógeno 3 (GSK3) es una proteína quinasa de serina/treonina compuesta de dos isoformas (α y β), que son codificadas por genes distintos pero que son altamente homólogas dentro del dominio catalítico. La GSK3 es sumamente expresada en el sistema nervioso central y periférico. La GSK3 fosforila diversos sustratos que incluyen tau, β-catenina, glucógeno sintasa, piruvato deshidrogenasa y factor de iniciación de elongación 2b (eIF2b). La insulina y los factores de crecimiento activan la proteína quinasa B, que fosforila la GSK3 en el residuo 9 de serina y la inactiva.

12-17
123

Demencias de la enfermedad de Alzheimer (AD)y taupatías.

La AD se caracteriza por la declinación cognoscitiva, disfunción colinérgica, muerte neuronal, enmarañamiento neurofibrilar y placas seniles que comprenden depósitos de β-amiloide, no es clara la secuencia de estos eventos en la AD, pero se cree que están relacionados. La quinasa sintasa glucógeno 3β (GSK3β) o tau (τ) que fosforila quinasa de manera selectiva, fosforila proteína τ asociada al microtúbulo en neuronas en los sitios que son hiperfosforilados en cerebros con AD.

La proteína τ hiperfosforilada tiene baja afinidad por los microtúbulos y se acumula como filamentos helicales pareados, que son los componentes principales que constituyen los enmarañamientos y filamentos neuropilos en cerebros con AD. Esto resulta en la despolimerización de los microtúbulos, que conlleva a la posterior muerte de axones y a la distrofia neurítica. Los enmarañamientos neurofibrilares se encuentran consecuentemente en enfermedades tales como la AD, esclerosis lateral amiotrófica, demencia parkinsoniana de Gaum, degeneración corticobasal, demencia pugilística y trauma cerebral, síndrome de Down, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Niemann-Pick . Además de β-amiloide para los principales cultivos hipocámpicos, resulta en hiperfosforilación de τ y un estado semejante de filamentos helicales pareados via inducción de la actividad de GSK3β, seguido por la interrupción del transporte axonal y muerte neuronal (Imahori y Uchida., J. Biochem 121: 179-188, 1997). La GSK3β de preferencia marca enmarañamientos neurofibrilares y ha demostrado ser activa en pre-enmarañamiento de neuronas en cerebros con AD. Los niveles de proteínas GSK3 también se aumentan en un 50% en tejido cerebral de pacientes con AD. Además, La GSK3 fosforila piruvato dshidrogenasa, una

enzima clave en la ruta glicolítica y previene la conversión de piruvato a acetil-Co-A (Hoshi y otros , PNAS 93: 2719-2723, 1996). La acetil Co-A es crítica para la síntesis de acetilcolina, un neurotransmisor con funciones cognoscitivas. Por lo tanto, la inhibición de la GSK3β, puede tener efectos provechosos en la evolución, como también en los déficit asociados con la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades anteriormente mencionadas.

Enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas.

Se ha demostrado que el factor de crecimiento mediado por la activación de la ruta PI3K/Akt, juega un papel clave en la supervivencia neuronal. La activación de esta ruta, resulta en la inhibición de la GSK3β. Estudios recientes (Bhat y otros, PNAS 97: 11074-11079 (2000)) indican que la actividad de la GSK3β se aumenta en modelos celulares y animales de neurogeneración tales como la isquemia cerebral o luego de la privación del factor de crecimiento. Por ejemplo, el sitio activo de fosforilación se aumentó en neuronas vulnerables de apoptosis, un tipo de muerte celular que se piensa que generalmente ocurre en enfermedades degenerativas crónicas y agudas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington y demencia por VIH, apoplejía isquémica y trauma cerebral. En la inhibición de la apoptosis en células, el litio fue neuroprotectivo y en el cerebro, en dosis resultó en la inhibición de la GSK3β. Por tanto, inhibidores de la GSK3β podrían ser útiles en la atenuación del curso de enfermedades neurodegenerativas.

129
125

Trastornos Bipolares (BD)

Los trastornos Bipolares se caracterizan por episodios maníacos y episodios depresivos. Se ha utilizado el litio para tratar los BD basado en sus efectos de disposición estabilizante, la desventaja del litio radica en su estrecho marco terapéutico y el peligro de sobredosis que pueden conducir a una intoxicación por litio. El reciente descubrimiento que el litio inhibe la GSK3 en concentraciones terapéuticas, ha elevado la posibilidad que esta enzima represente un objetivo clave de la acción del litio en el cerebro (Stambolic y otros, Curr. Biol. 6: 1664-1668, 1996; Klein y Melton; PNAS 93: 8455-8459, 1996). Por consiguiente, la inhibición de la GSK3β puede ser de relevancia terapéutica en el tratamiento de BD, como también en pacientes con AD que posean trastornos afectivos.

Esquizofrenia

La GSK3 se encuentra involucrada en las cascadas de transducción de señales de múltiples procesos celulares, en particular durante el desarrollo neuronal. Kozlovsky y otros (Am J Psychiatry, mayo 2000; 157(5):831-3) encontraron que los niveles de la GSK3β fueron del 41% más bajos en pacientes esquizofrénicos comparados con sujetos sanos. Estos estudios indican que la esquizofrenia involucra patología neurodesarrollada y que la regulación anormal de GSK3 podría jugar un papel en la esquizofrenia. Además, se han reportado niveles reducidos de β-catenina en pacientes que muestran esquizofrenia (Cotter y otros, Neuroreport 9: 1379-1383 (1998)).

130
126

Diabetes

La insulina estimula la síntesis de glucógeno en músculos esqueléticos via la desfosforilación y así la activación de la glucógeno sintasa. Bajo condiciones de relajación, la GSK3 fosforila y activa la glucógeno sintasa via desfosforilación, también la GSK3 es sobre expresada en músculos de pacientes diabéticos tipo II (Nokoulina y otros, Diabetes 2000, febrero; 49(2):263-71). La inhibición de la GSK3 incrementa la actividad de la glucógeno sintasa de tal modo que disminuye los niveles de glucosa por su conversión a glucógeno. Por consiguiente, la inhibición de la GSK3 puede ser de relevancia terapéutica en el tratamiento de diabetes tipo I, tipo II y en neuropatía diabética.

Pérdida del cabello

La GSK3 fosforila y degrada la β-catenina y ésta es un efector de la ruta para la síntesis de queratonina. La estabilización de la β-catenina puede conducir al incremento del desarrollo del cabello. Los ratones que expresan una β-catenina estabilizada debido a la mutación de sitios fosforilados por la GSK3, experimentan un proceso que asemeja la morfogénesis del cabello nuevo (Gat y otros, Cell 1998, noviembre 25;95 (5):605-14)). Los nuevos folículos forman glándulas sebáceas y papilas dérmicas, usualmente establecidas únicamente en la embriogénesis. Por lo tanto, la inhibición de la GSK3 puede ofrecer tratamiento para la calvicie.

Anticonceptivos orales

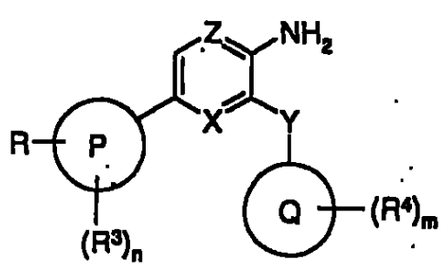
Vijajaraghavan y otros (Biol Reprod 2000, junio; 62 (6): 1647-54) reportaron que la GSK3 es alta en espermas móviles versus espermas inmóviles. La inmunocitoquímica reveló que la GSK3 está presente en el flagelo y la parte

anterior de la cabeza del esperma. Estos datos sugieren que la GSK3 podría ser un elemento clave subyacente en la iniciación de la motilidad en el epidídimo y la regulación de la función del esperma maduro. Los inhibidores de la GSK3 podrían ser útiles como anticonceptivos para varones.

DIVULGACIÓN DE LA INVENCIÓN.

El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que posean un efecto de inhibición selectivo a la GSK3, como también que tengan una buena biodisponibilidad.

En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I



(I)

en donde:

Z es CH o N;

Y es $CONR^5$, NR^5CO, SO_2NR^5, NR^5SO_2, CH_2NR^5, NR^5CH_2, NR^5CONR^5, alquilenoC_{1-6}, CH_2CO, $COCH_2$, CH=CH, OCH_2 ó CH_2O;

X es CH o N;

P es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S y dicho anillo fenílico o anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros se puede opcionalmente fusionar con un

anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O ó S;

Q es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S de los cuales al menos un átomo se selecciona de nitrógeno;

R es CHO, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquilC_{0-6}(SO_2)NR^1R^2, OalquilC_{0-6}(SO_2)NR^1R^2, OalquilC_{1-6}(SO)NR^1R^2, alquilC_{1-6}(SO)NR^1R^2, alquil$C_{0-6}NR^1$(SO)R^2, Oalquil$C_{1-6}NR^1$(SO)R^2, alquil$C_{0-6}NR^1$(SO_2)NR^1R^2, Oalquil$C_{1-6}NR^1$(SO_2)R^2, alquilC_{0-6}(SO_2)alquil$C_{1-6}NR^1R^2$, OalquilC_{0-6}(SO_2)alquil$C_{1-6}NR^1R^2$, alquilC_{0-6}(SO)alquil$C_{1-6}NR^1R^2$, OalquilC_{1-6}(SO)alquil$C_{1-6}NR^1R^2$, alquilC_{0-6}Salquil$C_{1-6}NR^1R^2$, OalquilC_{1-6}Salquil$C_{1-6}NR^1R^2$, OalquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}, alquilC_{1-6}Oalquil$C_{1-6}NR^1R^2$, OalquilC_{1-6}Oalquil$C_{1-6}NR^1R^2$, alquil$C_{0-6}CONR^{10}R^{11}$, Oalquil$C_{0-6}CONR^1R^2$, Oalquil$C_{1-6}NR^1R^2$, alquil$C_{0-6}NR^{10}$(CO)R^{11}, Oalquil$C_{1-6}NR^1$(CO)R^2, alquil$C_{0-6}NR^{11}$(CO)R^{10}, alquil$C_{0-6}COR^{11}$, Oalquil$C_{1-6}COR^1$, alquil$C_{0-6}NR^{10}R^{11}$, alquilC_{0-6}O(CO)R^{11}, OalquilC_{1-6}O(CO)R^1, alquilC_{0-6}C(NR^{10})$NR^{10}R^{11}$, alquilC_{0-6}C(NR^{11})N(R^{10})$_2$, OalquilC_{0-6}C(NR^1)NR^1R^2, alquil$C_{0-6}NR^{10}$(CO)OR^{11}, Oalquil$C_{1-6}NR^1$(CO)OR^2, alquil$C_{0-6}NR^{11}$(CO)OR^{10}, OalquilC_{1-6}CN, NR^1OR^2, alquilC_{0-6}(CO)OR^8, OalquilC_{1-6}(CO)OR^1, NR^1(CO)NR^1R^2, NR^1(CO)(CO)R^2, NR^1(CO)(CO)NR^1R^2, OR^{12} ó SO_3R^1;

R^1 y R^2 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquilC_{0-6}cicloalquiloC$_{3-6}$, (CO)OR^8, alquilC_{0-6}heterocicloalquilo, alquil$C_{1-6}NR^6R^7$, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo, en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqeniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquilC_{0-6}cicloalquiloC$_{3-6}$, alquilC_{0-6}heterocicloalquilo, alquilC_{0-6}heteroarilo puede ser sustituido por uno o más A;

R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ò S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^3 y R^4 son de manera independiente seleccionados de halo, nitro, CHO, alquilC_{0-6}CN, OalquilC_{1-6}CN, alquil$C_{0-6}$$OR^6$, Oalquil$C_{1-6}$$OR^6$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquil$C_{0-6}$$NR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}$$NR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}$Oalquil$C_{1-6}$$NR^6R^7$, NR^6OR^7 alquil$C_{0-6}$$CO_2R^6$, Oalquil$C_{1-6}$$CO_2R^6$, alquil$C_{0-6}$$CONR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}$$CONR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}$$NR^6(CO)R^7$, alquil$C_{0-6}$$NR^6(CO)R^7$, $O(CO)NR^6R^7$, $NR^6(CO)OR^7$, $NR^6(CO)NR^6R^7$, $O(CO)OR^6$, $O(CO)R^6$, alquil$C_{0-6}$$COR^6$, Oalquil$C_{1-6}$$COR^6$, $NR^6(CO)(CO)R^6$, $NR^6(CO)(CO)NR^6R^7$, SR^6, alquil$C_{0-6}$$(SO_2)NR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}$$NR^6(SO_2)R^7$, Oalquil$_{0-6}$$(SO_2)NR^6R^7$, alquil$C_{0-6}$$(SO)NR^6R^7$, Oalquilo$C_{1-6}$$(SO)NR^6R^7$, SO_3R^6, alquil$C_{0-6}$$NR^6(SO_2)NR^6R^7$, alquil$C_{0-6}$$NR^6(SO)R^7$, Oalquil$C_{1-6}$$NR^6(SO)R^7$, Oalquil$C_{0-6}$$SO_2R^6$, alquil$C_{0-6}$$SO_2R^6$, alquil$C_{0-6}$$SOR^6$, alquilo$C_{1-6}$, alquenilo$C_{2-6}$, alquinilo$C_{2-6}$, alquil$C_{0-6}$cicloalquilo$C_{3-6}$, alquil$C_{0-6}$arilo y alquil$C_{0-6}$heteroarilo, en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquilo, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más A;

m es 0, 1,2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^5 es hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo, alquilC_{0-6}heteroarilo, alquil$C_{1-6}$$NR^6R^7$ ó alquil$C_{1-6}$$CONR^6R^7$;

R^6 y R^7 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, $(CO)OR^8$, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo, alquilC_{0-6}heteroarilo y alquil$C_{1-6}$$NR^8R^9$;

R^6 y R^7 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^8 y R^9 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo;

R^8 y R^9 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{10} es hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo, alquilC_{0-6}heteroarilo ó alquil$C_{1-6}NR^8R^9$;

R^{11} es alquil$C_{1-6}NR^8R^9$ o alquilC_{0-6}heterocicloalquilo;

R^{10} y R^{11} juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

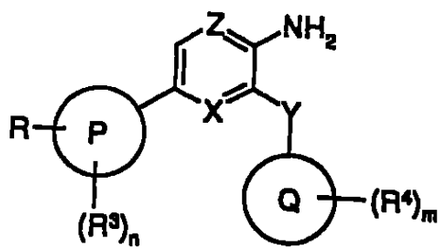
R^{12} es un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A; en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}heterocicloalquilo, alquilC_{0-6}arilo, alquilC_{0-6}heteroarilo definido bajo R^5 a R^{12} puede ser sustituido por uno o más A;

A es halo, nitro, CHO, CN, OR^6, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluoromteoxilo, alquil$C_{0-6}NR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6R^7$, CO_2R^6, $CONR^6R^7$, $NR^6(CO)R^6$, $O(CO)R^6$, COR^6, SR^6, $(SO_2)NR^6R^7$, $(SO)NR^6R^7$, SO_3R^6 SO_2R^6ó SOR^6, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del

#35
131

mismo, con la condición que el compuesto no es el éster etílico del ácido 4-[4-[5-amino-6-(fenilmetil)pirazinil]fenoxi] butanóico.

La presente invención además se refiere a un compuesto que posee la fórmula I



(I)

en donde:

Z es N;

Y es $CONR^5$, NR^5CO, SO_2NR^5, NR^5SO_2, CH_2NR^5, NR^5CH_2, NR^5CONR^5, CH_2CO, $COCH_2$, CH=CH, OCH_2 ó CH_2O;

X es CH o N;

P es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S y dicho anillo fenílico o anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros se puede opcionalmente fusionar con un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O ó S;

Q es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S de los cuales al menos un átomo se selecciona de nitrógeno;

R es CHO, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, $alquilC_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$, $OalquilC_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}(SO)NR^1R^2$, $alquilC_{1-6}(SO)NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}NR^1(SO)R^2$, $OalquilC_{1-6}NR^1(SO)R^2$, $alquilC_{0-}$

$_6NR^1(SO_2)NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}NR^1(SO_2)R^2$, $alquilC_{0-6}(SO_2)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{0-6}(SO_2)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}(SO)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}(SO)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}SalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}SalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}$, $alquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}CONR^{10}R^{11}$, $OalquilC_{0-6}CONR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{10}(CO)R^{11}$, $OalquilC_{1-6}NR^1(CO)R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{11}(CO)R^{10}$, $alquilC_{0-6}COR^{11}$, $OalquilC_{1-6}COR^1$, $alquilC_{0-6}NR^{10}R^{11}$, $alquilC_{0-6}O(CO)R^{11}$, $OalquilC_{1-6}O(CO)R^1$, $alquilC_{0-6}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $alquilC_{0-6}C(NR^{11})N(R^{10})_2$, $OalquilC_{0-6}C(NR^1)NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{10}(CO)OR^{11}$, $OalquilC_{1-6}NR^1(CO)OR^2$, $alquilC_{0-6}NR^{11}(CO)OR^{10}$, $OalquilC_{1-6}CN$, NR^1OR^2, $alquilC_{0-6}(CO)OR^1$, $OalquilC_{1-6}(CO)OR^1$, $NR^1(CO)NR^1R^2$, $NR^1(CO)(CO)R^2$, $NR^1(CO)(CO)NR^1R^2$, ó SO_3R^1;

R^1 y R^2 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $alquenyloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{1-6}NR^6R^7$, $alquilC_{0-6}$arilo y $alquilC_{0-6}$heteroarilo, en donde cualquier $alquiloC_{1-6}$, $alqeniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}$arilo y $alquilC_{0-6}$heteroarilo puede ser sustituido por uno o más A;

R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ò S, y si dicho anillo heterocíclico contiene una mitad –NH- ése nitrógeno del anillo puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^3 y R^4 son de manera independiente seleccionados de halo, nitro, CHO, $alquilC_{0-6}CN$, $OalquilC_{1-6}CN$, $alquilC_{0-6}OR^6$, $OalquiloC_{1-6}OR^6$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, $alquilC_{0-6}NR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}NR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}NR^6R^7$, NR^6OR^7 $alquilC_{0-6}CO_2R^6$, $OalquilC_{1-6}CO_2R^6$, $alquilC_{0-6}CONR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}CONR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}NR^6(CO)R^7$, $alquilC_{0-6}NR^6(CO)R^7$, $O(CO)NR^6R^7$, $NR^6(CO)OR^7$,

$NR^6(CO)NR^6R^7$, $O(CO)OR^6$, $O(CO)R^6$, $alquilC_{0-6}COR^6$, $OalquilC_{1-6}COR^6$, $NR^6(CO)(CO)R^6$, $NR^6(CO)(CO)NR^6R^7$, SR^6, $alquilC_{0-6}(SO_2)NR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}NR^6(SO_2)R^7$, $Oalquil_{0-6}(SO_2)NR^6R^7$, $alquilC_{0-6}(SO)NR^6R^7$, $OalquiloC_{1-6}(SO)NR^6R^7$, SO_3R^6, $alquilC_{0-6}NR^6(SO_2)NR^6R^7$, $alquilC_{0-6}NR^6(SO)R^7$, $OalquilC_{1-6}NR^6(SO)R^7$, $OalquilC_{0-6}SO_2R^6$, $alquilC_{0-6}SO_2R^6$, $alquilC_{0-6}SOR^6$, $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}$arilo y $alquilC_{0-6}$heteroarilo, en donde cualquier $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquilo$, $alquilC_{0-6}$arilo y $alquilC_{0-6}$heteroarilo puede ser sustituido sobre cualquier átomo de carbono por uno o más A y si dicho heteroarilo contiene una mitad –NH- ése nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por A;

m es 0, 1,2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^5 es hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}$arilo, $alquilC_{0-6}$heteroarilo, $alquilC_{1-6}NR^6R^7$ ó $alquilC_{1-6}CONR^6R^7$;

R^6 y R^7 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}$arilo, $alquilC_{0-6}$heteroarilo y $alquilC_{1-6}NR^8R^9$;

R^6 y R^7 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, y si dicho anillo heterocíclico contiene una mitad –NH-, ése nitrógeno del anillo puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^8 y R^9 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}$arilo y $alquilC_{0-6}$heteroarilo;

R^8 y R^9 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, y si dicho anillo

438
134

heterocíclico contiene una mitad –NH- ése nitrógeno del anillo puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{10} es hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo, alquilC_{0-6}heteroarilo, ó alquil$C_{1-6}NR^8R^9$;

R^{11} es alquil$C_{1-6}NR^8R^9$;

R^{10} y R^{11} juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, si dicho anillo heterocíclico contiene una mitad –NH- ése nitrógeno del anillo puede ser opcionalmente sustituido por A;

en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo, alquilC_{0-6}heteroarilo definido bajo R^5 a R^{11} puede ser sustituido por uno o más A;

A es halo, nitro, CHO, CN, OR^6, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquil$C_{0-6}NR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6R^7$, CO_2R^6, $CONR^6R^7$, $NR(CO)R^6$, $O(CO)R^6$, COR^6, SR^6, $(SO_2)NR^6R^7$, $(SO)NR^6R^7$, SO_3R^6, SO_2R^6 ó SOR^6, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, en donde:

Z es CH ó N;

Y es $CONR^5$;

X es CH ó N;

P es un fenilo o un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O ó S;

Q es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene una heteroátomo seleccionado de N;

R es alquil$C_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$, alquil$C_{0-6}CONR^{10}R11$, Oalquil$C_{1-6}NR^1R^2$, alquil$C_{0-6}(CO)OR^8$ ó OR^{12};

R^1 y R^2 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, $(CO)OR^6$, alquilC_{0-6}heterocicloalquilo, alquil$C_{1-6}NR^6R^7$ y alquilC_{0-6}heteroarilo, en donde cualquier alquiloC_{1-6} o alquilC_{0-6}heterocicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más A;

R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo heterocíclico sustituido de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N ó O, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^3 y R^4 son de manera independiente seleccionados de halo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquil$C_{0-6}NR^6R^7$ y alquiloC_{1-6};

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

R^5 es hidrógeno;

R^6 y R^7 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y $(CO)OR^8$;

R^6 y R^7 juntos pueden formar un anillo heterocíclico sustituido de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A,

R^8 y R^9 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno y alquiloC_{1-6};

R^8 y R^9 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N ó O, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{10} es hidrógeno o alquiloC_{1-6};

1490
136

R^{11} es alquilo$C_{1-6}NR^8R^9$ o alquilC_{0-6}heterocicloalquilo;

R^{10} y R^{11} juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{12} es un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A; en donde alquilC_{0-6}heterocicloalquilo definido bajo R^5 a R^{12} puede ser opcionalmente sustituido por uno o más A;

A es OR^8, alquiloC_{1-6}, alquil$C_{0-6}NR^6R^7$, COR^8 ó CO_2R^8.

Una realización preferida de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde Y es $CONR^5$.

En otro aspecto de la invención P es fenilo, furano o tiofeno u otro anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente Q es piridina.

Y aún otro aspecto de la presente invención R es alquil$C_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$, $(SO_2)NR^1R^2$ u Oalquil$C_{1-6}NR^1R^2$.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos en donde R está en la posición 4.

La invención se refiere a los siguientes compuestos:

3-amino-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{3-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{2-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-(aminosulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

141
137

2-amino-5-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilnicotinamida,
3-amino-6-(4-{[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida y
3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida
como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y

clorhidrato de 3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

Un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos:

3-amino-6-[4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y

clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[(2-metoxi-1-metiletil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida
clorhidrato de 3-amino-6-{2,5-difluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida y
clorhidrato de 3-amino-6-{3-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos:

3-amino-N-piridin-3-il-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{3-etil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-pirazin-2-carboxamida,

3-amino-N-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il}-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-{4-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(2-piridin-2-iletil)amino]sulfonil}fenil)-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)-1-metiletil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]sulfonil}fenil)-pirazin-2-carboxamida,
6-{4-[(4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-3-amino-N-piridin-3-ilpiperazin-2-carboxamida,
2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]nicotinamida,
3-amino-6-(4-{[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]carbonil}fenil)-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]carbonil}fenil)-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)etil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)-1-metiletil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[(2-piperidin-1-iletil)amino]carbonil}fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

3-amino-N-piridin-3-il-6-{4-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirazin-2-carboxamida,
4-amino-4'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-N-piridin-3-il-1,1'-bifenil-3-carboxamida,
3-amino-6-[4-[[[2-(4-morfolinil)etil]amino]carbonil]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida,
4-[2-(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
4-[2-(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}-2,5-difluorofenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
3-amino-6-{5-[(dimetilamino)sulfonil]tien-2-il}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
4-(5-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}-2-furoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo
3-amino-6-[4-{[(2-aminoetil)amino]sulfonil}-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida y
Ácido 4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}benzóico
como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y
clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]sulfonil}fenil)pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)propil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[isopropil(2-metoxietil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[2-(dietilamino)etil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[3-(dimetilamino)propil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)etil]amino}sulfonil)-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-{[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]sulfonil}-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-2-(trifluorometil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-[[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]carbonilo]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{2-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{5-fluoro-2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{2,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-il-pirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 2-amino-5-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil]-N-piridin-3-ilnicotinamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil]-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-[4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-[4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il]-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[3-etil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

146
142

clorhidrato de 3-amino-6-[4-[[(2-aminoetil)amino]sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 4-amino-4'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-n-piridin-3-il-1,1'-bifenil-3-carboxamida,
clorhidrato de 2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]nicotinamida,
clorhidrato de 3-amino-N-piridin-3-il-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[5-(piperazin-1-ilcarbonil-2-furil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida y
clorhidrato de 3-amino-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida,

Aún otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos

4-[(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenil)sulfonil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
3-amino-6-(4-{[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)amino]sulfonil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]sulfonil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

3-amino-6-(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[(1-etilpiperidin-3-il)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
2-{[(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenil)sulfonil]-(terc-butoxicarbonil)amino}etilcarbamato de *terc*-butilo y
3-amino-6-[4-[(1-metil-3-pirrolidinil)oxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida,
como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y
3-amino-6-[4-({[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida.

La siguiente lista corresponde a definiciones de varios términos utilizados en la descripción y en las reivindicaciones que describen la presente invención.

En esta descripción el término "alquilo" incluye tanto los grupos alquilo de cadena recta como los de cadena ramificada. El término alquiloC_{1-6} posee 1 a 6 átomos de carbono y puede ser metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo o i-hexilo. El término alquiloC_{1-3} posee 1 a 3 átomos de carbono y puede ser metilo, etilo, n-propilo ó i-propilo. El término alquiloC_{1-2} posee 1 a 2 átomos de carbono y puede ser metilo o etilo.
Se aplica una convención similar a otros radicales, por ejemplo "alquilC_{0-6}arilo" incluye 1-feniletilo y 2-feniletilo.

144
148

En el caso donde un subíndice es el entero 0 (cero), el grupo al cual el subíndice se refiere indica que éste puede estar ausente, esto es, hay un enlace directo entre los grupos.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de sistema de anillo cíclico hidrocarbonado saturado opcionalmente sustituido. El término "cicloalquiloC_{3-6}" puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada. El término alqueniloC_{2-6} posee 2 a 6 átomos de carbono y un doble enlace y puede ser un vinilo, alilo, propenilo, i-propenilo, butenilo, i-butenilo, crotilo, pentenilo, i-pentenilo o hexenilo. El término alqueniloC_{2-3} posee 2 a 3 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces y puede ser un vinilo, alilo, propenilo o i-propenilo.

El término "alquinilo" se refiere a grupos alquinilo de cadena recta o ramificada. El término alquiniloC_{2-6} posee 2 a 6 átomos de carbono y un triple enlace y puede ser etinilo, propargilo, butinilo, i-butinilo, pentilo, i-pentilo o hexinilo. El término alquiiloC_{2-3} posee 2 a 3 átomos de carbono y un triple enlace y puede ser etinilo o propargilo. El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado monocíclico o bicíclicio opcionalmente sustituido que contiene al menos un anillo aromático no saturado. El "arilo" puede ser fusionado con un anillo de cicloalquiloC_{5-7} para formar un sistema de anillo hidrocarbonado bicíclico. Los ejemplos y valores adecuados del término "arilo" son fenilo, naftilo, indanilo o tetralinilo.

145
1999

El término "heteroarilo" y "anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros" que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S puede ser furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo o tienilo.

El término "heterocicloalquilo" y "anillo heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S" pueden contener opcionalmente una función carbonilo y es preferiblemente un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros y puede ser imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 1-metil-1,4-diazepan, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo. En el caso donde el anillo heterocíclico contiene una heteroátomo seleccionado de S, este incluye opcionalmente SO y SO_2.

Se entiende que cuando m es más grande que uno, los grupos R^4 pueden ser los mismos o diferentes. De manera similar, cuando m es más grande que uno, los grupos R^3 pueden ser los mismos o diferentes.

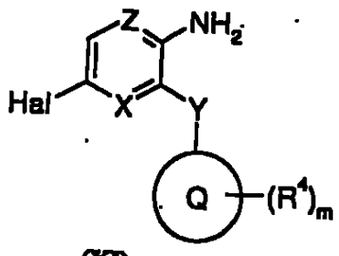
El término "clorhidrato" incluye sales de monoclorhidrato, diclorhidrato, triclorhidrato y tetraclorhidrato.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada del compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición ácida, que es suficientemente básica, por ejemplo un ácido inorgánico u orgánico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la invención que son lo suficientemente ácidas, son sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo o sales con una base orgánica que producen un catión fisiológicamente aceptable.

Algunos compuestos de la fórmula I pueden tener centros quirales y/o centros geométricos isoméricos (isómeros E- y Z-) y se entiende que la invención abarca todos aquellos isómeros ópticos, diasteroisómeros e isómeros geométricos.

La invención se refiere a cualquiera y a todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I.

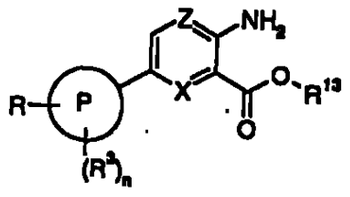
La invención también se refiere a un compuesto de la fórmula XI



(XI)

en donde Y, X, Z, Q, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A y m son como se definen en la fórmula I.

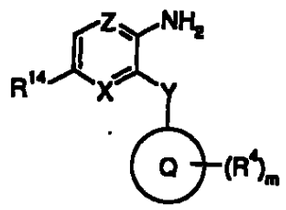
La invención además se refiere a un compuesto de la fórmula XIII



(XIII)

en donde X, Z, P, R, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, A y n son como se definen en la fórmula I y R^{13} es hidrógeno o alquiloC$_{1-6}$.

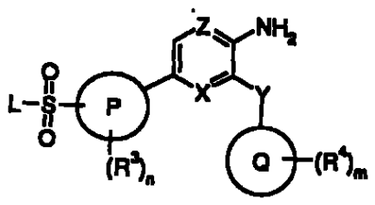
Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula XV



(XV)

en donde Y, Z, X, Q, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A y m son como se definen en la fórmula I y R^{14} es dietilboronato, 1,3,2-dioxoborolano, 1,3,2-dioxoborinano ó 1,3,2-benzodioxaborol.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula XVI



(XVI)

en donde Y, Z, X, P, Q, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A, m y n son como se definen en la fórmula I y L es un grupo saliente.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a los siguientes compuestos, que pueden ser utilizados como intermediarios para la preparación de un compuesto de la fórmula I:

3-amino-6-bromo-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida,
N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida,
N,N-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida,
2-amino-5-boro-N-piridin-3-ilnicotinamida,

148
952

4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida,
3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)etil]sulfonil}fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
ácido 4-[[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]sulfonil]fenilborónico,
ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenilborónico,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]bencensulfonamida,
4-bromo-N-(3-morfolin-4-ilpropil)bencensulfonamida,
1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-[(4-bromo-2-etilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-{[4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-4-metilpiperazina,
1-[(4-bromo-2-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-[(2-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-[(3-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida,
N-(2-aminoetil)-4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida,
2-({[4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil} de *terc*-butilo,
(*terc*-butoxicarbonil)amino)etilcarbamato,
4-bromo-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)bencensulfonamida,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]bencensulfonamida,
4-bromo-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)bencensulfonamida,
1-acetil-4-[(4-bromofenil)sulfonil]piperazina,
4-bromo-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)bencensulfonamida,
4-bromo-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilbencensulfonamida,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilbencensulfonamida,
4-bromo-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]metilbencensulfonamida,
1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-etilpiperazina,
4-bromo-N-(2-pirrolidin-1-iletil)bencensulfonamida,
1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-metil-1,4-diazepan,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)propil]bencensulfonamida,
4-bromo-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]bencensulfonamida,
4-bromo-N-[2-(dietilamino)etil]bencensulfonamida,
4-bromo-N-(2-piridin-2-iletil)bencensulfonamida,
4-bromo-N-[3-(dimetilamino)propil]bencensulfonamida,

1-[(4-bromofenil)sulfonil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina,

4-[(4-bromofenil)sulfonil]morfolina,

4-bromo-N-isopropil-N-(2-metoxietil)bencensulfonamida,

4-bromo-N-(2-metoxi-1-metiletil)bencensulfonamida,

4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]bencensulfonamida,

4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida,

N-[2-fluoro-4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]fenil]acetamida,

2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]anilina,

1-[(4-bromo-3-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,

2-fluoro-4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]bencenamina,

1-[(4-bromo-3-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,

4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-2-(trifluorometil)anilina,

1-[[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-4-metilpiperazina,

1-[(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,

1-[(4-bromo-2,5-dimetilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,

1-[(4-bromofenil)sulfonil]piperazina,

1-[(4-bromofenil)sulfonil]pirrolidina,

1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]piperidina,

1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]pirrolidina,

4-[(4-bromofenil)sulfonil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo,

1-(4-bromobenzoil)-4-metilpiperazina,

3-(4-bromofenoxi)-1-metilpirrolidina,

4-[2-(4-bromofenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo,

4-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo,

4-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]morfolina,

1-[2-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina,

1-[2-(4-bromo-3-metilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina,

1-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]pirrolidina,

5-bromo-N,N-dimetiltiofeno-2-sulfonamida,

4-(5-bromo-2-furoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo,

Ácido 3-etil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenilborónico,

Ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]borónico,

Ácido 4-[[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]sulfonil]fenilborónico,

Ácido 2,5-difluoro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenilborónico,

Ácido 2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico,

150
1354

Ácido 4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-[(dimetilamino)sulfonil]fenilborónico,
Ácido 4-((metil(1—metilpirolidin-3-il)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-dimetilamino)etil)(etil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((3-dimetilamino)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-dimetilamino)-1-metiletil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((dimetilamino)propil)(metil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((4-etilpiperazin-1-il)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((2-pirrolidin-1-iletil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-dimetilamino)propil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((isopropil-(2-metoxietil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((((1-etilpirrolidin-2-il)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-dietilamino)etil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-piridin-2-iletil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-metoxi-1-metiletil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((3-dimetilamino)propil)amino)sulfonil)fenilborónico,
4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-amina,
4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-amina,
4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-amina,
4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-amina,
4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-(2-hidroxietil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,

151
455

4-(3-dimetilaminopropil)piridin-3-ilamina,
5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-amina,
4-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-bromopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-amina,
2-amino-5-bromo-N-(3-piridinil)benzamida,
2-amino-5-bromo-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]nicotinamida,
3-amino-6-bromo-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-bromo-N-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-bromo-N-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il}pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-bromo-N-{4-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-bromo-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}pirazin-2-carboxilato de metilo,
Ácido 3-amino-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}pirazin-2-carboxílico,
4-formilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo
Ácido 3-amino-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxílico y
3-amino-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxilato de metilo.

Métodos de Preparación

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como una base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

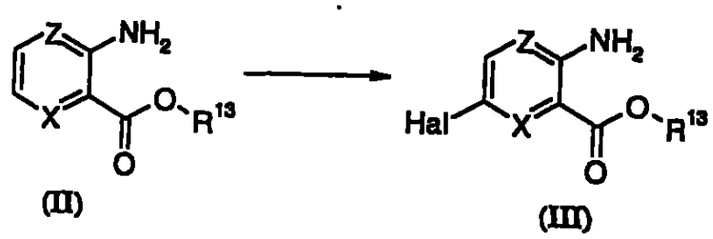
A lo largo de la siguiente descripción de tales procesos, se entenderá que donde se necesiten, se adicionarán grupos protectores adecuados y apropiados y posteriormente se removerán. Los reactivos e intermediarios diversos serán entendidos de una manera fácil por la persona versada en el arte de la síntesis orgánica. Se describen procedimientos convencionales para el uso de tales grupos protectores, como también ejemplos de grupos protectores adecuados, por ejemplo en "Protective Groups in Organic Síntesis"

152
156

(Grupos Protectores en Química Orgánica) T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999.

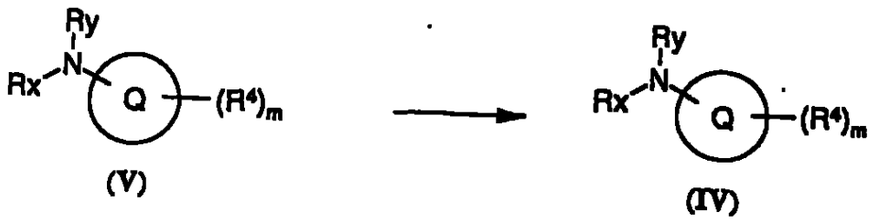
Métodos de Preparación de los Intermediarios.

Los procesos para la preparación de los intermediarios, en donde Y, X, Z, P, Q, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, A, m y n son, a menos que se especifique de otra manera, como se definen en la fórmula I, comprenden de:



(II) (III)

(i) halogenación de un compuesto de la fórmula II, en donde X y Z son N ó CH, R^{13} es hidrógeno, alquiloC_{1-6} o cuando R^{13} es hidrógeno en la forma de una sal tal como sal de sodio, para obtener un compuesto de la fórmula III, se puede realizar utilizando un reactivo hologenante adecuado tal como yodo, bromo, cloro, sales de haluro tal como ICl, BrCl ó HOCl u otros reactivos halogenantes adecuados tal como N-bromosuccinimida o tribromuro de fósforo. La reacción se puede catalizar mediante metales o ácidos tal como Fe, sales de Cu, ácido acético o ácido sulfúrico o ayudada por agentes oxidantes tal como ácido nítrico, peróxido de hidrógeno o trióxido se azufre. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado tal como agua, ácido acético o cloroformo a una temperatura que oscila entre –70°C hasta +100°C.



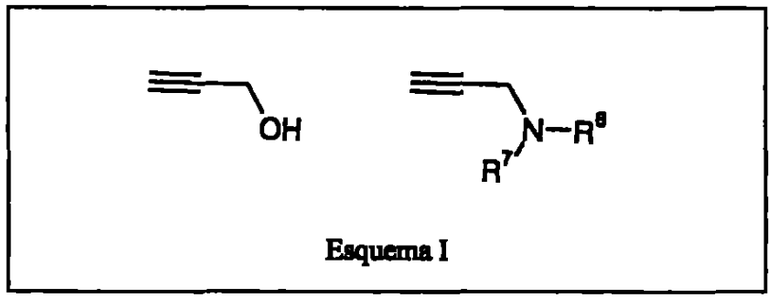
(ii) la reacción de un compuesto de la fórmula V, en donde Q es un anillo piridínico, R^4 es hidrógeno (cuando m=0), bromo o yodo, m es 1 y cuando al menos uno de Rx o Ry es un grupo protector adecuado CO_2R^8 para formar un carbamato tal como carbamato de *terc*-butilo y el otro de Rx o Ry (en el caso de un grupo protector) es hidrógeno, para obtener un compuesto de la fórmula IV, en donde Q es un anillo piridínico, R^4 es alquil$C_{1-6}NR^6R^7$ y m es 1, se puede realizar por:

a) una reacción con butillitio en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano o hexano, seguida de la adición de un reactivo adecuado tal como óxido de etileno seguido de la activación del alcohol formado mediante la formación del mesilato o del tosilato con un reactivo adecuado tal como cloruro de metansulfonilo o cloruro de para-toluensulfonilo en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno o tetrahidrofurano con o sin una base adecuada como carbonato de potasio o una trialquilamina como trietilamina y a una temperatura de reacción adecuada que oscila entre 0°C y +100°C, seguida de la adición de la amina apropiada HNR^6R^7 en un rango de temperatura de reacción que oscila entre 0°C y +100°C, ó



b) la reacción de un compuesto de la fórmula VI, en donde Q es como se define anteriormente y en donde al menos uno de Rx o Ry es un grupo protector adecuado CO_2R^8, para formar un carbamato tal como carbamato de *terc*-butilo y el otro de Rx o Ry (en el caso de un grupo protector) es hidrógeno, con la amina apropiada HNR^8R^7 en presencia de un reactivo reductor adecuado como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente adecuado como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y a una temperatura de reacción que oscila entre 0°C y +80°C, ó

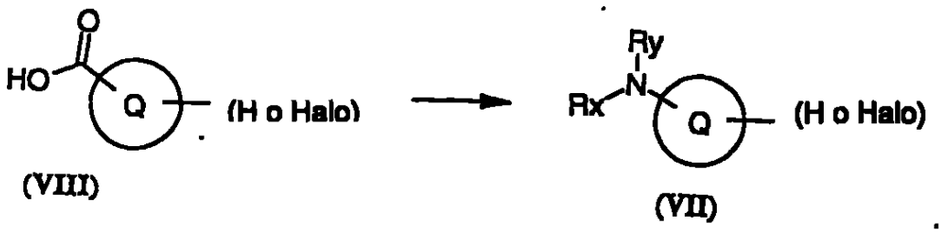
c) La reacción de un compuesto de la fórmula V, en donde Q es un anillo piridínico, R^4 es bromo o yodo y m es 1,



Esquema I

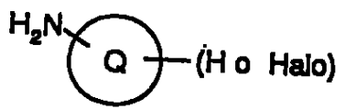
en una reacción catalizada por paladio, utilizando un reactivo adecuado de paladio tal como tetraquistrifenilfosfina paladio en presencia de un haluro de Cobre (I), tal como CuI y una base adecuada como carbonato de potasio o una trialquilamina como trietilamina y un compuesto descrito en el esquema I. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente como dioxano, tetrahidrofurano, tolueno o acetonitrilo a temperaturas entre +25°C y +100°C.

155
154



(iii) La conversión de un compuesto de la fórmula VIII, en donde Q es como se define anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula VII, en donde Rx y Ry son hidrógeno o al menos uno de Rx o Ry es un grupo protector adecuado CO_2R^8, para formar un carbamato tal como carbamato de *terc*-butilo y el otro de Rx o Ry (en el caso de un grupo protector) es hidrógeno, se puede realizar por

a) La reacción de un compuesto de la fórmula VIII con un reactivo adecuado tal como difenilfosforilazida en *terc*-butanol y a un intervalo de temperatura entre +25°C y +100°C ó

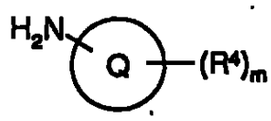


(IX)

b) mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula IX con un reactivo de formación de carbamato de *terc*-butilo adecuado, tal como carbamato de di-*terc*-butilo en un solvente adecuado como cloruro de metileno o cloroformo y a un intervalo de temperatura entre 0°C y +60°C.

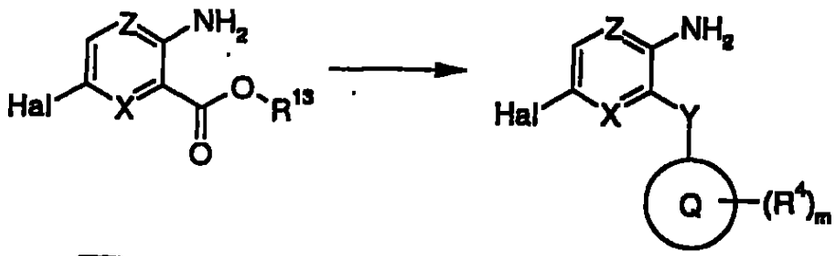
(iv) la hidrólisis de un compuesto de la fórmula IV, para obtener un compuesto de la fórmula X,

156
150



(X)

en donde Q es como se define anteriormente, R^4 es alquil$C_{1-6}$$NR^6R^7$ y m es 1, se puede llevar a cabo por el tratamiento de un compuesto de la fórmula IV bajo condiciones ácidas, utilizando ácidos adecuados tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético puro o en un solvente apropiado como metanol, acetonitrilo, cloruro de metileno o tetrahidrofurano y a un intervalo de temperatura entre 0°C y +80°C.



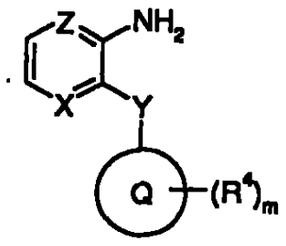
(III) (XI)

(v) la amidación de un compuesto de la fórmula III, en donde X y Z son N ó CH, R^{13} es alquiloC_{1-6}, para obtener un compuesto de la fórmula XI, en donde Y es $CONR^5$ se puede realizar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula III con la amina apropiada tal como un compuesto de la fórmula X o 3-aminopiridina. La reacción se puede llevar a cabo pura o utilizando un solvente adecuado como N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno o acetato de etilo a una temperatura que oscila ente –25°C hasta +150°C. Se puede ayudar la reacción mediante el uso de una base como carbonato de potasio, trietilamina o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o un ácido como trimetilaluminio o p-toluensulfónico.

(vi) la amidación de un compuesto de la fórmula III, en donde R^{13} es hidrógeno, para obtener un compuesto de la fórmula XI, en donde Y es $CONR^5$ y R^4 es un

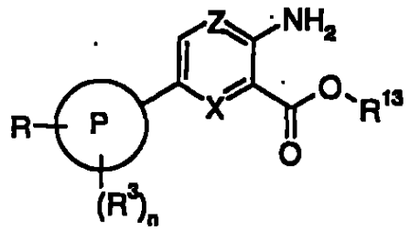
sustituyente que no es susceptible a ciertos agentes de acoplamiento, se puede realizar por la activación de un compuesto de la fórmula III por el tratamiento del compuesto con reactivos de acoplamiento tales como clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 1,3-diciclohexilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol hidratado , 1,1'-carbonildiimidazol ó hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o utilizar un reactivo de haluro de acilo tal como cloruro cianúrico, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinofosfonio, seguido por el tratamiento con la amina apropiada tal como un compuesto de la fórmula X o 3-aminopiridina.

(vii) la amidación de un compuesto de la fórmula II, en donde R^{13} es hidrógeno o alquiloC_{1-6}, para obtener un compuesto de la fórmula XI, se puede realizar mediante condiciones de amidación descritas en los anteriores (v) y (vi) para obtener un compuesto de fórmula XII, en donde Y es $CONR^5$ y R^4 es un sustituyente que no es susceptible a ciertos agentes de acoplamiento,



(XII)

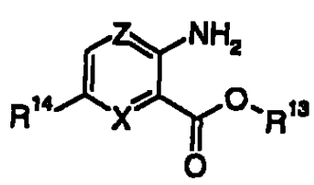
seguido de la halogenación de un compuesto de la fórmula XII con un reactivo halogenante como se describe en el anterior (i), para obtener un compuesto de la fórmula XI.



(XIII)

(viii) La conversión de un compuesto de la fórmula III a un compuesto de la fórmula XIII, en donde X y Z son N ó CH, R^{13} es alquiloC_{1-6}, y R^3, P y n son como se definen anteriormente, se puede llevar a cabo por un acoplamiento de deshalogenación con un compuesto adecuado de la fórmula XXIX.

La reacción se puede realizar por el acoplamiento de un compuesto de la fórmula III con un ácido arilborónico adecuado o un éster borónico de l fórmula XXIX. La reacción se puede realizar utilizando un catalizador de paladio adecuado como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$ ó $Pd(OAc)_2$ junto con un ligando adecuado tal como P(*terc*butil)$_3$ ó 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo o un catalizador de níquel como níquel sobre carbón o $Ni(dppe)Cl_2$ junto con Zn y trifenilfosfinatrimetasulfonato de sodio. Se puede utilizar en la reacción una base adecuada como una alquilamina, p. ej., trietilamina o carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio o fluoruro de cesio, la reacción se realiza a temperatura que oscila entre +20°C y +160°C y utilizando un baño de aceite o un horno microondas, en un solvente o mezcla de solventes adecuados como tolueno, tetrahidrofurano, dimetoxietano/agua o N,N-dimetilformamida.



(XIV)

159
463

(ix) la reacción de un compuesto de la fórmula XIV, en donde X, Z y R^{13} son como se definen anteriormente y R^{14} es como se define más adelante, para obtener un compuesto de la fórmula XIII, se puede realizar por la reacción de un compuesto de la fórmula XIV con un haluro de arilo adecuado. La reacción se puede llevar a cabo al utilizar un catalizador de paladio adecuado como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$ ó $Pd(OAc)_2$ junto con un ligando adecuado o un catalizador de níquel como níquel sobre carbón o $Ni(dppe)Cl_2$ junto con Zn y trifenilfosfinatrimetasulfonato de sodio. Se puede utilizar en la reacción una base adecuada como una alquilamina, p. ej., trietilamina o carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio o fluoruro de cesio, la reacción se realiza a temperatura que oscila entre +20°C y +120°C en un solvente adecuado como tolueno, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

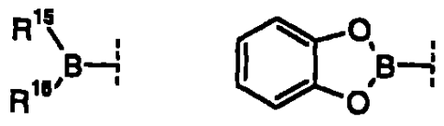
(x) la conversión de un compuesto de la fórmula XIII, en donde R^{13} es alquiloC_{1-6}, a un compuesto de la fórmula XIII, en donde R^{13} es hidrógeno, se puede realizar en un solvente adecuado como tetrahidrofurano o agua o mezclas de los mismos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de litio a una temperatura de reacción entre +20°C y +60°C.

(xi) la borilación de un compuesto de la fórmula III a un compuesto de la fórmula XIV, en donde X y Z son N ó CH y R^{14} puede ser un grupo descrito en el esquema II, R^{15} y R^{16} son alquiloC_{1-6} ó alquiloC_{1-3} que se fusionan juntos para formar un cicloalquiloC_{2-3}-oxígeno-boro de 5 o 6 miembros y las mitades alquilo, cicloalquilo y arilo pueden ser opcionalmente sustituidas, se puede llevar a cabo mediante la reacción con:

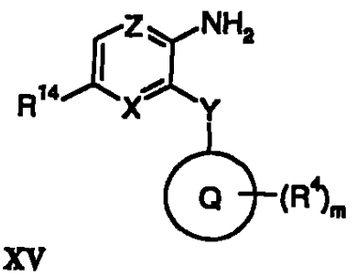
160
164

a) butillitio o magnesio y un compuesto de boro adecuado tal como trimetilborato o triisopropilborato. La reacción se puede realizar en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, hexano o cloruro de metileno en una temperatura que oscila entre –78°C y +20°C, o

b) un catalizador de paladio tal como tetraquistrifenilfosfina paladio, cloruro de difenilfosfinoferroceno paladio o acetato de paladio con o sin un ligando adecuado como 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo y una especie de boro adecuado tal como biscatecolatodiboro, bispinacolatodiboro o pinacolborano. Se puede utilizar una base adecuada, que bajo condiciones de reacción no promueva la dimerización del compuesto de la fórmula III, tal como una amina terciaria como trietilamina o diisopropiletilamina o acetato de potasio. La reacción se puede realizar en un solvente como dioxano, tolueno o acetonitrilo a temperaturas entre +80°C y +100°C.



Esquema III. Ejemplos pero no limitaciones de R^{14}

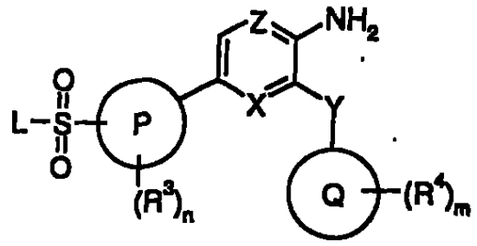


XV

(xii) la borilación de un compuesto de la fórmula XI a un compuesto de la fórmula XV, en donde X y Z son N ó CH, Y es $CONR^5$, Q, R^4 y m son como se

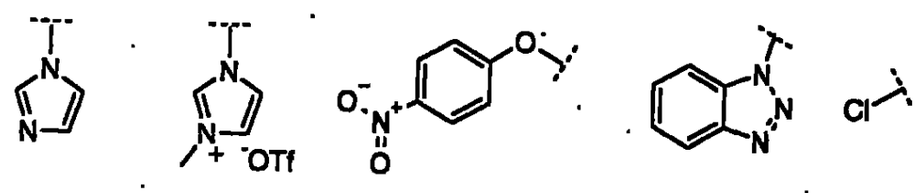
definen anteriormente y R^{14} es un grupo descrito en el esquema II, se puede realizar mediante las condiciones de reacción descritas en (xi),

(xiii) la amidación de un compuesto de la fórmula XIV, en donde X y Z son N ó CH, R^{13} es alquiloC_{1-6} y R^{14}, Q, R^4 y m son como se definen anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula XV, en donde Y es $CONR^5$ y se puede llevar a cabo por la reacción de un compuesto de la fórmula XIV con una amina adecuada tal como un compuesto de la fórmula X o 3-aminopiridina, bajo condiciones de reacción descritas en (v) y en (vi).



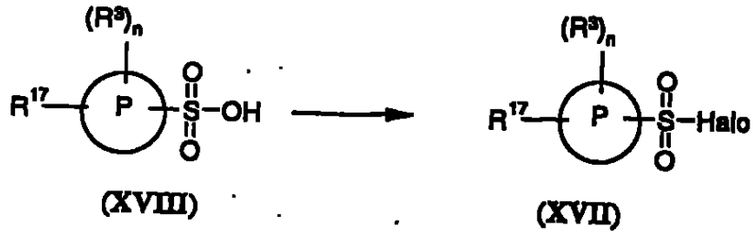
(XVI)

(xiv) la conversión de un compuesto de la fórmula XI a un compuesto de la fórmula XVI, en donde L es un grupo saliente tal como los descritos en el esquema III y Y es $CONR^5$ y R^3, R^4, m y n son como se definen anteriormente, se puede realizar mediante un acoplamiento de deshalogenación con una especie de arilo adecuado al usar condiciones descritas en (viii). La especie adecuada ariloSO_2-L se puede preparar por métodos conocidos descritos en la literatura.



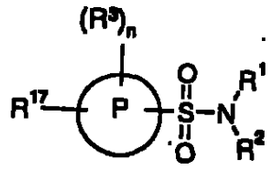
Esquema II. Las estructuras son ejemplos pero no limitaciones de grupos salientes.

162
466



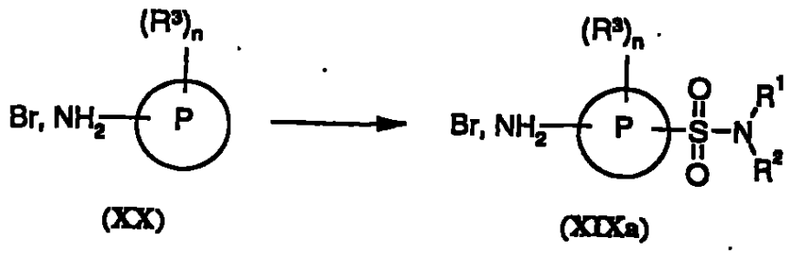
(XVIII) (XVII)

(xv) la halogenación de un compuesto de la fórmula XVIII, en donde R^{17} es bromo, NH_2 ó $CH_3(CO)NH$ y P, R^3 y n son como se definen anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula XVII, se puede realizar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula XVIII con reactivos de halogenación tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. La reacción se puede llevar a cabo pura o en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida o cloruro de metileno a una temperatura que oscila ente –20°C y +60°C,



(XIX)

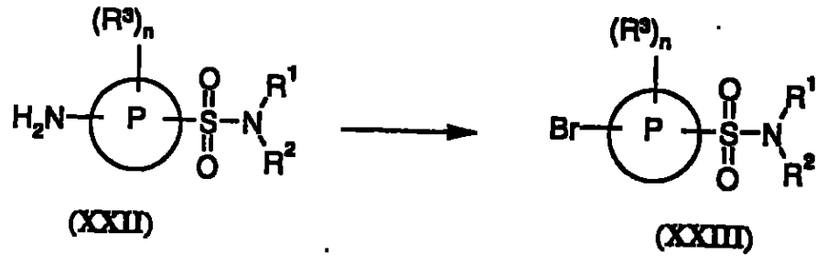
(xvi) la amidación de un compuesto de la fórmula XVII, en donde R^{17} es bromo, NH_2 ó $CH_3(CO)NH$, halo es flúor, cloro o bromo y P, R^3 y n son como se definen anteriormente, para producir un compuesto de la fórmula XIX, en donde R^{17} es bromo, NH_2 ó $CH_3(CO)NH$ y P, R^1, R^2, R^3 y n son como de definen anteriormente, se puede realizar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XVII con una amina adecuada HNR^1R^2. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida o cloruro de metileno a una temperatura que oscila entre 0°C y +50°C.



(xvii) la conversión de un compuesto de la fórmula XX, en donde P, R^3 y n son como se definen anteriormente para obtener un compuesto de la fórmula XIXa, en donde P, R^1, R^2, R^3 y n son como se definen anteriormente, se puede realizar por la reacción de un compuesto de la fórmula XX con un reactivo sulfonante tal como ácido clorosulfónico, seguido de la adición de una amina NHR^1R^2. La reacción se puede realizar pura o en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, cloruro de metileno y a una temperatura de reacción entre 25°C y reflujo.

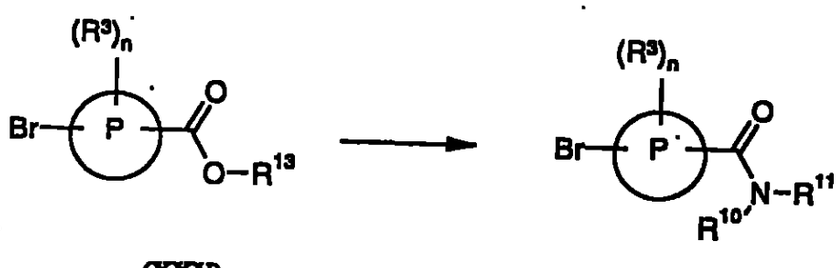


(xviii) la transformación de un compuesto de la fórmula XXI, en donde R^{17} es $CH_3(CO)NH$ y R^1, R^2, R^3, n y P son como se definen anteriormente, a un compuesto de la fórmula XXII, se puede realizar mediante la reacción con un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, a una temperatura que oscila entre +25°C y +110°C.



(XXII) (XXIII)

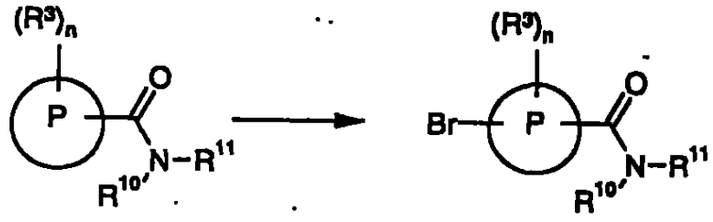
(xix) la conversión de un compuesto de la fórmula XXII para obtener un compuesto de la fórmula XXIII, en donde R^1, R^2, R^3, n y P son como se definen anteriormente, se puede realizar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula XXII con nitrito de sodio y ácido bromhídrico seguido de la adición de una fuente de bromuro tal como CuBr en un solvente adecuado tal como agua a una temperatura que oscila entre 0°C y +5°C.



(XXV) (XXIV)

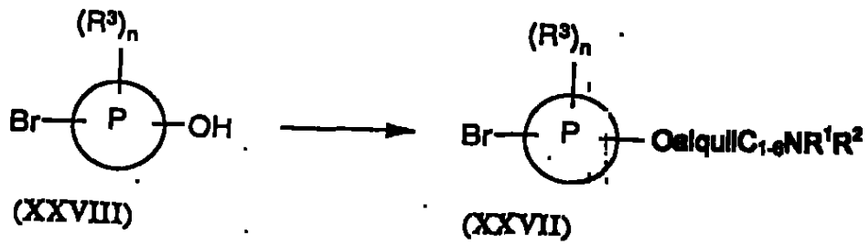
(xx) la formación de una amida del compuesto XXIV, en donde R^1, R^2, R^3, n y P son como se definen anteriormente, se puede realizar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula XXV, en donde R^{13} es alquiloC_{1-6}, con la amina apropiada $HNR^{10}R^{11}$. La reacción se puede llevar a cabo pura o con un solvente adecuado como N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno o acetato de etilo, a una temperatura que oscila desde –25°C hasta +150°C. Se puede ayudar la reacción mediate el uso de una base tal como carbonato de potasio, trietilamina o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o un ácido tal como trimetilaluminio o p-toluensulfónico.

(xxi) la amidación de un compuesto de la fórmula XXV, en donde R^{13} es hidrógeno y R^3, n y P son como se definen anteriormente para obtener un compuesto de la fórmula XXIV, se puede realizar mediante la activación de un compuesto de la fórmula XXV mediante el tratamiento del compuesto con reactivos de acoplamiento tales como clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 1,1'-carbonildiimidazol o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o al utilizar reactivos de haluro de acilo tales como cloruro cianúrico, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinofosfonio, seguido por el tratamiento con la amina apropiada $HNR^{10}R^{11}$. La reacción se puede realizar en un solvente adecuado como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o cloruro de metileno a una temperatura que oscila desde –25°C hasta +150°C, con o sin una base adecuada tal como alquilamina p. ej., trietilamina, etildiidopropilamina o N-metilmorfolina o carbonato de potasio o hidróxido de sodio.



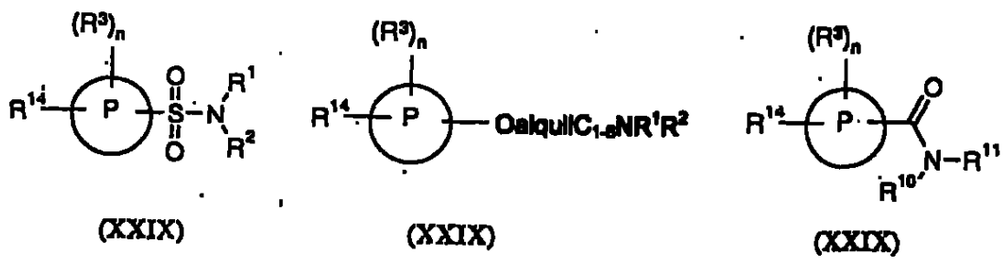
(XXVI) (XXIV)

(xxii) la bromination de un compuesto de la fórmula XXVI para obtener un compuesto de la fórmula XXIV, en donde R^1, R^2, R^3, n y P son como se definen anteriormente, se puede realizar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XXVI con bromo con o sin una base apropiada tal como acetato de sodio, en un solvente adecuado como ácido acético.



(xxiii) la conversión de un compuesto de la fórmula XXVIII, en donde R^3, n y P son como se definen anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula XXVII, en donde R^1, R^2, R^3, n, alquiloC$_{1-6}$ y P son como se definen anteriormente, se puede realizar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XXVIII con un alcohol adecuado, R^1R^2alquilC$_{1-6}$OH en presencia de trifenilfosfina y un azidodicarboxilato adecuado tal como azidodicarboxilato de dietilo. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como tetrahidrofurano o cloruro de metileno y a una temperatura de reacción entre 0°C a 60°C.

(xxiv) la conversión de los compuestos de la fórmula XXIII, XXIV y XXVII, para obtener los compuestos de la fórmula XXIX, en donde R^{14}, R^1, R^2, R^3, R^{10}, R^{11}, n, alquiloC$_{1-6}$ y P son como se definen anteriormente, se puede realizar mediante la reacción de borilación descrita en (xi)

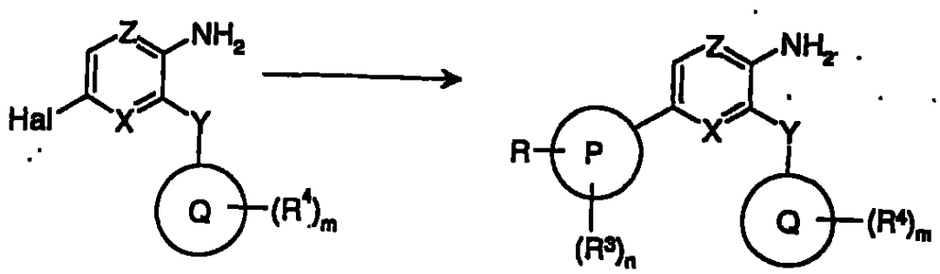


Métodos de preparación de los productos finales.

Otro objetivo de la invención son los procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en donde Y, X, Z, P, Q, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, A, m y n son, a menos que se especifique de otra manera, como se definen en la fórmula I, que comprende de:

A

el acoplamiento de deshalogenación, en donde R^3 y R^4 son sustituyentes que no son susceptibles a ciertos agentes en la reacción, de un compuesto de la fórmula XI con una especie de arilo adecuado, para proporcionar un compuesto de la fórmula I:



(XI) (I)

Por lo tanto, el acoplamiento de deshidrogenación de cuerdo con el proceso A puede ser llevado a cabo por el acople de un compuesto de la fórmula XI con:

a) un arilo halogenado apropiado como yoduro de arilo, bromuro de arilo o cloruro de arilo, en presencia de metales tales como cobre, níquel o cinc y complejos de níquel, óxido de cobre o acetato de paladio y bromuro de tetrabutilamonio y una base como carbonato de potasio o trietilamina. La reacción puede ocurrir a temperatura entre 20°C y 180°C en un solvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida, tolueno o 2-pentanol, o

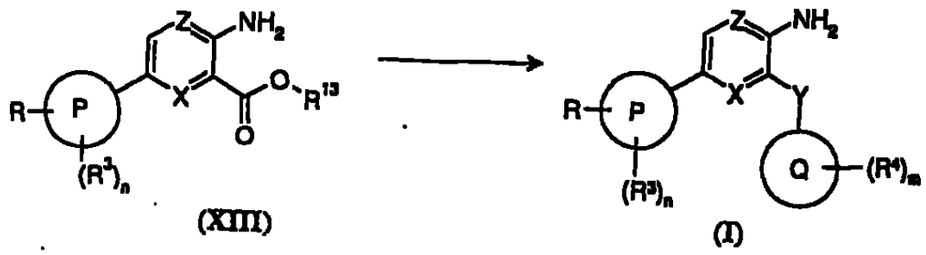
b) un ácido borónico de arilo o un éster borónico tal como compuestos de la fórmula XXIX. La reacción se puede realizar al utilizar un catalizador adecuado de paladio tal como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(Dppf)Cl_2$ ó $Pd(OAc)_2$ junto con un ligando adecuado como P(*terc*-butil)$_3$ o 2-(diciclohexilfosfonio)bifenilo o un catalizador de níquel como níquel sobre carbón o $Ni(dppe)Cl_2$ junto con Zn y trifenilfosfinatrimetasulfonato de sodio. Se puede usar en la reacción una base adecuada como una alquilamina, p. ej., trietilamina o carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio o fluoruro de cesio, la reacción se realiza a una temperatura que oscila entre +20°C y +160°C al utilizar un baño de aceite o un horno microondas, en un solvente o mezcla de solventes adecuados tales como tolueno, tetrahidrofurano, dimetoxietano/agua o N,N-dimetilformamida, o,

c) un arilestaño apropiado en presencia de un catalizador de paladio tal como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ó $Pd(dba)_3$ y si es necesario un agente ayudante tal como 4-terc-butilcatecol, cloruro de litio o carbonato de potasio. Los solventes adecuados pueden ser tolueno, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida. La reacción puede suceder en un rango de temperatura de +20°C y +120°C, o,

d) un arilo halogenado apropiado tal como yoduro de arilo o bromuro de arilo mediante el tratamiento con butillitio, en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano a una temperatura de reacción entre –78°C y –25°C y una base adecuada tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como $Pd(dppf)Cl_2$ ó $Pd(OAc)_2$ y a una temperatura de reacción entre 25°C y reflujo.

B

la amidación, en donde R^3 y R^4 son sustituyentes que no son susceptibles a ciertos agentes en la reacción, de un compuesto de la fórmula XIII con una amina apropiada:



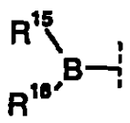
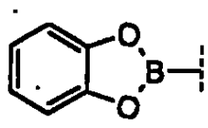
Por consiguiente, la amidación de acuerdo con el proceso B se puede realizar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula XIII, en donde R^{13} es alquiloC_1-C_6, con la amina apropiada tal como un compuesto de la fórmula X o 3-aminopiridina. La reacción se puede llevar a cabo pura o utilizando un sonvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno o acetato de etilo a una temperatura que oscila desde –25°C hasta +150°C. Se puede ayudar la reacción mediante el suo de una base tal como carbonato de potasio, trietilamina o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o un ácido como trimetilalumiio ó p-toluensulfónico, o,

la amidación de un compuesto de la fórmula XIII, en donde R^{13} es hidrógeno, se puede realizar mediante la activación de un compuesto de la fórmula XIII por la reacción del compuesto con reactivos de acoplamiento tales como clorhidrato de 1[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 1,1'-carbonildiimidazol ó hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o utilizar un reactivo de haluro de acilo tal como cloruro cianúrico, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o

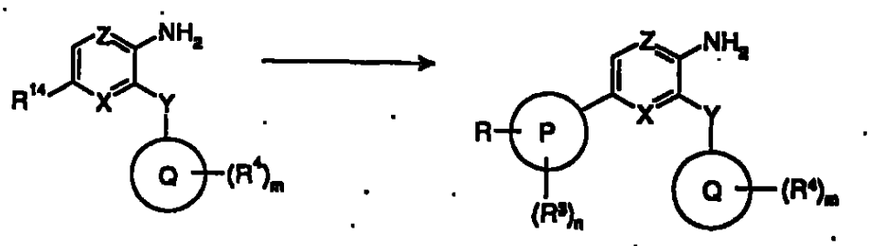
hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinofosfonio, seguido por el tratamiento con la amina apropiada tal como un compuesto de la fórmula X o 3-aminopiridina.

C

el acoplamiento de deshalogenación, en donde R^3 y R^4 son sustituyentes que no son susceptibles a ciertos agentes en la reacción, de un compuesto de la fórmula XV con una especia de arilo apropiada para proporcionar un compuesto de la fórmula I,

en donde R^{14} es  y 

R^{15} y R^{16} son alquiloC_{1-8} o alquiloC_{1-3} juntos se fusionan para formar un cicloalquiloC_2-C_3-oxígeno-boro de 5 o 6 miembros y las mitades alquilo, cicloalquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidas,



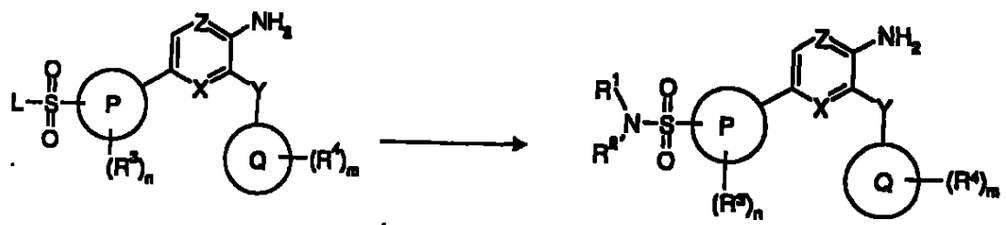
(XV) (I)

De este modo, el acoplamiento de deshalogenación de acuerdo con el proceso C se puede llevar a cabo mediante el uso de un catalizador de paladio adecuado como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$ ó $Pd(OAc)_2$ junto con un ligando adecuado tal como P(*terc*-butil)$_3$ ó 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo o un catalizador de níquel como níquel sobre carbón o $Ni(dppe)Cl_2$ junto con Zn y *trifenilfosfinatrimetasulfonato de sodio en presencia de un bromuro de arilo*, yoduro de arilo o cloruro de arilo adecuado. Se puede utilizar en la reacción

una base adecuada como una alquilamina, p. ej., trietilamina o carbonato de potasio, hidróxido de sodio o fluoruro de cesio, la reacción se realiza a temperatura que oscila entre +20°C y +120°C en un solvente adecuado tal como tolueno, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

D

La reacción de un compuesto de la fórmula XVI, en donde L es un grupo saliente con una amina apropiada, para proporcionar un compuesto de la fórmula Ia:

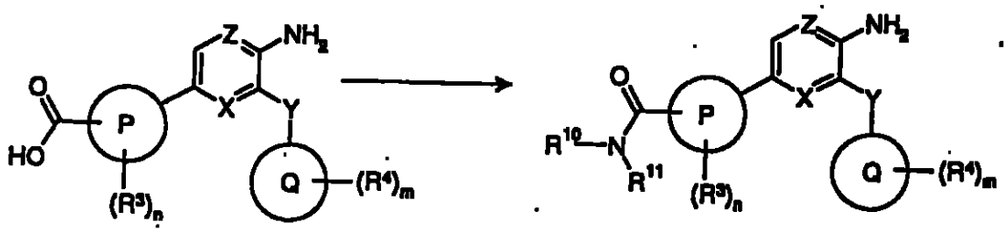


(XVI) (Ia)

Así, la reacción de acuerdo con el proceso D se puede realizar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula XVI con la amina apropiada HNR^1R^2, en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, metanol o agua, a temperaturas en un rango de 0°C y +180°C con o sin una base adecuada tal como una alquilamina como trietilamina, hidróxido de sodio o carbonato de potasio.

E

La amidación, en donde R^3 y R^4 son sustituyentes que no son susceptibles a ciertos agentes en la reacción, de un compuesto de la fórmula Ib, con la amina apropiada para dar un compuesto de la fórmula Ic:



(Ib) (Ic)

De esta manera, la amidación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con el proceso E, se puede llevar a cabo mediante la activación de la función ácido carboxílico en un compuesto de la fórmula Ib, en donde R es COOH, por el tratamiento del compuesto con reactivos de acoplamiento tales como clorhidrato de 1[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 1,3-diciloheхilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 1,1'-carbonildiimidazol ó hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio o al utilizar un reactivo de haluro de acilo tal como cloruro cianúrico, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinofosfonio, en un solvente adecuado como N,N-dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano seguido de tratamiento con la amina apropiada $HNR^{10}R^{11}$ y a una tempertura de reacción entre 25°C y 70°C.

La sal de clorhidrato del compuesto de la fórmula I se puede obtener a partir de un compuesto de la fórmula I por el tratamiento con ácido clorhídrico, a una temperatura que oscila entre 0°C y +25°C, en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano o mezcla de cloruro de metileno/metanol.

Ejemplos

A continuación, los ejemplos serán ilustrados por los siguientes ejemplos no limitantes.

Métodos Generales

Todos los materiales de partida son disponibles comercialmente o descritos de manera previa en la literatura. Los espectros de NMR ^{1}H y ^{13}C se registraron en un equipo Bruker 400 a 400MHz y 100Mhz respectivamente. Los espectros de masas se registraron utilizando termospray (Finnigan MAT SSQ 7000, solución amortiguadora: NH_4OAc 50nM en CH_3CN:H_2O; 3:7), impacto electrónico (Finnigan MAT SSQ 710) ó electroespray (LC-MS; LC: Waters 2790, columna XTerra MS C_8 2.5µm 2.1X30 mm, gradiente solución amortiguadora H_2O+0.1% de TFA:CH_3CN+0.04% de TFA, MS: micromasas ZMD) técnicas de ionización.

Ejemplo 1

3-amino-6-bromo-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

A 3-aminopiridina (10 g, 106 mmol) a 70°C se adicionó 3-amino-6-bromo-2-pirazincarboxilato de metilo (1.0 g, 4.3 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (645 µL, 4.3 mmol). La solución de reacción se agitó por 4 horas, se diluyó con 75 mL de agua y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de amonio, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó al vacío.

El producto crudo se purificó en una columna de sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/etanol (9:1), para proporcionar 750 mg (59% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHZ) δ 9.50 (br s, 1H), 8.82 (d, J= 3 Hz, 1H), 8.43 (dd, J= 5 y 1 Hz, 1H),

8.31 (s, 1H), 8.23 (ddd, J = 8, 3 y 2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J= 8, 5 Hz, 1H); MS (TSP) m/z 294 (M^++1)

Ejemplo 2

N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzensulfonamida

Se cargó un balón de tres bocas de fondo redondo equipado con un gotero y un condensador, con bispinacolatodiboro (508 mg, 20 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$:CH_2Cl_2; 1:1 (4.9 mg, 6 μmol) y acetato de potasio (59.9 mg, 0.6 mmol). El sistema se evacuó y se introdujo atmósfera de nitrógeno. Se adicionó N,N-dimetilformamida (5 mL) y la mezcla se agitó a 80°C. Se adicionó a la mezcla de reacción una solución de 4-bromo-(N,N-dimetil)bencensulfamida (52.8 mg, 0.2 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) mediante el gotero durante 30 minutos. Luego de 4 horas, el solvente se retiró al vacío y el residuo se particionó entre acetato de etilo y HCl (ac) 1M y las capas se separaron. Se adicionó a la fase orgánica 0.5 g de sílica gel y la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó sobre una columna de sílica gel y se utilizó como eluyente heptano/acetato de etilo (5:1), para proporcionar 31 mg (50% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHZ) δ 7.95 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 8 Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 1.34 (s, 12H).

Ejemplo 3

N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida

El compuesto se preparó como se describe para el Ejemplo 2 y se utilizó 3-bromo-N,N-dimetilbencensulfonamida: rendimiento del 66%; NMR^{1}H ($CDCl_3$,

195
A194

400 MHZ) δ 8.20 (br s, 1H), 8.01 (br d, J= 8 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.54 (t, J = 8 HZ, 1H), 2.72 (s, 6H), 1.13 (s, 12H).

Ejemplo 4

N,N-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida

El compuesto se preparó como se describe para el Ejemplo 2 y se utilizó 2-bromo-N,N-dimetilbencensulfonamida: rendimiento del 14%; MS (ES) m/z 312 (M^++1).

Ejemplo 5

2-amino-5-bromo-N-piridin-3-ilnicotinamida.

Se mezclaron ácido 2-amino-5-bromonicotínico (0.25 g, 1.15 mmol), 3-aminopiridina (0.22 g, 2.3 mmol), diisopropilcarbodiimida (0.27 mL: 0.22 g, 1.74 mmol), 1-hidroxibenczotriazol hidratado (0.31 g, 2.3 mmol) y N-metilmorfolina (0.38 mL: 0.35 g, 3.8 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. El solvente se evaporó al vacío y el sólido remanente se purificó sobre una columna de sílica gel y se utilizó un gradiente de tolueno 100% hasta acetato de etilo 100% como eluyente, para proporcionar 337 mg (52% de rendimiento)del compuesto del título como un sólido: NMR ^{1}H (DMSO-d6, 400 MHZ) δ 6.93 (dd, J =6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), NMR^{13}C (DMSO-d6, 400 MHz) δ 103.84, 110.60, 127.21, 133.38, 135.45, 136.96, 138.31, 140.61, 151.18, 156.85, 165.63; MS (MS) m/z 293 y 295 (M^++1).

176
180

Ejemplo 6

4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida

El compuesto se preparó como se describe para el ejemplo 2 y se utilizó 4-bromobencensulfonamida. Luego de 4 horas, se adicionó 0.75 g de sílica gel a la mezcla de reacción y se retiró el solvente al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de sílica gel y se utilizó como eluyente heptano/acetato de etilo, (5:1->3:1), para proporcionar el compuesto del título (64% de rendimiento) com un sólido amarillo: p.f. 240-242°C; NMR^{1}H (DMSO-d6, 400MHz) 7.83 (s, 4H), 7.43 (s, 2H), 1.31 (s, 12H), NMR^{13}C (DMSO-d6, 100 MHZ) 134.89, 124.95, 84.20, 24.70; EIMS (70 eV)m/z 283 (M^{+}).

Ejemplo 7

3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)etil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Se adicionó triisopropilborato (2.35 mL, 10.2 mmol) a una solución enfriada a –78°C de 4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]bencensulfonamida (0.626 g, 2.0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se trató con n-butillitio (6.4 mL, 10.2 mmol) gota a gota durante 35 minutos. La mezcla resultante se agitó a –78°C por 3.5 horas y a temperatura ambiente por otras 16 horas. Se adicionó 10 mL de agua, la mezcla de agitó por 30 minutos y se evaporó hasta sequedad. El residuo se pre-adsorbió sobre sílica gel y se purificó mediante una columna de cromatografía con sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol (4:6) hasta metanol para proporcionar 540 mg (88% de rendimiento) del compuesto del título como una espuma blanca: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.70 (d, J = 8Hz, 2H), 7.63 (d, J= 8Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7Hz, 2H), 2.16 (s, 6H); NMR^{13}C

177
184

(CD_3OD, 100 MHz) δ 137.7, 135.1, 126.2, 59.6, 45.7, 42.0; MS (TSP) m/z 273 (M^++1).

Ejemplo 8

Ácido 4-[[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]sulfonil]fenilborónico

El compuesto del título se preparó como se describe para el Ejemplo 7 y se utilizó 4-bromo-N-(3-morfolin-4-ilpropil)bencensulfonamida: rendimiento del 54%; NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.70 (d, J = 8Hz, 2H), 7.62 (d, J= 8Hz, 2H), 3.65 (t, J = 5Hz, 4H), 2.89 (t, J = 7Hz, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 1.62 (m, 2H); NMR^{13}C (CD_3OD, 100 MHz) δ 137.7, 135.0, 125.9, 67.8, 57.6, 54.8; 42.8, 27.1.

Ejemplo 9

Ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenilborónico

Se adicionó triisopropilborato (0.64 mL, 2.8 mmol) a una solución de 1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (0.602 g, 1.9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (7 mL) a –78°C bajo atmósfera de nitrógeno seguido de la adición gota a gota de n-butillitio (1.4 mL, 2.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a –78°C por 2 horas y a temperatura ambiente por otras 16 horas. Se adicionó 2.0 mL de agua, la mezcla de agitó por 30 minutos y se evaporó hasta sequedad. El residuo se pre-adsorbió sobre sílica gel y se purificó mediante una columna de cromatografía con sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol (9:1 hasta 1:9). El producto se recristalizó de agua para proporcionar 311 mg (58% de rendimiento) del compuesto del título como cristales blancos: p.f. 215-218°C; NMR^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.89 (br s, 1H), 8.47 (br s, 2H), 8.05 (d, J = 8Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8Hz, 2H), 3.77 (m, 2H);

3.40 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (m, 2H); NMR^{13}C (DMSO-d6, 100 MHz) δ 133.7, 133.3, 124.7, 49.8, 41.6, 41.4; MS (TSP) m/z 285 (M^++1).

Ejemplo 10

4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]bencensulfonamida

Se adicionó N,N-dimetiletilendiamina (0.55 mL, 5.0 mmol) a una solución agitada de cloruro de 4-bromobencensulfonilo (0.644 g, 2.5 mmol) en tetrahidrofurano (7.5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Se evaporó el solvente y la mezcla resultante se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco: rendimiento del 99%; NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.77 (d, J = 8Hz, 2H), 7.68 (d, J= 8Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6Hz, 2H), 2.12 (s, 6H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 140.6, 134.1, 130.5, 129.3, 58.7, 46.5; 41.8.

Ejemplo 11

4-bromo-N-(3-morfolin-4-ilpropil)bencensulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe para el Ejemplo 10 y se utilizó 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina: rendimiento del 87%; NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.73 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.19 (br s, 1H), 3.73 (t, J = 4Hz, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.45 (m, 6H), 1.68 (quint, J = 6Hz, 2H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 139.7, 132.7, 128.9, 127.7, 67.3, 58.7, 53.9; 44.4, 24.2.

Los siguientes Ejemplos 12-21 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 10:

179

Ejemplo 12

1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina

Material de partida: cloruro de 4-bromo-2,5-difluorobencensulfonilo y 1-metilpiperazina, rendimiento del 97%: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.60 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 3.27 (br s,4H), 2.53 (br s, 4H), 2.33 (s, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 158.4, 155.8, 155.7, 154.0, 153.9, 153.2, 126.1, 126.0, 125.9, 125.9, 122.8, 122.5, 118.4, 118.1, 115.5, 54.3, 45.9, 45.7.

Ejemplo 13

1-[(4-bromo-2-etilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina

Material de partida: cloruro de 4-bromo-2-etilbencensulfonilo y 1-metilpiperazina, rendimiento del 97%: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.74 (d, J= 9Hz, 1H), 7.53 (d, J= 2Hz, 1H), 7.45 (dd, J= 8, 2Hz, 1H), 3.20 (t, J= 5Hz, 4H), 2.98 (q, J= 8Hz, 2H), 2.47 (t, J= 5Hz, 4 H), 2.30 (s, 3H), 1.28 (t, J= 8Hz; 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 146.4, 134.3, 143.2, 132.0, 129.3, 128.1, 54.4, 46.0, 45.3, 26.2, 15.7.

Ejemplo 14

1-{[(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-4-metilpiperazina

Material de partida: cloruro de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencensulfonilo y 1-metilpiperazina, rendimiento del 96%: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.84 (d, J= 8Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.32 (s, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 146.5, 146.5, 133.0, 130.1, 129.6, 128.4, 124.2, 124.2 121.5, 118.5, 116.3, 54.5, 45.9, 45.7.

Ejemplo 15

1-[(4-bromo-2-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina

Material de partida: cloruro de 2-bromo-4-fluorobencensulfonilo y 1-metilpiperazina, rendimiento del 99%: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.69 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 160.1, 157.5, 132.3, 128.7, 128.6, 128.2, 124.4, 124.3, 121.5, 121.0, 54.3, 45.9, 45.7; MS (TPS) m/z 337 y 339 (M^++1).

Ejemplo 16

1-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina

Material de partida: cloruro de 2-bromo-4-metilbencensulfonilo y 1-metilpiperazina, rendimiento del 99%: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.74 (d, J= 8Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.47 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 140.2, 135.8, 134.8, 131.9, 129.5, 127.8, 54.4, 46.0, 45.2, 20.8; MS (TPS) m/z 333 y 335 (M^++1).

Ejemplo 17

1-[(2-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina

Material de partida: cloruro de 2-bromobencensulfonilo y 1-metilpiperazina, rendimiento del 97%: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.07 (dd, J= 8, 2Hz, 1H), 7.75 (d, J= 8Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 3.39 (br s, 4H), 2.55 (br s, 4), 2.35 (s, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 137.6, 136.1, 133.9, 132.4, 127.7, 120.7, 54.5, 45.9, 45.5; MS (TPS) m/z 319 y 321 (M^++1).

Ejemplo 18

1-[(3-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina

Material de partida: cloruro de 3-bromobencensulfonilo y 1-metilpiperazina, rendimiento del 86%: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.89 (m, 1H), 7.71 (m, 2H),

181
185

7.42 (m, 1H), 3.11 (br s, 4H), 2.57 (br s, 4H), 2.33 (s, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 137.4, 136.2, 130.8, 130.7, 126.5, 123.4, 54.0, 45.9, 45.7; MS (TPS) m/z 319 y 321 (M^++1).

Ejemplo 19

4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida

Material de partida: cloruro de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencensulfonilo y N,N-dimetiletilendiamina, rendimiento del 99%: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.91 (d, J= 9Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.17 (s, 6H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 146.4, 132.3, 131.0, 129.8, 128.1, 123.1, 123.1, 121.6, 119.0, 57.3, 44.9, 40.4.

Ejemplo 20

4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida

Material de partida: cloruro de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencensulfonilo y N,N-dimetil-N'-etiletilendiamina, rendimiento del 98%: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.90 (d, J= 9Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 3.40 (t, J= 7Hz, 2H), 3.33 (q, J= 7Hz, 2H), 2.52 (t, J= 7Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.09 (t, J= 7Hz, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 146.4, 132.3, 131.0, 129.8, 127.9, 123.5, 123.5, 121.6, 119.0, 58.1, 45.5, 44.9, 43.2, 14.2.

Ejemplo 21

N-(2-aminoetil)-4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida

Material de partida: cloruro de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencensulfonilo y etilendiamina, rendimiento del 89%: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.91 (m, 1H),

182

7.71 (m, 2H), 2.98 (t, J= 6Hz, 2H), 2.67 (t, J= 6Hz, 2H); NMR^{13}C (CD_3OD, 100 MHz) δ 147.6, 134.0, 133.3, 131.7, 128.8, 125.5, 123.1, 120.5, 46.6, 42.5.

Ejemplo 22

2-({[4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-(terc-butoxicarbonil)amino)etilcarbamato de terc-butilo

Se adicionó 4-dimetilaminopiridina (0.025 g, 0.20 mmol) y di-*terc*-butil carbonato (0.815 g, 3.73 mmol) a una solución agitada de N-(2-aminoetil)-4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida (0.644 g, 1.77 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y la mezcla resultante se agitó a reflujo por 45 minutos. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica gel y se utilizó heptano/acetato de etilo (3:1), para proporcionar 0.94 g (94% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.99 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.89 (br s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.31 (s, 9H).

Ejemplo 23

4-bromo-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)bencensulfonamida

Una solución de metil-(1-metilpirrolidin-3-il)amina (0.89 g, 7.8 mmol) en dioxano (5 mL) se adicionó gota a gota a una solución de cloruro de 4-bromobencensulfonilo (2.0 g, 7.8 mmol) en 5 mL de dioxano, bajo agitación vigorosa y enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se agitó 30 minutos y entonces se diluyó con 10 mL de acetato de etilo. El material precipitado se filtró, lavó con 10 mL de acetato de etilo y se secó al vacío. El sólido se disolvió en agua, se alcalinizó con hidróxido de sodio 2M (ac) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se secaron sobre Na_2SO_4 y

se evaporaron para producir 2.5 g (96% de rendimiento) de un aceite claro: MS (ES) m/z 333 y 335 (M^++1).

Los siguientes Ejemplos 24-38 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 23:

Ejemplo 24

4-bromo-N-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]bencensulfonamida

Material de partida: 2-(dimetilamino)-1-metiletilamina: MS (ES) m/z 321 y 323 (M^++1).

Ejemplo 25

4-bromo-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)bencensulfonamida

Material de partida: 3-pirrolidin-1-ilpropilamina: MS (ES) m/z 347 y 349 (M^++1).

Ejemplo 26

1-acetil-4-[(4-bromofenil)sulfonil]piperazina

Una solución de 1-N-acetilpiperazina (1 g, 7.8 mmol) y trietilamina (1 mL, 7.8 mmol) en 5 mL de dioxano, se adicionó gota agota, a una solución de cloruro de 4-bromobencensulfonilo (2.0 g, 7.8 mmol) en 5 mL de dioxano, bajo agitación vigorosa y enfriamiento en hielo. La mezcla se agitó 48 horas. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1.98 g (73% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite: MS (ES) m/z 347 y 349 (M^++1).

184
188

Ejemplo 27

4-bromo-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)bencensulfonamida

Material de partida: metil-(1-metilpiperidin-4-il)amina: MS (ES) m/z 347 y 349 (M^++1).

Ejemplo 28

4-bromo-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metiletilbencensulfonamida

Material de partida: N,N,N'-trimetilpropan-1,3-diamina: MS (ES) m/z 335 y 337 (M^++1).

Ejemplo 29

4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilbencensulfonamida

Material de partida: N'-etil-N,N-dimetiletan-1,2-diamina: MS (ES) m/z 335 y 337 (M^++1).

Ejemplo 30

4-bromo-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]bencensulfonamida

Material de partida: 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamina: MS (ES) m/z 376 y 378 (M^++1).

Ejemplo 31

1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-etilpiperazina

Material de partida: 1-etilpiperazina (se utilizó dietiléter en lugar de acetato de etilo): MS (ES) m/z 333 y 335 (M^++1).

Ejemplo 32

4-bromo-N-(2-pirrolidin-1-iletil)bencensulfonamida

Material de partida: 2-(pirrolidin-1-il)etilamina: MS (ES) m/z 333 y 335 (M^++1).

Ejemplo 33

1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-metil-1,4-diazepan

Material de partida: 1-metil-1,4-diazepan: MS (ES) m/z 333 y 335 (M^++1).

Ejemplo 34

4-bromo-N-[2-(dimetilamino)propil]bencensulfonamida

Material de partida: 2-dimetilaminopropanamina: MS (ES) m/z 321 y 323 (M^++1).

Ejemplo 35

4-bromo-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]bencensulfonamida

Material de partida: (1-etilpirrolidin-2-il)metilamina: MS (ES) m/z 347 y 349 (M^++1).

Ejemplo 36

4-bromo-N-[2-(dietilamino)etil]bencensulfonamida

Material de partida: N,N-dietilamino)-1,2-diamina: MS (ES) m/z 335 y 337 (M^++1).

Ejemplo 37

4-bromo-N-[2-piridin-2-iletil)bencensulfonamida

186
4490

Material de partida: 2-piridin-2-iletilamina. El producto crudo se purificó en una columna de sílica gel y se utilizó como eluyente metanol/cloruro de metileno (1:10): MS (ES) m/z 341 y 343 (M^++1).

Ejemplo 38

4-bromo-N-[3-(dimetilamino)propil]bencensulfonamida

Material de partida: N,N-metilpropan-1,3-diamina: MS (ES) m/z 321 y 323 (M^++1).

Ejemplo 39

1-[(4-bromofenil)sulfonil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

Una solución de dimetilpirrolidin-3-ilamina (0.89 g, 7.8 mmol) en 5 mL de dioxano, se adicionó gota gota, a una solución de coluro de 4-bromobencensulfonilo (2.0 g, 7.8 mmol) en 5 mL de dioxano, bajo agitación vigorosa y enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se agitó por 30 minutos y luego se diluyó con 10 mL de acetato de etilo. La mezcla se filtró y evaporó el filtrado para proporcionar 2.6 g de un aceite marrón: MS (ES) m/z 333 y 335 (M^++1).

Los siguientes Ejemplos 40-42 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 39:

Ejemplo 40

4-[(4-bromofenil)sulfonil]morfolina

Material de partida: morfolina: El compuesto del título se cristalizó del filtrado como largas agujas: MS (ES) m/z 306 y 308 (M^++1).

Ejemplo 41

4-bromo-N-isopropil-N-(2-metoxietil)bencensulfonamida

Material de partida: isopropil-(2-metoxietil)amina: MS (ES) m/z 336 y 338 (M^++1).

Ejemplo 42

4-bromo-N-(2-metoxi-1-metiletil)bencensulfonamida

Material de partida: 2-metoxi-1-metiletilamina: El producto crudo se purificó en una columna de sílica gel y se utilizó hexano/acetato de etilo (4:1): MS (ES) m/z 308 y 310 (M^++1).

Ejemplo 43

4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida

Una mezcla de ácido p-bromobenzóico (1g, 4.97 mmol) en cloruro de tionilo (10 mL) se colocó a reflujo por 10 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró el cloruro de tionilo al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y la solución se enfrió hasta 0°C. Se adicionó gota a gota 2-dimetilaminoetilamina (0.52 mL, 4.73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1M y se lavó con cloruro de metileno. La fase acuosa se alcalinizó con NaOH 1M (ac) y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y el solvente se retiró al vacío, para proporcionar 1.07 g (84% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco: p.f. 67-69°C; NMR^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.06 (d, J= 8Hz, 2H), 7.98 (d, J= 8Hz, 2H), 3.67 (t, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.49 (s, 2H); NMR^{13}C (DMSO-d6, 100 MHz) δ 165.2, 133.6, 131.3, 129.3, 124.9, 58.0, 45.2, 37.3; MS (EI) m/z 273 (M^++1).

Ejemplo 44

4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida

El compuesto del título se preparó como se describe para el Ejemplo 43 y se utilizó N^1,N^1,N^2-trimetiletan-1,2-diamina. La purificación se realizó en una columna de sílica gel y se utilizó como eluyente cloroformo/metanol (95:5) para proporcionar 0.98 g (72% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.48 (d, J= 8Hz, 2H), 7.23 (d, J= 9 Hz, 2H), 3.59 (br s, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.52 (br s, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 170.1, 135.3, 131.4, 128.6, 123.5, 57.2, 56.4, 49.3, 45.6; MS (EI) m/z 285 (M^++1).

Ejemplo 45

N-[2-fluoro-4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]fenil]fenil]acetamida

A una solución de fluoruro de 4-(acetilamino)-3-fluorobencensulfonilo (0.566 g, 2.4 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 mL), se adicionó N-metilpiperazina (0.25 mL, 2.3 mmol) y trietilamina (0.52 mL, 3.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 días y luego se calentó hasta 60°C por 2 días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se formó un precipitado, éste se filtró y se lavó con cloruro de metileno frío y se secó al vacío para proporcionar 0.724 g (95% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco: NMR^{1}H (CD_3CN, 400 MHz) δ 8.45 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 2.96 (t, J= 5Hz, 4H), 2.38 (t, J= 5Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); NMR^{13}C (CD_3CN, 100 MHz) δ 170.5, 153.9, 151.4, 132.4, 131.4, 131.4, 125.4, 122.5, 118.3, 115.8, 115.5, 54.8, 47.0, 45.9, 24.6; MS (ESP) m/z 316 (M^++1).

1993,89

Ejemplo 46

2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]anilina

Una suspensión de ácido 2-aminotoluen-5-sulfónico (10.1 g, 54 mmol) en cloruro de tionilo (80 mL) y N,N-dimetilformamida (0.5 mL) se colocó a reflujo por 28 horas para producir una solución oscura. El solvente se evaporó y el residuo resultante se suspendió en tetrahidrofurano/cloruro de metileno (100:50 mL). Se adicionó 1-metilpiperazina (25 mL, 225 mmol) cuidadosamente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol (9:1) para proporcionar 6.34 g (44% de rendimiento) del compuesto del título; NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.39 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.06 (br s, 4H), 2.58 (br s, 4H); 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 149.6, 130.6, 128.1, 123.3, 122.0, 114.2, 54.2, 45.9, 45.8, 17.7.

Ejemplo 47

1-[(4-bromo-3-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina

Una solución de nitrito de sodio (0.385 g, 5.58 mmol) en 2 mL de agua, se adicionó gota a gota a una solución agitda de 2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]anilina (1.2 g, 4.45 mmol) en 17 mL de HBr concentrado acuoso y 10 mL de agua a 5°C. La mezcla resultante se agitó a 5°C por 30 minutos y se adicionó una solución de CuBr (0.332 g, 2.31 mmol) en 12 mL de HBr acuoso concentrado. La mezcla resultante se agitó a 5°C por 20 minutos y a 70°C por 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se adicionó cuidadosamente hielo para producir un precipitado naranja. Los cristales se recolectaron, se lavaron con agua y se purificaron mediante

194 20

cromatografía en columna con sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol (9:1) para producir 0.62 g (42% de rendimiento) del compuesto del título como cristales blancos; NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.68 (d, J= 8Hz, 1H), 7.58 (d, J= 2Hz, 1H), 7.40 (dd, J= 8, 2Hz 1H), 3.10 (br s, 4H), 2.61 (br s, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 139.8, 134.6, 134.0, 130.8, 129.7, 126.6, 53.8, 45.5, 45.4, 23.3; MS (TSP) m/z 333 y 335 (M^++1).

Ejemplo 48

2-fluoro-4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfanil]bencenamina

Se calentó a 110°C por 30 minutos N-[2-fluoro-4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]fenil]acetamida (0.724 g, 2.3 mmol) en 30 mL de HCl al 18% en agua. La solución se enfrió hasta 0°C y se adicionó gota a gota NaOH acuoso concentrado al 46%, hasta que la solución alcanzara un pH de 5 y se formara el precipitado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, luego el precipitado se filtró y lavó con agua fría para proporcionar 0.484 g (75% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco opaco: NMR^{1}H (CD_3CN, 400 MHz) δ 7.31 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 4.91 (br s, 2H), 3.01 (br s, 4H), 2.56 (br s, 2H), 2.29 (s, 3H); NMR^{13}C (CD_3CN, 100 MHz) δ 150.5, 148., 140.6, 140.5, 125.1, 125.0, 121.9, 121.9, 117.0, 115.1, 115.0, 114.7, 114.5, 53.1, 45.0, 43.9; MS (ESP) m/z 272 y 274 (M^++1).

Ejemplo 49

1-[(4-bromo-3-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina

A una solución de 2-fluoro-4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]bencenamina (0.430 g 1.57 mmol) en 5 mL de HBr al 46% en agua, se adicionó gota a gota a 0-5°C nitrito de sodio (0.13 g, 1.89 mmol) en 2 mL de agua. Luego de 30 minutos de

agitación a 0-5°C, se adicionó gota a gota CuBr (75 mg, 0.52 mmol) en 1 mL de HBr al 46% en agua y la mezcla resultante se agitó a 70°C por 1 hora. Se adicionó agua fría e hielo, la solución se alcalinizó con $NaCO_3$ acuoso saturado y se formó un precipitado. La mezcla acuosa se particionó entre agua y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno tres veces, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol (95:5) para proporcionar 0.256 g (48% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido de color beige: NMR^{1}H (CD_3CN, 400 MHz) δ 7.86 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 2.99 (t, J= 5Hz, 4H), 2.38 (t, J= 5Hz, 4H), 2.18 (s, 3H); NMR^{13}C (CD_3CN, 100 MHz) δ 159.8, 157.3, 136.9, 136.9, 134.4, 124.4, 124.4, 117.0, 115.6, 115.4, 114.1, 113.9,53.4, 45.7, 44.5; MS (ESP) m/z 339 (M^++1).

Ejemplo 50

4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-2-(trifluorometil)anilina

Se adicionó ácido clorosulfónico (6.5 mL, 96 mmol) a 2-(trifluorometil)anilina (5.0 mL, 40 mmol) bajo agitación para producir un sólido que se disolvió lentamente en calentamiento. La mezcla se calentó a 60°C por 2 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se virtió sobre hielo para proporcionar un sólido blanco. El sólido se filtró, se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL) y se adicionó 1-metilpiperazina (4.5 mL, 41 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos y el solvente se evaporó para producir el producto crudo. La purificación se realzó mediante cromatografía en columna con sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol (9:1) para proporcionar 0.414 g (3% de rendimiento) del compuesto del título como

cristales blancos: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.79 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 6.78 (d, J= 9Hz, 1H), 4.68 (br s, 2H), 3.04 (br s, 3H), 2.52 (br s 4H), 2.30 (s, 3H).

Ejemplo 51

1-{[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-4-metilpiperazina

El compuesto del título se preparó como se describe para el ejemplo 47 y se utilizó 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-2-(trifluorometil)anilina: rendimiento del 32%; NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.02 (d, J= 2 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J= 8, 2 Hz 1H), 3.13 (br s, 4H), 2.57 (br s, 4H), 2.34 (s, 3H);.NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 136.1, 135.6, 131.6, 126.9, 123.4, 120.7, 53.7, 45.2, 45.1; MS (ES) m/z 387 y 389 (M^++1).

Ejemplo 52

1-[(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina

Se enfrió a 0°C 2-bromo-4-fluoro-1-metilbenceno (1.5 g, 7.9 mmol) y se adicionó lentamente ácido clorosulfónico (1.85 g, 15.9 mmol). La mezcla de reacción luego de 10 minutos se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación por 30 minutos. La mezcla de reacción fue entonces calentada hasta 80°C y se agitó por 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se adicionó lentamente a una mezcla de hielo/agua. El precipitado se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno/tetrahidrofurano (10:1, 60 mL) y se lavó con solución de carbonato hidrógeno de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La filtación y remoción del solvente al vacío proporcionó 1.3 g del sulfocloruro crudo que se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se adicionó 2 mL de metilpiperazina y se continuó agitando por 30

minutos a temperatura ambiente. Se adicionó una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (20 mL) y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción del solvente al vacío produjo un residuo que se purificó por cromatografía con sílica gel y se utilizó como gradiente de elusión acetato de etilo hasta acetato de etilo/metanol (1:1), para proporcionar 1.09 g (39% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 7.86 (d, J= 10Hz, 1H), 7.72 (d, J= 8 Hz, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (m, 4H), 2.14 (s, 3H); MS (ES) m/z 352 (M^++1).

Ejemplo 53

1-[(4-bromo-2,5-dimetilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina

El compuesto del título se preparó como se describe para el Ejemplo 52 y se utilizó 2-bromo-1,4-dimetilbenceno, rendimiento del 32%: NMR^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 7.71 (s, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (m, 4H), 2.14 (s, 3H).

Ejemplo 54

1-[(4-bromofenil)sulfonil]piperadina

Se adicionó piperidina (3.0 g, 35.2 mmol) a una solución de cloruro de 4-bromo-bencensulfonilo (4.5 g, 17.6 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó por 2 horas, se adicionó 5 mL de NaOH 1M (ac) y se continuó con la agitación por 10 minutos. La fase orgánica se separó y diluyó con cloruro de metileno (40 mL), se lavó con 10 mL de HCl 1M (ac) y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó para proporcionar 5.1 g (96% de rendimiento) del compuesto del título como un

198, 2d

sólido blanco: NMR^{13}C (solvente, 100 MHz) δ 135.33, 132.16, 129.05, 127.48, 46.82, 25.04, 23.34; MS (ES) m/z 304 y 306 (M^++1).

Los siguientes Ejemplos 55-57 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 54:

Ejemplo 55

1-[(4-bromofenil)sulfonil]pirrolidina

Materiales de partida: pirrolidina y cloruro de 4-bromobencensulfonilo, rendimiento del 98%: NMR^{13}C (solvente, 100 MHz) δ 135.93, 132.17, 128.84, 127.39, 47.84, 25.13; MS (ES) m/z 290 y 292 (M^++1).

Ejemplo 56

1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]piperidina

Materiales de partida: piperidina y cloruro de 4-bromo-2,5-difluorobencensulfonilo, rendimiento del 96% como un sólido blanco; MS (ES) m/z 340 y 342 (M^++1).

Ejemplo 57

1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]pirrolidina

Materiales de partida: pirrolidina y cloruro de 4-bromo-2,5-difluorobencensulfonilo, rendimiento del 97%: MS (ES) m/z 326 y 328 (M^++1).

Ejemplo 58

4-[(4-bromofenil)sulfonil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se adicionaron 4-dimetilaminopiridina (16 mg, 0.13 mmol) y di-*terc*-butil dicarbonato (0.317g 1.45 mmol) a una solución de 1-[(4-bromofenil)sulfonil]piperazina (0.40 g, 1.31 mmol) en 12 mL de tetrahidrofurano y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó como eluyente heptano/acetato de etilo (2:1) para producir 0.506 g (95% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.70 (m, 2H), 7.61 8m, 2H), 3.52 (t, J = 5Hz, 4H), 2.98 (t, J = 5Hz, 4H), 1.42 (s, 9H); NMR^{13}C ($CDCl_3$ 100MHz) δ 154.3, 134.7, 132.7, 129.4, 128.4, 80.7, 46.0, 28.5.

Ejemplo 59

1-(4-bromobenzoil)-4-metilpiperazina

Se disolvió a reflujo ácido 4-bromobenzóico (3.0 g, 14.9 mmol) con cloruro de tionilo (35 mL) y la solución se calentó bajo reflujo por 1 hora y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se evaporó y se co-evaporó con tolueno (3x40 mL) y el sólido resultante se secó al vacío. El sólido se disolvió en cloruro de metileno (18 mL), se enfrió en un baño de hielo y se adicionó gota a gota 1-metilpiperazina (1.5 mL, 13.6 mmol) para producir un sólido. Se adicionó cloruro de metileno/K_2CO_3 (saturado, ac) y la fase acuosa de extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se evaporó para producir 3.86 g (91%) del compuesto del título: NMR ^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 7.64 (d, J= 8Hz, 2H), 7.34 (d, J= 8Hz, 2H); 3.59 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.21 (s, 3H); MS (ES) 283 y 285 (M^++1).

200
196

Ejemplo 60

3-(4-bromofenoxi)-1-metilpirrolidina

Se disolvió en 8 mL de tetrahidrofurano anhidro, una mezcla de p-bromofenol (0.5 g, 2.89 mmol), 1-metil-3-pirrolidionol (0.38 ml, 3.47 mmol) y trifenilfosfina (0.91 g, 3.47 mmol) y se enfrió hasta 0°C. Se adicionó gota a gota azodicarboxilato de dietilo (0.55 ml, 3.47 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se evaporó. El producto de purificó mediante cromatografía de columna con sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol (98:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro que cristalizó al dejarlo en reposo, rendimiento del 77%: NMR ^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 7.36 (d, J= 9Hz, 2H), 6.80 (d, J= 9Hz, 2H); 4.83 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.73 (m, 1H); NMR^{13}C (DMSO-D6, 100 MHz) δ 165.6, 132.1, 117.3, 111.7, 76.9, 61.6, 64.5, 41.6, 32.2; MS (ESP) 258 (M^++1).

Ejemplo 61

4-[2-(4-bromofenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se adicionó gota a gota azodicarboxilato de dietilo (1.72 mL, 10.9 mmol) a una solución enfriada a 0°C de 4-(hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.10 g, 9.1 mmol; descrito en: Xue, C. B. *Bioog. Med. Chem.* **1997**, 5, 693.), 4-bromofenol (1.58 g, 9.1 mmol) y trifenilfosfina (3.10 g, 11.9 mmol) en tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 23 horas y se evaporó el solvente. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna con sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de

metileno/metanol/trietilamina (95:5:0.1) para proporcionar 0.5 g (14% de rendimiento) del compuesto del título: NMR ^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 7.43 (m, 2H), 6.92 (m, 2H); 4.06 (t, J= 6Hz, 2H), 3.30 (t, J= 5 Hz, 4H), 2.69 (t, J= 6Hz, 2H), 2.42 (t, J= 5 Hz, 4H), 1.39 (s, 9H).

Los siguientes Ejemplos 62-65 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 61:

Ejemplo 62

4-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Material de partida: 4-bromo-2,5-difluorofenol, rendimiento del 62%: NMR ^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 7.67 (dd, J= 11, 7Hz, 1H), 7.38 (dd, J= 10, 8Hz, 1H); 4.18 (t, J= 6Hz, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.73 (t, J= 6Hz, 2H), 2.43 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); MS (ES) 421 y 423 (M^++1).

Ejemplo 63

4-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]morfolina

Material de partida: 4-bromo-2,5-difluorofenol y 4-(2-hidroxietil)morfolina, rendimiento del 55%: NMR^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 7.68 (dd, J= 11, 7Hz, 1H), 7.39 (dd, J= 10, 8Hz, 1H); 4.18 (t, J= 6Hz, 2H), 3.56 (t, J= 5Hz, 2H), 2.70 (t, J= 6Hz, 2H), 2.46 (t, J= 5Hz, 4H), 1.18 (m, 2H).

Ejemplo 64

1-[2-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina

Material de partida: 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (descrito en Ide, W. S., y otros, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1122) y 4-bromo-3,5-dimetilfenol,

rendimiento del 64%: NMR ^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 6.80 (s, 2H), 4.02 (t, J= 6 Hz, 2H), 2.65 (t, J= 6Hz, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.31 (m, 10H), 2.14 (m, 3H).

Ejemplo 65

1-[2-(4-bromo-3-metilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina

Material de partida: 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol, (descrito en: Ide, W. S., y otros, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1122) y 4-bromo-3-metilfenol, rendimiento del 83%: NMR ^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 7.42 (d, J= 9Hz, 1H), 6.97 (d, J= 3Hz, 1H); 6.72 (dd, J= 9, 3Hz, 1H), 4.03 (t, J= 6Hz, 2H), 2.65 (t, J= 6Hz, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.29 (m, 7H), 2.14 (s, 3H); MS (ES) 313 y 315 (M^++1).

Ejemplo 66

1-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]pirrolidina

Se agitó una solución de 4-bromo-2,5-difluorofenol (0.36 g, 1.7 mmol), clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (0.38 g, 2.2 mmol) y carbonato de potasio (0.86 g, 6.2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a 80°C por 16 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó agua y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y se co-evaporaron con tolueno (4X30 mL) y el sólido resultante se secó bajo presión para proporcionar 0.51 g (97% de rendimiento) del compuesto del título: NMR ^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 7.68 (dd, J= 11, 7Hz, 1H), 7.37 (dd, J= 10, 8Hz, 1H); 4.15 (t, J= 6Hz, 2H), 2.79 (t, J= 6Hz, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.67 (m, 4H).

Ejemplo 67

5-bromo-N,N-dimetiltiofen-2-sulfonamida

203
Laa

Se disolvió cloruro de 5-bromotiofen-2-sulfonilo (1 g, 3.8 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y la solución se enfrió hasta 0°C. Se adicionó dimetilamina (8 mL, 2M en etanol, 16 mmol) y la agitación se continuó por 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se adicionaron 20 mL de agua y 40 mL de acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y remoción del solvente al vacío, proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó un gradiente de heptano/acetato de etilo (100:0->0:100) para proporcionar 1 g (97% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.31 (d, J= 4Hz, 1H), 7.15 (d, J= 4Hz, 1H), 2.77 (s, 6H); MS (ES) m/z 270 y 272 (M^++1).

Ejemplo 68

4-(5-bromo-2-fluoro)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvieron 1-(2-fluoro)piperazina (2 g, 11.1 mmol) y acetato de sodio (1.8 g, 22 mmol) en ácido acético (40 mL, 0.7 mmol). Se adicionó gota a gota Bromo y la solución se agitó por 12 horas. La solución se virtió sobre hielo (300 mL) y la solución acuosa se neutralizó con carbonato de sodio sólido. La solución acuosa se extrajo con cloroformo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y remoción del solvente al vacío proporcionó un residuo, que se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL). Se adicionó di-*terc*-butildicarbonato (2.6 g, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. Se retiró el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica gel y se utilizó como eluyente un gradiente de acetato de etilo/heptano (1:100->0:100), para

proporcionar 263 mg (7% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco: NMR^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 6.82 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 3.61 (m, 4H) 3.34 (m, 4H), 1.31 (s, 9H); MS (ES) m/z 359 y 361 (M^++1).

Los siguientes Ejemplos 69-71 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 7:

Ejemplo 69

Ácido 3-etil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenilborónico

Material de partida: 1-[(4-bromo-2-etilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina, rendimiento del 55%: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.78 (d, J= 8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, J= 8HZ, 1H), 3.22 (m, 4H), 3.01 (q, J= 8H, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.27 (t, J= 8Hz, 3H); NMR^{13}C (CD_3OD, 100 MHz) δ 144.3, 138.1, 136.1, 132.3, 130.1, 55.2, 45.8, 45.6, 27.6, 16.9.

Ejemplo 70

Ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenilborónico

Material de partida: 1-[[4-bromo-2-(fluorometoxi)fenil]sulfonil]-4-metilpiperazina, rendimiento del 61%: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.73 (d, J= 8Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 3.19 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); NMR^{13}C (CD_3OD, 100 MHz) δ 146.6, 132.7, 130.7, 126.7, 126.3, 125.8, 123.3, 120.7, 55.4, 46.7, 46.0; MS (TPS) m/z 369 (M^++1).

2005

Ejemplo 71

Ácido 4-{[4-(terc-butoxicarbonil)piperazinil-1-il]sulfonil}fenilborónico

Material de partida: 4-[(4-bromofenil)sulfonil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo, rendimiento del 94%: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.93 (m, 2H), 7.74 (m, 2H9, 3.49 (br s, 4H), 2.95 (br s, 4H), 1.40 (s, 9H); NMR^{13}C (CD_3OD, 400 MHz) δ 156.1, 135.6, 81.9, 47.3, 47.3, 28.6.

Ejemplo 72

Ácido 2,5-difluoro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenilborónico

Se adiciono gota a gota n-butillitio (13 mL, 22.1 mmol) durante 30 minutos a una solución enfriada a –78°C de 1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]piperidina (2.5 g, 7.35 mmol) y triisopropilborato (4.5 g, 22.1 mmol) en tetraidrofurano anhidro (15 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 12 horas mientras que se dejó que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. Se adicionó 15 mL de HCl 2M (ac) y la agitación se continúo por 30 minutos. Se adicionó cloruro de metilo adicional (100 mL) y la fase orgánica se lavó con 20 mL de HCl 2M (ac). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía de fase reversa (C-18) y se utilizó un gradiente de agua/acetonitrilo para proporcionar 1.2 g (53% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.41 (dd, J= 10, 5Hz, 1H), 7.37 (dd, J= 4, 4Hz, 1H), 3.12 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 1.47 (m, 2H); MS (ES) m/z 306 (M^++1).

206 29

Los siguientes Ejemplos 73-76 se sintetizaron como se describe para el Ejmplo 72:

Ejemplo 73

Ácido 2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico

Material de partida: 1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]pirrolidina. Rendimiento del 48%: NMR^{1}H ($CD_3OD/CDCl_3$, (1:1), 400 MHz) δ 6.68 (d, J= 8Hz, 1H), 6.23 (dd, J= 2, 2Hz, 1H), 2.50 (m, 4H), 1.31 (m, 4H); MS (ES) m/z 292 (M^++1).

Ejemplo 74

Ácido 4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico

Material de partida: 1-[(4-bromofenil)sulfonil]pirrolidina. La purificación se realizó mediante una columna de sílica gel y se utilizó un gradiente de cloruro de metileno hasta cloruro de metileno/etanol (1:1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, rendimiento del 70%: NMR^{13}C ($CDCl_3/CD_3OD$, (1:1), 100 MHz) δ 136.79, 133.50, 125.48, 47.19, 24.30; MS (ES) m/z 256 (M^++1).

Ejemplo 75

Ácido 4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenilborónico

Material de partida: 1-[(4-bromofenil)sulfonil]piperidina, rendimiento del 78% como un sólido blanco: NMR^{13}C ($CDCl_3/CD_3OD$, (1:1), 100 MHz) δ 136.35, 133.56, 125.84, 46.39, 24.87, 24.52, 22.76; MS (ES) m/z 270 (M^++1).

2073
29

Ejemplo 76

Ácido 4-(dimetilamino)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-bromo-N,N-dimetilbencensulfonamida. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna con sílica gel y se utilizó como eluyente un gradiente de cloruro de metileno hasta cloruro de metileno/metanol (2:1) para proporcionar el compuesto del título, rendimiento del 60%: MS (ES) m/z 230 (M^++1).

Ejemplo 77

Ácido 4-((metil-(1-metilpirrolidin-3-il)aminosulfonil)fenilborónico

A una solución de 4-bromo-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)bencensulfonamida (333 mg, 1 mmol) y triisopropilborato (1146 µl, 5 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL), se adicionó lentamente 2 mL de una solución en hexano de n-butillitio 2.5M a –78°C. La mezcla se agitó a –78°C por 16 horas y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Se adicionó 2 mL de agua y la mezcla se agitó por otros 30 minutos. Se formó un sistema de dos fases, donde la fase ligera se desechó. Se adicionó 1 g de celita a la fase acuosa y se retiró el solvente por evaporación. Se realizó cromatografía en sílica gel y se utilizó un gradiente de cloruro de metilo (100%) hasta metanol (100%) seguido de metanol (100%) hasta metanol/agua (1:1), para producir 300 mg del compuesto del título, luego de retirar los solventes: MS (ES) m/z 299 (M^++1).

Los siguientes Ejemplos 78-80 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 77:

Ejemplo 78

Ácido 4-((4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 1-acetil-4-[(4-bromofenil)sulfonil]piperazina; MS (ES) m/z 313 (M^++1).

Ejemplo 79

Ácido 4-(((2-dimetilamino)(etil)amino)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilbencensulfonamida; MS (ES) m/z 301 (M^++1).

Ejemplo 80

Ácido 4-((3-dimetilamino)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 1-[(4-bromofenil)sulfonil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina: MS (ES) m/z 299 (M^++1).

Ejemplo 81

Ácido 4-(((2-dimetilamino)-1-metiletil)amino)sulfonil)fenilborónico

A una solución de 4-bromo-N-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]bencensulfonamida (286 mg, 1 mmol) e isopropilborato (1146 µL, 5 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL), se adicionó lentamente 2 mL de una solución de n-butillitio en hexano 2.5 M a –78ºC por 16 horas y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Se adicionó 2 mL de agua y la mezcla se agitó por otros 30 minutos. Se formó un sistema de dos fases, donde la fase ligera se desechó. Se adicionó 1 g de celita a la fase acuosa y se retiró el solvente por evaporación. La celita se empacó en la parte superior de un recipiente con 5 g de sílica C-18 y se eluyó con 40 mL de agua, seguido de evaporación al vacío: MS (ES) m/z 287 (M^++1).

Los siguientes Ejemplos 82- 96 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 81:

Ejemplo 82

Ácido 4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-bromo-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)bencensulfonamida: MS (ES) m/z 313 (M^++1).

Ejemplo 83

Ácido 4-((metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-bromo-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)bencensulfonamida: MS (ES) m/z 313 (M^++1).

Ejemplo 84

Ácido 4-(((dimetilamino)propil)(metil)amino)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-bromo-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilbencensulfonamida: MS (ES) m/z 301 (M^++1).

Ejemplo 85

Ácido 4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-[(4-bromofenil)sulfonil]morfolina: MS (ES) m/z 342 (M^++1).

Ejemplo 86

Ácido 4-(((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-bromo-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]bencensulfonamida: MS (ES) m/z 342 (M^++1).

Ejemplo 87

Ácido 4-((4-etilpiperazin-1-il)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-etilpiperazina: MS (ES) m/z 299 (M^++1).

Ejemplo 88

Ácido 4-((2-pirrolidin-1-iletil)amino)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-bromo-N-(2-pirrolidin-1-iletil)bencensulfonamida: MS (ES) m/z 299 (M^++1).

Ejemplo 89

Ácido 4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-metil-1,4-diazepan: MS (ES) m/z 299 (M^++1).

Ejemplo 90

Ácido 4-(((2-dimetilamino)propil)amino)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-bromo-N-[2-(dimetilamino)propil]bencensulfonamida: MS (ES) m/z 287 (M^++1).

Ejemplo 91

Ácido 4-((isopropil-(2-metoxietil)amino)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-bromo-N-isopropil-N-(2-metoxietil)bencensulfonamida: MS (ES) m/z 302 (M^++1).

Ejemplo 92

Ácido 4-((((1-etilpirrolidin-2-il)amino)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-bromo-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]bencensulfonamida: MS (ES) m/z 313 (M^++1).

Ejemplo 93

Ácido 4-(((2-dietilamino)etil)amino)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-bromo-N-[2-(dietilamino)etil]bencensulfonamida: MS (ES) m/z 301 (M^++1).

Ejemplo 94

Ácido 4-(((2-piridin-2-iletil)amino)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-bromo-N-(2-piridin-2-iletil)bencensulfonamida: MS (ES) m/z 307 (M^++1).

Ejemplo 95

Ácido 4-(((2-metoxi-1-metiletil)amino)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-bromo-N-(2-metoxi-1-metiletil)bencensulfonamida: MS (ES) m/z 274 (M^++1).

Ejemplo 96

Ácido 4-(((3-dimetilamino)propil)amino)sulfonil)fenilborónico

Material de partida: 4-bromo-N-[3-(dimetilamino)propil]bencensulfonamida: MS (ES) m/z 287 (M^++1).

Ejemplo 97

4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

Se mezclaron 4-formilpiridin-3-ilcarbmato de *terc*-butilo (0.10 g, 0.45 mmol) y clorhidrato de dimetilamonio, en 2 mL de cloruro de metileno y se agitó por 30 minutos. Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (0.19 g, 0.90 mmol) y la mezcla de agitó por 1 hora. La mezcla del producto crudo se pre-adsorbió sobre sílica, se purificó mediante cromatografía son sílica gel y se utilizó como eluyente un gradiente heptano hasta heptano/acetato de etilo (1:1) para proporcionar 53 mg (47% de rendimiento) del compuesto como un aceite: MS m/z 252 (M^++1).

Ejemplo 98

4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-amina

Se adicionó ácido trifluoroacético al 50% en cloruro de metileno (10 mL) a 4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0.20 g, 0.796 mmol). La reacción se agitó por 2 horas. El solvente se evaporó y el producto crudo se disolvió en 5 mL en agua y se liofilizó para proporcionar 0.115 g (95% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite marrón: NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5Hz, 1H) 6.93 (d, J = 5Hz, 1H), 3.33 (s, 2H); 2.12 (s, 6H); MS (ES) m/z 152 (M^++1).

213
99

Ejemplo 99

4-[(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-amina

Se disolvió 4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (1 g, 3.6 mmol) en 20 mL de cloruro de metileno y se adicionó ácido trifluoroacético (3 mL, 39 mmol) y la agitación se continuó por 30 minutos. El solvente se retiró al vacío y se adicionó 5 mL de acetato de etilo y se retiró al vacío, este procedimiento se repitió 3 veces. El residuo se disolvió en metanol (50 mL) y se adicionó DOWEX-OH hasta que la solución metanólica se tornó básica. La filtración y remoción del solvente al vacío, proporcionó 0.57 g (90% rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, J = 5Hz, 1H) 7.05 (d, J = 5Hz, 1H), 3.61 (s, 2H); 2.49 (m, 4H), 1.79 (m, 4H); MS (ES) m/z 178 (M^++1).

Los siguientes comupuestos 100-101 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 99:

Ejemplo 100

4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-amina

Material de partida: 4-(2-pirrolidin-1-iletil)piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo, rendimiento del 80%: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, J = 5Hz, 1H) 7.04 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.75 (m, 4H), 2.66 (m, 4H), 1.86 (m, 4H); MS (ES) m/z 192 (M^++1).

Ejemplo 101

4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-amina

Material de partida: 4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo, rendimiento del 80%: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J = 6Hz, 1H) 7.02 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.59-2.49 (m, 8H), 1.87-1.79 (m, 6H); MS (ES) m/z 206 (M^++1).

Ejemplo 102

4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

4-formilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (1.03 g, 4.64 mmol); descrito en: Venuti, M.C. y otros. *J. Med. Chem.* **1988,** 31, 2136-2145) se disolvió en 1,2-dicloroetano (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron piridina (0.41 mL, 4.9 mmol) y ácido acético (0.27 mL, 4.72 mmol) y la mezca de reacción se agitó por 1 hora. Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (1.27 g, 6 mmol) y la agitación se continuó por 10 horas. Se adicionó 5 ml de solución de hidróxido de sodio 1M (5 mmol) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y remoción del solvente al vacío proporcionó un residuo, la purificación se realizó en una columna con sílica gel y se utilizó como eluyente un gradiente de cloruro de metileno/metanol (100:2) hasta (100:10) y produjo 900 mg (70% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.83 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.49 (m, 4H), 1.81 (m, 4H), 1.52 (s, 9H); MS (ES) m/z 278 (M^++1).

Ejemplo 103

4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

4-(2-hidroxietil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (1 g, 4.2 mmol), se disolvió en 40 mL de cloruro de metileno bajo atmósfera de gas inerte y se enfrió hasta 0°C, se adicionaron cloruro de metansulfonilo (0.48 mL, 6.3 mmol) y trietilamina (1.8 mL, 12.6 mmol) y la agitación se continuó por 1.5 horas. Se adicionó pirrolidina (1.76 mL, 21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. Se adicionó 5 mL de solución saturada de sloruro de sodio acuoso y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción del solvente al vacío proporcionó un residuo, que se purificó mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó como eluyente acetato de etilo/heptano (1:8-> 1:1) que proporcionó 730 mg (60% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.09 (br s, 1H), 8.18 (d, J = 5Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5Hz, 1H), 2.76 (m, 4H), 2.66 (m, 4H), 1.89 (m, 4H), 1.54 (s, 9H); MS (ES) m/z 292 (M^++1).

Ejemplo 104

4-(2-hidroxietil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

Piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (2 g, 10.3 mmol, descrito en Kelly, T. A., McNiel, D. W. *Tetraheron Lett.* **1994**, 35, 9003-9006) se disolvió en tetrahidrofurano (60 mL) bajo atmósfera de gas inerte y la solución se enfrió hasta –78°C. Se adicionó gota a gota *terc*-butillitio (14 mL, 1.7 M en pentano) y se continuó la agitación por 3 horas. Se adicionó gota a gota 1 mL de óxido de etileno (20 mmol) y la reacción se permitió calentar hasta la temperatura ambiente. Se adicionó 5 mL de solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y remoción del solvente al vacío produjo un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna con sílica gel y se utilizó como eluyente heptano/acetato de etilo

(10:1->0:100) para proporcionar 1.7 g (70% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5Hz, 1H), 3.83 (t, J =6Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7Hz, 2H), 1.54 (s, 9H); MS (ES) m/z 239 (M^++1).

Ejemplo 105

4-(3-pirrolidin1-ilpropil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo.(1.23 g, 4 mmol, se disolvió en 20 mL de metanol. Se adicionó paladio al 10% en carbon (40 mg) y la mezcla de reacción se agitó por 12 horas bajo presión de hidrógeno de 40 psi (275,790.28 Pa). La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celita y el solvente se retiró al vacío para proporcionar 1.2 g (97% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.17 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.22 (d, J = 5Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5Hz, 1H), 2.70 (t, J =6Hz, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.20 (t, J = 6Hz, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.53 (s, 9H); MS (ES) m/z 306 (M^++1).

Ejemplo 106

4-(3-pirrolidin1-ilprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

Se disolvierón 4-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (1.1 g, 4.4 mmol) bajo atmósfera de gas inerte en 40 mL de cloruro de metileno y se enfrió hasta 0°C. se adicionaron cloruro de metansulfonilo (0.51 mL, 6.6 mmol) y trietilamina (1.9 mL, 13.2 mmol) y se continuó la agitación por 1,5 horas. Se adicionó pirrolidina (1.9 mL, 22 mmol) y la mezcla dereacción se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. Se adicionó 5 mL de solución saturada de cloruro de sodio acuoso y la fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de

sodio. La filtración y remoción del solvente al vacío produjo un residuo, el cual se purificó por cromatografía con sílica gel y se utilizó como eluyente un gradiente de acetato de etilo/heptano (1:8) hasta acetato de etilo/metanol (1:1) para proporcionar 1.25 g (94% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.36 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 5, 1 Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.70 (m, 4H), 1.86 (m, 4H), 1.53 (s, 9H); MS (ES) m/z 302 (M^++1).

Ejemplo 107

5-(3-pirrolidin1-ilprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe para el Ejemplo 106 y se utilizó 5-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo, rendimiento del 82%: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 2.88 (m, 4H), 1.92 (m, 4H), 1.51 (s, 9H); MS (ES) m/z 302 (M^++1).

Ejemplo 108

4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

Se mezclaron: 4-yodopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0.32 g, 1.0 mmol; descrito en Crous, R. y otros, *Heterocycles*, **1999**, 51, 721-726), $Pd(PPh_3)_4$ (58 mg, 0.05 mmol), yoduro de cobre (I) (19 mg, 0.1 mmol), carbonato de potasio (0.45 g, 3.0 mmol), 1-dimetilamino-2-propino (0.323 mL, 3.0 mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano anhídro en un tubo de reacción sellado. Todo el aire se evacuó y el tubo se niveló con nitrógeno por 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 55°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de celita. Se adicionó sílica gel y se evaporó el solvente. Se realizó la purificación mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó como eluyente un agradiente de

heptano hasta heptano/acetato de etilo (2:1) para dar 188 mg (73% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 8.38 (d, J= 5Hz), 7.37 (d, J= 5Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 1.67 (s, 9H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 174.48, 151.88, 142.79, 140.17, 135.54, 125.00, 118.78, 81.54, 48.15, 43.64, 28.18, 21.25; MS (ES) m/z 276 (M^++1).

Ejemplo 109

4-[3-dimetilaminopropil)piridin-3-ilamina

Se mezclaron 4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0.31 g, 1.13 mmol) y palladio al 10% sobre carbono (10 mg) con 25 mL de metanol. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (2 bar-200,000 Pa) por 3 horas. La mezcla producto se filtró a través de Celita y se evaporó el solvente. El aceite resultante se disolvió en 10 mL de ácido trifluoroacético al 50% en cloruro de metileno y se agitó por 2 horas. La evaporación del solvente, seguido de la purificación por cromatografía de fase reversa (C-18) con un gradiente de agua/acetonitrilo y liofilización, proporcionó 0.202 g (99% de rendimiento) del comupuesto del título: MS (ES) m/z 180 (M^++1).

Ejemplo 110

5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-amina

El compuesto del título se preparó como se describe para el ejemplo 109 y se utilizó 5-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *tect*-butilo. El solvente se evaporó y el residuo crudo se disolvió en metanol y se adicionó una resina de intercambio de ión básico (Dowex OH^-), hasta que la solución se

tornó básica. El filtrado y la evaporación del solvente produjeron el compuesto del título como un jarabe marrón, rendimiento del 99%: MS (ES) m/z 206 (M^++1).

Ejemplo 111

4-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

Se disolvieron: 4-yodopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (2.07 g, 6.5 mmol; descrito en Crous, R. y otros, *Heterocycles*, **1999**, 51, 721-726), prop-2-in-1-ol (0.45 mL, 7.7 mmol), yoduro de cobre (I) (120 mg, 0.63 mmol), trietilamina (3 mL, 21.4 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (80 mg, 0.07 mmol), en 40 ml de tetrahidrofurano bajo atmósfera de gas inerte. La mezcla de reacción se calentó a 50°C por 12 horas. Se adicionó 10 mL de agua y 40 mL de solución saturada de cloruro de sodio acuoso. La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y remoción del solvente al vacío proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó como eluyente un agradiente de heptano/acetato de etilo (1:10) hasta acetato de etilo/metanol (1:1) para producir 1.3 g (81% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.39 (s, 1H), 8.21 (d, J= 5Hz, 1H), 7.22 (d, J= 5Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 1.53 (s, 9H).

Ejemplo 112

5-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

Se mezclaron: 5-bromopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (4.0 g, 14.3 mmol), propargilalcohol (1.6 g, 29 mmol), carbonato de potasio (4.05 g, 29 mmol), yoduro de cobre (I) (0.279 g, 1.423 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.85 g, 0.73 mmol), en 25 mL de tetrahidrofurano y se calentó hasta 65°C durante la noche. LA

evaporación del solvente y la absorción sobre sílica gel seguido de cromatografía en columna con sílica gel y un gradiente de heptano hasta heptano/acetato de etilo (1:1), proporcionaron 1.0 g (28% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.41 (d, J= 2Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 1.42 (s, 9H); NMR^{13}C (CD_3OD, 100 MHz) δ 154.71, 145.81, 139.69, 137.95, 128.94, 121.67, 92.66, 81.74, 81.61, 51.06, 28.55; MS (ES) m/z 249 (M^++1).

Ejemplo 113

5-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe para el Ejemplo 112 y se utilizó 5-bromopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo y 1-dimetilamino-2-propino, rendimiento del 91% como un sólido marrón: NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 152.52, 146.37, 138.87, 134.90, 127.98, 120.15, 87.15, 82,44, 47.97, 43.61, 28.23. MS (ES) m/z 276 (M^++1).

Ejemplo 114

5-bromopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

Se mezclaron: ácido 5-bromonicotínico (10 g, 49.5 mmol), difenilfosforilazida (11.2 mL, 52 mmol) y trietilamina (7.25 mL, 52 mmol) en terc-butilalcohol (50 mL). La mezcla de reacción se agitó por 12 horas a 60°C y el solvente se evaporó al vacío.El producto crudo remanente se diluyó con 500 mL de cloruro de metileno y se lavó con 100 mL de HCl 0.2 M (ac), 100 mL de agua, 100 mL de $NaHCO_3$ (ac) y 100 mL de agua. La fase orgánica se evaporó y se realizó la purificación mediante cromatogafía en una columna con sílica gel y se utilizó un gradiente de heptano hasta heptano/acetato de etilo (2:1) para proporcionar 11

g (81% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 152.97, 144.33, 137.67, 137.36, 128.78, 121.40, 82.18, 28.67; MS (ES) m/z 273 y 275 (M^++1).

Ejemplo 115

5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

Se mezclaron: 5-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0.310 g, 1.126 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (10 mg) con 25 mL de metanol en un frasco de reacción. Se realizaron 3 ciclos de vacio-nitrógeno para retirar el aire. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (2 bar) por 1.5 Horas. La mezcla producto se filtró a travésde celita y se evaporó el solvente.Se realizó cromatografía con sílica gel y se utilizó como eluyente clorur de metileno hasta cloruro de metileno/etanol (2:1) para proporcionar 1.8 g (89% de rendimiento) del compuesto del título: EM (ES) m/z 280 (M^++1).

Ejemplo 116

5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-amina

Se adicionaron 10 mL de ácido trifluoroacético al 50% en cloruro de metileno a una solución de 5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1.0 g, 3.58 mmol) y se agitó por 2 horas. La evaporación del solvente seguida de la adición de metanol y el tratamiento con DOWEX (8) OH^- proporcionó luego de la filtración y la evaoración, 0.60 g (94% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.63 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.63 (m, 6H), 2.50 (t, J= 8 Hz, 2H);

NMR^{13}C (CD_3OD, 100 MHz) δ 149.88, 142.37, 139.41, 128.74, 125.12, 57.93, 43.43, 30.14, 26.21; MS (ES) m/z 180 (M^++1).

Ejemplo 117

2-amino-5-bromo-N-(3-piridinil)benzamida

Se adicionó gota a gota trietilaluminio (8.7 mL, 17.4 mmol) a una solución de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (2 g, 8.69 mmol) y 3 aminopiridina (0.82 g, 8.69 mmol) en 20 mL de cloruro de metileno a temperatura ambiente (atmósfera de N_2). La mezcla se colocó a reflujo por 5 días y se adicionaron hielo y agua en porciones. La solución orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó al vacío para producir 0.143 g (6% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo: NMR^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.26 (s, 1H), 8.85 (d, J= 2Hz, 2H), 8.29 (dd, J= 4, 1 Hz, 1H); 8.09 (m, 1H), 7.81 (d, J= 2Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.74 (d, J= 9Hz, 1H), 6.54 ((br s, 2H); NMR^{13}C (DMSO-d6, 100 MHz) δ 166.8, 149.2, 144.5, 135.6, 134.9, 130.7, 127.6, 123.4, 118.6, 115.8, 105.0; MS (ES) m/z 292 y 294 (M^++1).

Ejemplo 118

2-amino-5-bromo-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]nicotinamida

Se suspendieron en 8 mL de acetonitrilo: ácido 2-amino-5-bromonicotínico (60 mg, 0.28 mmol), 4-(pirrolidin-1-ilmetil9piridin-3-amina (60 mg, 0.34 mmol), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato (133 mg, 0.41 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (56 mg, 0.41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.1 mL, 0.6 mmol) y sea gitó a temperatura ambiente por 12 horas. Se retiró el solvente al vacío y el residuo se separó entre cloruro de metileno y solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio acuoso y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción del solvente al

223a

vacio, proporcioón el producto crudo que se purificó por cromatografía con sílica gel y se utilizó como eluyente un gradiente de acetto de etilo/heptano (1:1) hasta (10:1), para producir 96 mg (93% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido:NMR^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11.69 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.28 (d, J= 5Hz, 1H), 8.24 (d, J= 3Hz, 1H), 7.95 (d, J= 3Hz, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.32 (d, J= 4Hz, 1H), 3.83 (s, 2H),2.53 (m, 4H), 1.79 (m, 4H); MS (ES) m/z 376 y 378 (M^++1).

Ejemplo 119

3-amino-6-bromo-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida

Se suspendieron en 8 mL de acetonitrilo: Ácido 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxílico (148 g, 0.68 mmol, descrito en Ellingson, R. C.; Henry, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 2798-2800), 4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-amina (100 mg, 0.56 mmol), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato (288 mg, 0.89 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (118 mg, 0.87 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.2 mL, 1.15 mmol) y se agitaron bajo una atmósfera de gas inerte a temperatura ambiente por 12 horas. El solvente se retiró al vacío y el residuo se separó entre cloruro de metileno y solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio acuoso y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y remoción del solvente al vacío proprocionó el producto crudo que se purificó mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó como eluyente un gradiente de acetato de etilo/heptano (1:l) hasta (4:1) para proporcionar 210 mg (98% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido marrón brillante: NMR^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11.97 (s, 1H), 9.41 (s,

1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (d, J= 5Hz, 1H), 7.84 (br s, 2H), 7.34 (d, J= 5Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.57 (m, 4H), 1.84 (m, 4H).

Los siguientes Ejemplos 120-121 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 119:

Ejemplo 120

3-amino-6-bromo-N-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida

Material de partida: 4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-amina. Se realizó la purificación mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó como eluyente un gradiente de acetato de etilo/metanol (10:1) hasta acetato de etilo/metanol/trietilamina (4:1:0.05) para producir el compuesto del título com un aceite marrón, rendimiento del 91%: NMR^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.51 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, J= 5Hz, 1H), 7.72 (br s, 2H), 7.35 (d, J= 5Hz, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 1.63 (m, 4H).

Ejemplo 121

3-amino-6-bromo-N-[4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-amina

Material de partida: 4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-amina. Se realizó la purificación mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó como eluyente un gradiente de acetato de etilo/heptano (4:1) hasta acetato de etilo/metanol (2:1) para producir el compuesto del título com un sólido amarillo, rendimiento del 70%: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 9.53 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J= 5Hz, 1H), 7.26 (d, J= 5Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.36 (s, 6H): MS (ES) m/z 351 y 353 (M^++1).

225 21

Ejemplo 122

3-amino-6-bromo-N-{5-[3-(dimetilamino)-propil]piridin-3-il}pirazin-2-carboxamida

Se adicionó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.81 g, 4.2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0.57 g, 4.2 mmol) a una mezcla de 5-(3-dimetilamino-propil)piridin-3-ilamino (0.345 g, 1.93 mmol), ácido 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxílico (0.546 g, 2.5 mmol, descrito en Ellingson, R. C. Henry, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*1949, 71, 2798-2800) en N,N-dimetilformamida (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó por 30 minutos. La precipitación fue casi inmediata, se filtró el precipitado y se lavó con diisopropiléter proporcionndo 0.402 g (55% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H ($CDCl_3$/CD_3OD (1:1), 400 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 3.12 (m, H), 2.81 (s, 6H): 2.70 (dd, J= 8, 8Hz, 2H), 2.01 (m, 4H); MS (ES) m/z 379 y 381 (M^++1).

Ejemplo 123

3-amino-6-bromo-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida

Se adicionó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.81 g, 4.2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0.57 g, 4.2 mmol) a una mezcla de 5-(3-pirrolidin-1-il-propil)piridin-3-ilamina (0.3 g, 1.46 mmol), ácido 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxílico (0.382 g, 1.76 mmol, descrito en Ellingson, R. C. Henry, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*1949, 71, 2798-2800) en N,N-dimetilformamida (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó por 1 hora. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en una columna con sílica

gel y se utilizó un gradiente cloruro de metileno hasta cloruro de metileno/metanol (2:1), para producir 0.456 g, (77% de rendimiento) del compesto del título: NMR^{1}H ($CDCl_3$/CD_3OD (1:1), 400 MHz) δ 8.85 (d, J= 2Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, J= 2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J= 2, 2 Hz, 1H), 2.91 (m, 4H), 2.84 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.98 (m, 4H); NMR^{13}C ($CDCl_3$/CD_3OD (1:1), 400 MHz) δ 163.52, 153.98, 149.13, 143.65, 138.60, 136.79, 134.34, 127.35, 124.09, 121.63, 54.49, 53.27, 29.47, 28.01, 22.29; MS (ES) m/z 405 y 407 (M^++1).

Ejemplo 124

3-amino-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}piperazin-2-carboxilato de metilo

Se mezclaron: él éster etílico del ácido 3-amino-6-bromopiperazin-2-carboxílico (0.40 g, 1.72 mmol), ácido 4-(N,N-dimetilsulfonamida)fenilborónico (0.474 g, 2.07 mmol) y Pd(pddf)Cl_2 (63 mg, 86.2 μmol) en tolueno/etanol (1:1, 2 mL) y Na_2CO_3 2M (0.40 mL, ac). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacció por 5 minutos y la mezcla se calentó hasta 80°C por 16 horas. Se adicionó sílica gel y el solvente se evaporó, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica gel y se utilizó como eluyente un gradiente de heptano hasta heptano/acetato de etilo (2:1), para producir 0.40 g, (69% de rendimiento) como un sólido amarillo: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 7.86 (d, J= 9Hz, 2H), 7.58 (d, J= 9Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.45 (m, 6H); MS (ES) m/z 337 (M^++1).

Ejemplo 125

Ácido 3-amino-6-{4-[(dimetilanimo)sulfonil}pirazin-2-carboxílico

Se mezclaron 3-amino-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil)fenil}pirazin-2-carboxilato de metilo (0.25 g, 0.74 mmol) e hidróxido de litio (0.20 g, 8.35 mmol) en tetrahidrofurano/agua (10:1, 50 mL) y se agitó por 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua y se lavó con cloroformo. Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó con HCl 2M /ac). La extracción con cloroformo/dietiléter (20:1), proporcionó luego de la evaporación 0.21 g (87% de rendimiento) el compuesto del título como un sólido amarillo: MS (ES) m/z 323 (M^++1).

Ejemplo 126

4-formilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

Se adicionó gota a gota *terc*-butillitio (13.3 mL, 22.7 mmol) a una solución enfriada a –78°C de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridina (2.0 g, 10.3 mmol, descrito en Kelly, T. A., McNell, D. W. *Tetraheron Lett.* 1994, 35, 9003-9006) en tetrahidrofurano (20 mL) bajo atmósfera de gas inerte. La mezcla de reacción se agitó a –78°C por 3 horas. Se adicionó gota a gota 1.4 mL de formilpiperidina (12.4 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación por 1 hora. Se adicionó 5 ml de agua y la mezcla se agitó por 30 minutos. La mezcla cruda de reacción se pre-adsorbió sobre sílica gel y se purificó mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó un gradiente de heptano/acetato de etilo (2:1) para proporcionar 1.83 g (80% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillento: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.92 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6Hz, 1H), 1.48 (s, 9H); NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 142.87, 141.87, 135.29, 125.93, 124.45, 81.64, 28.03; MS (ES) m/z 195 (M^++1).

Ejemplo 127

Ácido 3-amino-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxílico

Se mezclaron 3-amino-6-[4-(pirrolidín-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxilato de metilo (1.0 g, 2.76 mmol) e hidróxido de litio (1.0 g, 24 mmol) en tetrahidrofurano/agua (9:1, 20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche por 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase reversa (C-18) y se utilizó como gradiente agua/acetonitrilo para proporcionar 0.85 g (88% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) m/z 349 (M^++1).

Ejemplo 128

3-amino-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxilato de metilo

Se suspendieron: ácido 4-(pirrolidilsulfonamida)fenilborónico (0.33 g, 1.29 mmol) 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo (0.25 g, 1.08 mmol), K_3PO_3 (1.1 mL, 3M, 3.2 mmol) y Pd(pddf)Cl_2 (0.044, 54 µmol) en etilenglicol dimetil éter/agua (1.5:0.5 mL) y se calentó en un horno microondas a 160°C por 10 minutos. La reacción se repitió 3 veces. Las mezclas de produstos combinados se evaporaron con sílica gel y el producto crudo se purificó mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó un gradiente de heptano/acetato de etilo para proporcionar 0.98 g (82% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) m/z 363 (M^++1).

Compuestos Finales

Ejemplo 129

3-amino-N-piridin-3-il-6-[4-pirrolidin-1-ilsulfonil]pirazin-2-carboxamida

Se mezclaron: 3-amino-6-bromo-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida (0.25 g, 0.85 mmol), ácido 4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico (0.26 g, 1.02 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 42 μmol) y 1.5 mL de carbonato de sodio 2M (3.0 mmol) con dimetoxietano en un tubo schlenk y se pasó gas nitrógeno a través del tubo de mezcla de reacción por 5 minutos. La mezcla se calentó hasta reflujo por 1 horas. Se adicionó sílica gel y se evaporó el solvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna con sílica gel y se utilizó como eluyente un gradiente de heptano hasta heptano/acetato de etilo (2:1), para producir 0.335 g (93% de rendimiento) del compesto del título como un sólido amarillo: MS (ES) m/z 425 (M^++1).

Ejemplo 130

3-amino-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe para el Ejemplo 129 y se utilizó ácido 4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenilborónico, rendimiento del 99%: MS (ES) m/z 439 (M^++1).

Los siguientes Ejemplos 131-133 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 237:

Ejemplo 131

3-amino-6-{3-etil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 3-etil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenilborónico. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol, (95:5), rendimiento del

62%: NMR^{1}H ($CDCl_3$) δ 9.88 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 3.33 (br s, 4H), 3.12 (m, 2H), 2.62 (br s, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.38 (m, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$) δ 164.4, 154.8, 145.9, 145.8, 145.4, 141.7, 140.5, 138.8, 135.0, 134.3, 131.4, 128.3, 127.1, 124.5, 124.0, 123.3, 54.3, 45.7, 45.0, 26.6, 16.1; MS (TSP) m/z 482 (M^++1).

Ejemplo 132

3-amino-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenilborónico. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol, (95:5), rendimiento del 70%: NMR^{1}H ($CDCl_3$) δ 9.79 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8Hz, 1H), 7.38 (dd, J= 8, 5 Hz, 1H), 3.41 (br s, 4H), 2.64 (br s, 4H), 2.41 (s, 3H); MS (TSP) m/z 538 (M^++1).

Ejemplo 133

4-[(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenil)sulfonil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Material de partida: ácido 4-{[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]sulfonil}fenilborónico. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol, (95:5), rendimiento del 60%: NMR^{1}H ($CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8Hz, 2H), 7.89

(d, J = 8Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 5Hz, 1H), 3.54 (br s, 4H), 3.04 (br s, 4H), 1.40 (s, 9H); NMR^{13}C ($CDCl_3$) δ 164.4, 154.9, 154.3, 145.9, 145.8, 141.7, 140.5, 138.5, 135.5, 134.2, 128.8, 127.4, 126.4, 124.6, 124.0, 80.7, 46.1, 28.5; MS (TSP) m/z 540 (M^++1).

Ejemplo 134

3-amino-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida

Se suspendieron: ácido 4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenilborónico (0.149 g, 0.55 mmol), 3-amino-6-bromo-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}pirazin-2-carboxamida (0.175g, 0.46 mmol), Na_2CO_3 (0.147 g, 1.38 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0.019 g, 23 μmol) en etilenglicol dimetiléter/agua (3:1 mL) y se calentó en un horno microondas a 160°C por 10 minutos. El producto mezcla se filtró a través de celita, se diluyó con 25 mL de cloruro de metileno, se lavó con hidróxido de sodio 1M (ac) y agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para producir 0.197 g (82% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) m/z 524 (M^++1).

Ejemplo 135

3-amino-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe para el Ejemplo 134 y se utilizó ácido 4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico, rendimiento del 73%: MS (ES) m/z 510 (M^++1).

Ejemplo 136

3-amino-N-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il}-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}pirazin-2-carboxamida

Se mezclaron: ácido 3-amino-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}pirazin-2-carboxílico (71 mg, 0.22 mmol), 4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-amina (40 mg, 0.265 mmol) y bromo-tripirrolidinfosfoniohexafluorofosfato (0.154 g, 0.33 mmol), en 2 mL de N,N-dimetilformamida y se agitó pr 5 minutos. Se adicionó 90 µml (0.66 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla de reacción se agitó por 15 horas. El solvente se evaporó y el residuo rudo se disolvió en 2 mL de HCl 1M (ac) y se aplicó sobre una columna de cromatografía de fase reversa (XTerra C8 19x300 mm) y se eluyó con un gradiente de agua/acetonitrilo, la liofilizació proporcionó 42 mg (42% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo: MS (ES) m/z 456 (M^++1).

Ejemplo 137

3-amino-N-{4-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}pirazin-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe para el Ejemplo 136 y se utilizó ácido 3-amino-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}pirazin-2-carboxílico y 4-(3-dimetilaminopropil)piridin-3-amina. El compuesto del título se purificó en una columna de cromatografía de fase reversa (XTerra C8 19x300 mm) y se eluyó con gradiente de agua/acetonitrilo para producir 25 mg (7% de rendimiento) el compuesto como un sólido amarillo: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.78 (d, J = 10Hz), 8.25 (m, 1H), 8.23 (d, J = 9Hz, 2H), 7.77 (d, J= 9Hz, 2H), 7.33 (d, J=5Hz, 1H), 2.73 (t, J= 8, 8 Hz, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.54 /t, J= 8Hz), 2.28 (s, 6H) 1.85 (m, 2H), MS (ES) m/z 484 (M^++1)

233
229

Ejemplo 138

3-amino-6-(4-{[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Una mezcla de ácido 4-((metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)sulfonil)fenilborónico (298 mg, 1 mmol), 3-amino-6-bromo-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida (294 mg, 1 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2XCH_2Cl_2$ (42 mg, 0.05 mmol) en 10 mL de tolueno, 2 mL de etanol y 2 mL de solución saturada de carbonato de sodio acuoso, se agitó a 80°C por 16 horas. La mezcla se enfrió ahasta temperatura ambiente y el material precipitado se filtró, se disolvió en 5 mL de HCl 1M (ac), se alcalinizó con NaOH 2M y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se evaporó hasta sequedad y se realizó cromatografía con sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol (10:1) para proporcionar 103 mg (22% de rendimiento) del compuesto del título: MS (Es) 448 (M^++1).

Los siguientes Ejemplos 139-152 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 138:

Ejemplo 139

3-amino-6-(4-{[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-((metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 4%: MS (ES) 482 (M^++1).

2340
23

Ejemplo 140

Clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-(((dimetilamino)propil)(metil)amino)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 20%. El compuesto se disolvió en $HCl_{(ac)}$ 1M, se evaporó y se liofilizó: MS (ES) 470 (M^++1).

Ejemplo 141

3-amino-6-(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 22%: MS (ES) 468 (M^++1).

Ejemplo 142

3-amino-6-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenilborónico. Se realizó la purificación en una columna de sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol (100:1) para producir el compuesto del título, rendimiento del 18%: MS (ES) 441 (M^++1).

Ejemplo 143

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

235
21

Material de partida: ácido 4-(((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 27%. El compuesto se disolvió HCl 1M, se evaporó y liofilizó: MS (ES) 511 (M^++1).

Ejemplo 144

3-amino-6-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-((4-etilpiperazin-1-il)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 62%: MS (ES) 468 (M^++1).

Ejemplo 145

Clorhidrato de 3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]sulfonil}fenil)pirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-((2-pirrolidin-1-iletil)amino)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 30%. El compuesto se disolvió en $HCl_{(ac)}$ 1M, se evaporó y liofilizó: MS (ES) 468 (M^++1).

Ejemplo 146

Clorhidrato de 3-amino-6-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 5%. El compuesto se disolvió en $HCl_{(ac)}$ 1M, se evaporó y se liofilizó: MS (ES) 468 (M^++1).

232
236

Ejemplo 147

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)propil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida:ácido 4-(((2-dimetilamino)propil)amino)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 26%: MS (ES) 456 (M^++1). La base se disolvió en cloruro de metileno/metanol 9/1) y se adicionó HCl en dietiléter 2M para pH ácido. El precipitdo formado se filtró y secó al vació par producir el compuesto del título, rendimiento 90% (a partir de la base: NMR^{1}H (DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.36 (d, j = 2Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.84 (d, J = 9Hz, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.51 (d, J = 9Hz, 2H), 8.28 (t, J = 6Hz, 1H), 7.99 (dd, J =9, 6Hz, 1H), 7.94 (d, J =9Hz, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.72 (d, J =5Hz, 3H), 2.66 (d, J =5Hz, 3H), 1.22 (d, J =5Hz, 3H).

Ejemplo 148

Clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[isopropil-(2-metoxietil)amino]sulfonil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-((isopropil-(2-metoxietil)amino)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 43%. El compuesto se disolvió en HCl (ac) 1M, se evaporó y se liofilizó: MS (ES) 471 (M^++1).

Ejemplo 149

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-((((1-etilpirrolidin-2-il)amino)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 8%. El compuesto se disolvió en $HCl_{(ac)}$ 1M, se evaporó y se liofilizó: MS (ES) 482 (M^++1).

Ejemplo 150

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[2-(dietilamino)etil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-(((2-dietilamino)etil)amino)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 81%. El compuesto se disolvió en $HCl_{(ac)}$ 1M, se evaporó y se liofilizó: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.90 (s, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 3.07 (m, 9H), 1.11 (t, 6H); MS (ES) 470 (M^++1).

Ejemplo 151

3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(2-piridin-2-iletil)amino]sulfonil}fenil)-pirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-(((2-piridin-2-iletil)amino)sulfonil)fenilborónico. Se realizó la purificación en una columna de sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol (50:1) para proporcionar el compuesto del título, rendimiento del 12%: MS (ES) 476 (M^++1).

Ejemplo 152

Clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[(2-metoxi-1-metiletil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-(((2-metoxi-1-metiletil)amino)sulfonil)fenilborónico. Se realizó la purificación en una columna de sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol (50:1) para proporcionar el compuesto del título, rendimiento del 80%. El compuesto se disolvió en $HCl_{(ac)}$ 1M, se evaporó y se liofilizó: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 9.40 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.66 (s, 1H),

238
234

8.45 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.04-3.14 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 0.84 (d, 3H); MS (ES) 443 (M^++1).

: MS (ES) 476 (M^++1).

Ejemplo 153

3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)-1-metil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

A una mezcla de ácido 4-(((2-dimetilamino)-1-metiletil)amino)sulfonil)fenilborónico (286 mg, 1mmol), 3-amino-6-bromo-N-3-ilpirazin-2-carboxamida (235 mg, 0.8 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2XCH_2Cl_2$ (42 mg, 0.05 mmol) se adicionó 3 mL de tetrahidrofurano y un1 mL de solución saturada de carbonato de sodio acuoso en un vial de microondas. La mezcla se sometió a irradiación de microondas por 15 minutos a 160°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el material precipitado se filtró, se disolvió en 5 mL de HCl 1M (ac), se alcalinizó con NaOH acuoso y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se evaporó hasta sequedad y se realizó cromatografía son sílica gel y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol (10:1) para proporcionar 67 mg, (15% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) 456 (M^++1).

Los siguientes Ejemplos 154-157 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 153:

Ejemplo 154

3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]sulfonil}fenil)pirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 5%: NMR^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.85 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 3.11 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.57 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.71 (t, 2H); MS (ES) 482 (M^++1).

Ejemplo 155

6-{4-[(4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-3-amino-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-((4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 2%: MS (ES) 482 (M^++1).

Ejemplo 156

Clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-(((2-dimetilamino)etil)(etil)amino)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 5%. El compuesto se precipitó como una sal de clorhidrato: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.92 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 0.75 (t, 3H) ; MS (ES) 470 (M^++1).

Ejemplo 157

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[3-(dimetilamino)propil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-((3-dimetilamino)propil)amino)sulfonil)fenilborónico, rendimiento del 22%: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.73 (s, 6H), 1.76 (m, 2H). El compuesto se disolvió en $HCl_{(ac)}$ 1M, se evaporó y liofilizó; MS (ES) 456 (M^++1).

Ejemplo 158

2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]nicotinamida

Se suspendieron: ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenilborónico (117 mg, 0.41 mmol), 2-amino-5-bromo-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]nicotinamida (54 mg, 0.14 mmol), carbonato de sodio (50 mg, 0.47 mmol), $Pd(pddf)Cl_2XCH_2Cl_2$, en stilenglicol dimetil éter/agua (2.5:0.6 mL) y se calentó en un horno microondas a 160°C por 10 minutos. Se adicionó sílica gel y se evaporó el solvente. Se realizó la purificación mediante cromatografía en columna y se utilizó como eluyente acetato de etilo/metanol (10:1), para producir un producto que se purificó adicionalmente por cromatografía de fase reversa (columna: XTerra C8 19X300 mm, gradiente: agua/acetonitrilo/acetato de amonio). Luego de retirar el solvente, el residuo se disolvió en cloruro de metileno y la fase orgánica se lavó con solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio acuoso y porteriormente se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción al vació del solvente proporcionó 65 mg (87% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo: NMR^{1}H ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 11.76 (br s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.41 (d, J= 2Hz, 1H), 8.28 (d, J= 5Hz, 1H), 7.86 (d, J= 2Hz, 1H), 7.79 (d, J= 9Hz, 2H), 7.62 (d, J= 9Hz, 2H), 7.06 (d, J= 5Hz, 1H), 6.88 (br s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.47 (m, 8H), 2.55 (s,

241
237

3H), 1.51 (m, 4H);NMR^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 165.7; 159.3; 151.0; 145.1; 142.7; 142.6; 135.5; 134.8; 134.5; 128.7; 126.7; 124.2; 123.6; 110.4; 59.1; 54.2; 53.9; 46.1; 45.9; 23.6; MS (ES) m/z 536 (M^++1).

Ejemplo 159

3-amino-6-(4-{[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Se adicionó trietilamina (33.2 mg, 0.255 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.1 mL) a una solución de ácido 4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}benzóico (52.9 mg, 0.15 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0.18 mmol) en N,N-dimetilformamida (8.5 mL). Se adicionó N'-etil-N,N-dimetiletan-1,2-diamina (17.4 mg, 0.15 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.33 mL) y la mezcla se agitó a temperaturaambiente por 24 horas. La mayor parte del solvente se retiró y la mezcla cruda de reacción se disolvió en 1 mL de dimetilsulfóxido y se purificó mediante cromatografía con acetonitrilo/agua 5:95 en aumento hasta 95:5 por 12 minutos, columna XTerra C8 19X100 mm. El producto se purificó adicionalmente mediante una segunda cromatografía con acetonitrilo/agua 10:90 en aumento hasta 60:10 en 13 minutos, columna XTerra C8 19X300 mm, para proporcionar 8 mg (12% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) m/z 434 (M^++1).

Los siguientes Ejemplos 160-175 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 159:

242
250

Ejemplo 160

3-amino-6-(4-{[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: N,N,N'-trimetilpropan-1,3-diamina, rendimiento del 25%: MS (ES) m/z 434 (M^++1).

Ejemplo 161

3-amino-6-[4-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: N,N-dimetil-1,3-propandiamina, rendimiento del 5%: MS (ES) m/z 420 (M^++1).

Ejemplo 162

3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]carbonil}fenil)pirazin-2-carboxamida

Material de partida: 2-pirrolidin-1-il-etilamina, rendimiento del 29%: MS (ES) m/z 432 (M^++1).

Ejemplo 163

3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]carbonil}fenil)pirazin-2-carboxamida

Material de partida: 3-pirrolidin-1-il-propilamina, rendimiento del 14%: MS (ES) m/z 446 (M^++1).

243
239

Ejemplo 164

3-amino-6-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-metil-[1,4]diazepan, rendimiento del 18%: MS (ES) m/z 432 (M^++1).

Ejemplo 165

3-amino-6-(4-{[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-metil-(1-metilpirrolidin-3-il)amina, rendimiento del 36%: MS (ES) m/z 432 (M^++1).

Ejemplo 166

3-amino-6-[4-({2-(dimetilamino)etil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: N,N-dimetiletilendiamina: MS (ES) m/z 406 (M^++1).

Ejemplo 167

3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)-1-metiletil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: N^1,N^1-dimettipropan-1,2-diamina, rendimiento del 39%: MS (ES) m/z 420 (M^++1).

Ejemplo 168

3-amino-6-(4-{[3-(dimetilamino)pirolidin-1-il]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

244
240

Material de partida: dimetilpirrolidin-3-ilamina, rendimiento del 41%: MS (ES) m/z 432 (M^++1).

Ejemplo 169

3-amino-6-[4-({[1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 2-(aminometil)-1-etilpirrolidina, rendimiento del 7%: MS (ES) m/z 446 (M^++1).

Ejemplo 170

3-amino-6-[4-({[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamina, rendimiento del 23%: MS (ES) m/z 476 (M^++1).

Ejemplo 171

3-amino-6-(4-{[metil(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: metil-(1-metilpiperidin-4-il)amina, rendimiento del 27%: MS (ES) m/z 446 (M^++1).

Ejemplo 172

3-amino-6-(4-{[(2-piperidin-1-iletil)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 2-piperidin-1-iletilamina, rendimiento del 5%: MS (ES) m/z 446 (M^++1).

245
24

Ejemplo 173

3-amino-6-(4-{[(1-etilpiperindin-3-il)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-etilpiperidin-3-ilamina, rendimiento del 8%: MS (ES) m/z 446 (M^++1).

Ejemplo 174

3-amino-6-[4-({[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilamina, rendimiento del 30%: MS (ES) m/z 446 (M^++1).

Ejemplo 175

3-amino-N-piridin-3-il-6-{4-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1il)carbonil]fenil} pirazin-2-carboxamida

Material de partida: 4-pirrolidin-1ilpiperidina, rendimiento del 38%: MS (ES) m/z 472 (M^++1).

Ejemplo 176

4-amino-4'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-N-piridin-3-il-1,1'-bifenil-3-carboxamida

Se suspendieron: ácido 4-[(4-metil-1-piperazin-1-il)sulfonil]fenilborónico (0.06 g, 0.20 mmol), 2-amino-5-bromo-N-(3-piridinil)benzamida (0.155 g, 0.54 mmol), Na_2CO_3 (0.065 g, 0.62 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (4 mg, 0.006 mmol) en etilenglicol dimetiléter/agua (2.6:0.6 mL) y se calentó en un horno microondas a 160°C por 10 minutos. Se adicionó sílica gel y se evaporó el solvente. Se realizó la

246
242

purificación mediante cromatografía en columna y se utilizó como eluyente cloruro de metileno/metanol (95:5) para proporcionar 58 mg (63% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (DMSO-d6) δ 10.34 (s, 1H), 8.88 (d, J= 5Hz, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.06 (d, J= 2Hz, 1H), 7.94 (d, J= 9Hz, 2H), 7.74 (d, J= 9Hz, 2H), 7.68 (dd, J= 9, 2Hz, 1H), 7.39 (dd, J= 8, 4Hz, 1H), 6.89 (d, J= 9Hz, 1H), 6.70 (br s, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.13 (s, 3H); NMR^{13}C (DMSO-d6) δ 150.4, 144.5, 144.4, 142.3, 135.7, 131.8, 131.0, 128.2, 127.7, 127.7, 123.1, 124.3, 123.5, 117.1, 114.5, 53.5, 45.8, 45.3; MS (ESP) m/z 452 (M^++1).

Ejemplo 177

Clorhidrato de 3-amino-6-{2,5-difluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Se adicionó triisopropilborato (1.95 mL, 8.4 mmol) a una solución de 1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (1.0 g, 2.8 mmol) en 15 mL de tetrahidrofurano anhidroa –78°C bajo atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición gota a gota de 5.o mL de n-butillitio (8.0 mmol) durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a –78°C por 2 horas, se adicionó 4.7 ml de HCl 3M (ac, 14.1 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se adicionó carbonato de sodio (3 g, 28.3 mmol) seguido de la adición de 3-amino-6-bromo-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida (0.585 g, 1.99 mmol) y Pd(pddf)Cl_2 (80 mg, 0.10 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 70°C por 16 horas. Se adicionó sílica gel, el solvente se evaporó y la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna y se utilizó cloruro de metileno/metanol (95:5) para producir 0.55 g (57% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido: NMR^{1}H (DMSO-d6) δ

10.63 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.03 (br s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 3.13 (br s, 4H), 2.38 (br s, 4H), 2.15 (s, 3H); MS (TSP) m/z 491 (M^++1).

Se adicionó 0.81 mL HCl 1M en dietiléter a la solución de la base (0.096g, 0.21 mmol) en 8 mL de cloruro de metilo/metanol (0.95:0.05). El precipitado amarillo se filtró, se lavó con dietiléter y se secó al vacío para dar 102 mg (99% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo: NMR^{1}H (D_2O) δ 9.37 (d, J= 2Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.56 (d, J= 6Hz, 1H), 8.08 (dd, J=11, 6Hz, 1H), 8.02 (dd, J=9, 6Hz, 1H), 7.73 (dd, J= 10, 6Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.93 (s, 3H); MS (TSP) m/z 491 (M^++1).

Los siguientes Ejemplos 178-206 ase sintetizaron como se describe para el Ejemplo 177:

Ejemplo 178

Clorhidrato de 3-amino-6-{3-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-[(4-bromo-2-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina. Rendimiento: 49% de la base: NMR^{1}H ($CDCl_3$) δ 9.88 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 3.36 (br s, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.62 (br s, 4H); MS (TSP) m/z 472 (M^++1).

Clorhidrato, rendimiento del 93%: NMR^{1}H (D_2O) δ 9.40 (d, J= 2Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.95 (dd, J= 12, 1Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8, 3Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.86 (s, 3H); MS (TSP) m/z 472 (M^++1).

Ejemplo 179

Clorhidrato de 3-amino-6-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina. Rendimiento: 62% como la base: NMR^{1}H ($CDCl_3$) δ 9.86 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (d, J= 5Hz, 1H), 8.30 (dd, J= 8, 1Hz, 1H), 8.02 (d, J= 8Hz, 1H), 7.83 (d, J= 8Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.37 (dd, J= 8Hz, 1H), 3.34 (br s, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.62 (br s, 4H); NMR^{13}C ($CDCl_3$) δ 164.4, 154.8, 146.0, 145.8, 141.9, 140.3, 139.1, 138.7, 135.4, 134.2, 131.4, 130.0, 127.3, 124.6, 124.0, 123.4, 54.3, 45.8, 45.0, 21.4; MS (TSP) m/z 468 (M^++1).

Clorhidrato, rendimiento del 99%: NMR^{1}H (D_2O) δ 9.32 (d, J= 2Hz, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.02 (dd, J= 8, 6Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.66 (d, J=8Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); NMR^{13}C (D_2O) δ 164.9, 153.9, 145.3, 139.7, 139.2, 137.5, 137.1, 137.0, 133.3, 132.6, 131.0, 129.4, 128.0, 123.6, 123.1,53.1, 43.3, 42.6, 20.3; MS (TSP) m/z 468 (M^++1).

Ejemplo 180

Clorhidrato de 3-amino-6-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina. Rendimiento: 29% de la base: NMR^{1}H ($CDCl_3$) δ 10.43 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.35 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 3.27 (br s, 4H), 2.40 (br s, 4H), 2.28 (s, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$) δ 164.7, 154.1, 146.6, 145.3, 141.8, 140.1, 137.9, 136.9, 135.1, 133.0, 132.0, 129.6, 129.1, 126.7, 124.1,123.8, 54.5, 45.9, 45.3; MS (TSP) m/z 454 (M^++1).

2981
245

Clorhidrato, rendimiento del 99%: NMR^{1}H (D_2O) δ 9.36 (s, 1H), 8.51 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.88 (s, 3H); NMR^{13}C (D_2O) δ 165.4, 154.1, 147.6, 139.6, 137.9, 137.3, 136.3, 136.1, 135.3, 134.7, 132.9, 132.8, 130.3, 129.9, 128.0, 123.2, 53.3, 43.3, 42.7; MS (TSP) m/z 454 (M^++1).

Ejemplo 181

Clorhidrato de 3-amino-6-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-[(3-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina. Rendimiento: 63% como la base: NMR^{1}H ($CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 8.82 (d, J=8Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.43 (d, J= 4Hz, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, J= 8Hz, 1H), 7.78 (d, J=8Hz, 1H), 7.69 (t, J= 8Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 3.26 (br s, 4H), 2.72 (br s, 4H), 2.42 (s, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$) δ 164.4, 154.7, 145.8, 145.5, 141.7, 138.7, 137.4, 136.5, 134.3, 130.2, 130.1, 127.8, 127.3, 124.9, 124.5, 124.0, 54.1, 45.9, 45.7; MS (TSP) m/z 454 (M^++1).

Clorhidrato, rendimiento del 84%: NMR^{1}H (D_2O) δ 9.33 (d, J= 2Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.83 (m, 2H); NMR^{13}C (D_2O) δ 165.2, 154.1, 145.3, 137.7,137.6, 137.2, 137.0, 136.8, 135.1, 132.8, 131.1, 131.0, 128.0, 127.7, 124.0, 123.8, 53.0, 43.5, 43.2; MS (TSP) m/z 454 (M^++1).

Ejemplo 182

Clorhidrato de 3-amino-6-{2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-[(4-bromo-3-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina. Rendimiento: 74% como la base: NMR^{1}H ($CDCl_3$) δ 9.76 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.23 (d, J= 8Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.55 (d, J= 8Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 3.16 (s, 4H), 2.64 (br s, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (br s, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$) δ 164.2, 154.1, 147.5, 145.6, 141.5, 140.8, 140.5, 137.6, 134.7, 134.1, 130.1, 126.9, 125.7, 124.1, 123.6, 53.8, 45.6, 45.3, 20.8

Clorhidrato, rendimiento del 95%: NMR^{1}H (D_2O) δ 9.42 (d, J= 2Hz, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (dd, J=8, 6 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.47 (s, 3H); NMR^{13}C (D_2O) δ 165.7, 153.9, 147.8, 141.6, 140.5, 139.0, 137.9, 137.4, 137.0, 133.8, 133.2, 131.0, 130.1, 128.0, 125.6, 43.9, 43.1, 20.2; MS (TSP) m/z 468 (M^++1).

Ejemplo 183

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)etil]amino}sulfonil]3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida. Rendimiento: 56% como la base: NMR^{1}H (DMSO-d6) δ 10.67 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.95 (d, J=2Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 7.99 (d, J= 8Hz, 1H), 7.93 (br s, 2H), 7.93 (br s, 2H), 7.79 (br s, 1H), 7.45 (m, 1H), 2.99 (t, J= 7Hz, 2H), 2.28 (t, J= 7Hz, 2H), 2.07 (s, 6H); NMR^{13}C (DMSO-d6) δ 164.8, 154.9, 145.8, 145.6, 145.5, 145.1, 142.8, 141.7, 135.3, 134.6, 132.6, 130.3, 128.2, 124.3, 124.1, 123.5, 121.3, 118.7, 118.358.2, 44.9; MS (TSP) m/z 526 (M^++1).

Clorhidrato, rendimiento del 99%: NMR^{1}H (D_2O) δ 9.84 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (d, J=6Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.87 (d, J=8Hz,

1H), 3.33 (s, 4H), 2.95 (s, 6H); NMR^{13}C (D_2O) δ 162.9, 152.4, 144.5, 143.7, 140.3, 135.6, 1354, 134.2, 134.0, 130.9, 129.7, 127.2, 125.9, 122.0, 121.4, 119.7, 115.3, 54.8, 41.3, 35.9; MS (TSP) m/z 526 (M^++1).

Ejemplo 184

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-{[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]sulfonil}-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida. Rendimiento: 87% como la base: NMR^{1}H ($CDCl_3$) δ 9.79 (s, 1H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.16 (d, J= 8Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.87 (dd, J=8, 1Hz, 2H), 7.37 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.40 (q, J= 7Hz, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 1.15 (t, J= 7Hz, 3H); NMR^{13}C ($CDCl_3$) δ 164.0, 155.1, 146.8, 146.0, 145.6, 142.0, 141.6, 137.0, 134.1, 132.7, 132.1, 126.9, 124.7, 124.5, 124.0, 122.9, 121.9, 119.3, 117.0, 58.0, 45.2, 44.6, 43.5, 14.4; MS (TSP) m/z 554 (M^++1).

Clorhidrato, rendimiento del 91%: NMR^{1}H (D_2O) δ 9.42 (d, J=2Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (d, J=6Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.89 (d, J=8Hz, 1H), 3.74 (t, J=6Hz 2H), 3.42 (t, J=6Hz 2H), 3.33 (q, J=7Hz, 2H), 2.98 (s, 6H), 0.97 (t, J= 7Hz, 3H), NMR^{13}C (D_2O) δ 162.7, 152.1, 144.0, 143.4, 140.0, 135.3, 134.9, 134.4, 133.6, 130.3, 130.1, 127.1, 125.8, 121.7, 121.2, 114.8, 535, 41.3, 41.1, 11.3, 10.2; MS (TSP) m/z 554 (M^++1).

Ejemplo 185

2-[[(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenil)sulfonil]-(terc-butoxicarbonil)amino}etilcarbamato de *terc*-butilo

Material de partida: 2-({[4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-(*terc*-butoxicarbonil)amino)etilcarbamato de terc-butilo. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin análsis adicionales.

Ejemplo 186

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-2-(trifluorometil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-{[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-4-metilpiperazina. La purificación se realizó en una columna de fase reversa (XTerra C8 19X300 mm) y se utilizó como eluyente un gradiente de agua/acetonitrilo que proporcionó la base en 3% de rendimiento: NMR^{1}H ($CDCl_3$) δ 9.79 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.03 (dd, J= 8, 2Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.32 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.63 (m, 4H), 2.37 (br s, 3H); MS (TSP) m/z 522 (M^++1).

Clorhidrato, rendimiento del 91%: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 9.18 (br s, 1H), 8.47 (m, 2H), 8.41 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.94 (d, J= 8Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.92 (s, 3H); MS (TSP) m/z 522.0 (M^++1).

Ejemplo 187

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazin-2-carboxamida

Material de partida: N-[2-(4-bromofenoxi)etil]-N,N-dimetilamina (descrito en Ruenitz,P., y otros, *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 1056-1060). Rendimiento del 19% de la base: NMR^{1}H (DMSO-d6) δ 10.56 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (d, J= 3Hz, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.17 (d, J= 9Hz, 2H), 7.58 (br s, 2H), 7.42 (dd, J

253
249

= 8, 4Hzm, 1H), 7.03 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.64 (t, J= 6 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H); NMR^{13}C (DMSO-d6) δ 165.3, 158.8, 153.9, 145.0, 144.4, 143.0, 138.9, 134.7, 128.4, 127.2, 123.5, 123.0, 115.7,114.6, 65.8, 57.7, 45.6; MS (EI) m/z 379 (M^++1).

Hidrocloruro: rendimiento del 45%.

Ejemplo 188

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida

Material de partida: 4-[2-(4-bromofenoxi)etil]morfolina (descrito en Lednicer, D., y otros, *J. Med. Chem.*1965, 8, 52-57). Rendimiento del 20% de la base: NMR^{1}H (DMSO-d6) δ 10.56 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.88 (s, 1 H), 8.34 (d, J=3 Hz, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 8.17 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.58 (br s, 2 H), 7.42 (dd, J = 8,4 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 9 Hz, 2 H), 4.11 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2.64 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2. 22 (s, 6 H); NMR^{13}C (DMSO-d6) δ 165.2, 158.7, 157.5, 153.8, 144.9, 144.3, 143.0, 138.8, 132.3, 128.3, 127.1, 123.4, 123.0, 114.8, 114.6, 66.1, 65.3, 56.9, 53.6: MS (EI) m/z 421 (M^++1).

Clorhidrato: rendimiento 46%.

Ejemplo 189

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-[[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]carbonil]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida

Material de partida: 4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida. Rendimiento del 20% de la base: NMR^{1}H ($CDCl_3$) δ 10.59 (s, 1 H), 8.98 (s, 2 H), 8.36 (dd, J= 4,1 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.21 (m, 1 H), 7.73 (br s, 2

H), 7.49 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.42 (dd, J = 8, 4Hz, 1 H), 3.32 (br s, 4 H), 2.96 (br s, 3 H), 2.23 (br s, 3 H), 1.99 (br s, 3 H); 13C NMR (CDCl3) δ 139.4, 154.2, 145.5, 145.3, 141.5, 134.1, 127.0, 125.5, 124.0, 123.8, 109.5, 76.7, 58.4, 50.8, 45.5, 29.7, 22.7, 18.4; MS (EI) m/z 420 (M^++1).

Clorhidrato, rendimiento del 28%: NMR^{1}H (D_2O) δ 9.34 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (d, J=9Hz, 1 H, 8.50 (d, J = 6Hz, 1 H), 7.99 (d, 7 = 8Hz, 2H), 7.52 (d, J=8Hz, 2 H), 3.92 (t, J=6 HZ, 2H), 3.48 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.06 (s, 3 H), 3.00 (s, 6H).

Ejemplo 190

3-amino-6-[4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida

Material de partida: 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]-4-metilpiperazina (descrito en Ide, y otros, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 1122-1125). Rendimiento del 66% de la base: NMR^{1}H (DMSO-d6) δ 10.54 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 5, 2Hz, 1 H), 8.21 (m,1H), 8.16 (d, J= 9Hz, 2H), 7.56 (br s, 2H), 7.42 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7.03 (d, J= 9Hz, 2H), 4.14 (t, J6 Hz, 2 H), 2.72 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2.57 (br s, 8H), 2.31 (s, 3 H) ; MS (ES) m/z 434 (M^++1).

Clorhidrato, rendimiento del 92%: NMR^{1}H (D_2O) δ 9.4 (s, 1H), 8.66 (s 1H), 8.63 (d, J= 9Hz, 1H), 8.55 (d, J=6Hz, 1H), 8.05 (dd, J= 8, 6Hz, 1H), 7.94 (d, J= 9Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9Hz, 1H), 7.13 (d, J=9Hz, 2H), 4.43 (t, J= 5Hz, 2H), 3.62 (br s, 10H), 3.0 (s, 3H) ; NMR^{13}C (D_2O) δ 166.2, 158.8, 154.0, 145.4, 140. 8, 138.3, 137.6, 137.4, 133.8, 129.7, 128.4, 128.0, 124.0, 115.9, 62.9, 56.7, 51.2, 50.2, 43.9

255
251

Ejemplo 191

3-amino-6-[4-[[[2-(4-morfolinil)etil]amino]carbonil]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida

Material de partida: 4-bromo-N-(2-morfolin-4-iletil)denzamida, descrito en Rafii, H.; y otros, *Life Sci.*, **1996**, 58, 1159-1170). Rendimiento del 1% de la base: NMR^{1}H (DMSO-d6) δ 10.61 (S, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.96 (d, J= 2 Hz, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.34 (d, J= 9Hz, 2 H), 8.20 (m, 1H), 7.94 (d, J = 9Hz, 2 H), 7.78 (br s, 2 H), 7.44 (dd, J=8, 4 Hz, 1 H), 3.57 (t, J=5 Hz, 4H), 3.40 (m, 4 H), 2.42 (m, 4 H); MS (ES) m/z 448 (M^++1).

Ejemplo 192

3-amino-6-[4-[(1-metil-3-pirrolidinil)oxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida

Material de partida: 3(4-bromofenoxi)-1-metilpirrolidina. Rendimiento del 79% de la base: NMR^{1}H (DMSO-d6) δ 10.54 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 5, 2Hz, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.15 (d, J = 9Hz, 2H), 7.56 (br s, 2H), 7.42 (dd, J=8,5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.93 (m, 1 H), 2.79 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.78 (m, 1 H); NMR^{13}C (DMSO-d6) δ 165.2, 157.6, 153. 8, 144.9, 144.3, 142.9,138.8, 134.6, 128.2, 127.2, 123.4, 123.0, 115.2, 76.7, 61.7, 54.6, 41.6, 32.4; MS (ES) m/z 391 (M++1). Clorhidrato, rendimiento del 96%: NMR'H (DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 9.42 (d, J= 2 Hz, 1H), 8.96 (m, 2H), 8.69 (d, J=5 Hz, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.08 (dd, J = 9, 6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9Hz, 2H), 5.25 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.85 (m, 3H), 2.29 (m, 1H).

2,586
252

Ejemplo 193

Clorhidrato de 3-amino-6-{2-(fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-[(4-bromo-3-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina. Rendimiento del 36% de la base: MS (ES)m/z 472 (M^++1).

Clorhidrato: rendimiento 28%. NMR^{1}H (DMSO-d6) δ 10.58 (s, 1H), 8.96 (m, 1H), 8.78 (d, J = 2Hz, 1H), 8.53 (t, J=8Hz, 1H), 8.35 (dd, J=4, 2 Hz, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.92 (br s, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 2.97 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.14 (s, 3H); NMR^{13}C (DMSO-d6) δ 164.6, 160.2, 157.7, 154.4, 147.9, 145.0, 142.8, 135.8, 134.4, 132.8, 131.5, 128.3, 128.2, 124.8, 124.8, 123.6, 115.3, 53.4, 45.7, 45.2.

Ejemplo 194

Clorhidrato de 3-amino-6-{5-fluoro-2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-[(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina. Se realizó la purificación mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó un gradiente de acetato de etilo/heptano (1:100) hasta acetato de etilo/metanol (10:1), seguido de la formación de la sal de clorhidrato en 3 mL de una mezcla de cloruro de metileno/metanol (v/v= 3:1) mediante la adición de 5 mL de ácido clorhídirco 1M en dietiléter, que luego del lavado con dietiléter y del secado proporcionó 92 mg (48% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 9.41 (d, J = 3Hz, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (dd, J=9, 6Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7Hz, 1H), 7. 53 (d, J=11 Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); MS (ES) m/z 486 (M^++1)..

257
253

Ejemplo 195

Clorhidrato de 3-amino-6-{2,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-[(4-bromo-2,5-dimetilfenil]sulfonil]-4-metilpiperazina. Se realizó la purificació mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó un gradiente de acetato de etilo/heptano (1:100) hasta acetato de etilo/metanol (10:1), seguido de la formación de la sal de clorhidrato en 3 mL de una mezcla de cloruro de metileno/metanol (v/v= 3:1) mediante la adición de 5 mL de ácido clorhídirco 1M en dietiléter, que luego del lavado con dietiléter y del secado proporcionó 90 mg (48% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 9.40 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.03 (ddd, J =9, 6, 1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 3.90 (d, J= 12 Hz, 2H), 3.60 (d, J= 11 Hz, 2H), 3.18 (quint, J= 13 Hz, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3 H); MS (ES) m/z 482 (M^++1).

Ejemplo 196

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]piperidina (descrito en Stauffer, S. R., y otros, *Bioorg. Med. Chem.* 2001, 9, 151-162). NMR^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 10.56 (s, 1H), 8.98 (d, J= 2Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 5, 1Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.17 (d, J=9 Hz, 2H), 7.57 (br s, 2H), 7.43 (dd, J=8,5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=9 Hz, 2H), 4.13 (t, J=6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.44 (m, 4H), 1.50 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H).

Clorhidrato, rendimiento del 28%: NMR^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 11.18 (s, 1 H), 10.91 (m, 1H), 9.50 (d, J=2 Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 9.00 (d, J=9 Hz, 1 H),

8.78 (d, 7= 5Hz, 1H), 8.35 (d, J=9Hz, 2H), 8.15 (dd, J=9, 6Hz, 1H), 7.23 (d, J=9 Hz, 2H), 4. 64 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 1,93 (m, 4H), 1.26 (m, 2H) ; NMR^{13}C (DMSO-d6, 75 MHz) δ 165.7, 157.9, 153.9, 145.1, 138.9, 137.9, 136.5, 136.0, 133.2, 128.8, 127.4, 127.3, 122.1, 114.8, 62.5, 54.6, 52.6, 22.2, 21.2 ; MS (ES) 419 (M^++1)

Ejemplo 197

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-il-pirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]pirrolidina (descrito en Penning, T. D., y otros, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 721-735). Clorhidrato: NMR^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 11.26 (br s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.41 (d, J=2Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.93 (d, J= 7Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 9Hz, 2H), 8.07 (dd, J = 9,6Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9Hz, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.12 (m, 2H), 1.94 (m, 4H); MS (ES) 405 (M^++1).

Ejemplo 198

4-[2-(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Material de partida: 4-[2-(4-bromofenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo, rendimiento de 70% como la base: NMR^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 11.66 (s, 1H), 10.09 (d, J= 2Hz, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.46 (m, 1H), 9.32 (m, 1H), 9.28 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.68 (s, 2H), 8.54 (dd, J=8,5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9 Hz, 2H), 5.26 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.42 (m, 4H), 3.85 (t, J=6 Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 2.50 (s, 9 H); MS (ES) 520 (M^++1).

Ejemplo 199

Clorhidrato de 3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-(4-bromobenzoil)-4-metilpiperazina. Clorhidrato, rendimiento 26%: NMR^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 8 11. 41 (br s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.90 (d, J=9 Hz, 1H), 8.69 (d, J=5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.06 (dd, J=9, 6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.39 (m, 4H), 3.13 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.50 (m, 2H); MS (ES) 418 (M^++1).

Ejemplo 200

4-[2-(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}-2,5-difluorofenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Material de partida: 4-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo, rendimiento del 22% como la base: NMR^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 10.57 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2Hz, 1H), 8. 69 (d, J= 2 Hz, 1H), 8.37 (dd, J= 5,1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J= 13, 8Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8, 1Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.44 (dd, J = 8, 5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 13, 7Hz, 1H), 4.25 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 201

Clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 4-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]morfolina. Clorhidrato, rendimiento del 63%: NMR^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 11.07 (s, 1H), 9.37 (d, J = 2Hz, 1H), 8. 86 (d, J = 9Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.33 (dd, J= 12,

7Hz, 1H), 8.02 (dd, J= 8, 5Hz, 1H), 7.77 (br s, 2H), 7.36 (dd, J=13, 7 Hz, 1H), 4.66 (m, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.27 (m, 2H).

Ejemplo 202

Clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]pirrolidina, rendimiento del 31%: NMR^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 10. 88 (s, 1H), 10.74 (br s, 1H), 9.21 (d, J = 2Hz, 1H), 8.74 (d, J= 2Hz, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.34 (dd, J=12, 7Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8, 5Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 13, 7Hz, 1H), 4.54 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.13 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.90 (m, 2H); MS (ES) 441 (M^++1).

Ejemplo 203

Clorhidrato de 3-amino-6-{2,6-dimetil-4-[2-[4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]pirrolidina, Clorhidrato, rendimiento del 7%: NMR^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 10.46 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2Hz, 1 H), 8.30 (m, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.62 (br s, 2H), 7.38 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 2.79 (m, 10H), 2.50 (s, 3H), 2.09 (s, 6H); MS (ES) 462 (M^++1).

Ejemplo 204

Clorhidrato de 3-amino-6-{2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 1-[2-(4-bromo-3-metilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina. Clorhidrato, rendimiento del 23%: NMR'H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 11. 10 (s,

1H), 9.38 (d, J= 2Hz, 1H), 8.89 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.04 (dd, J=9, 5Hz, 1H), 7.52 (d, 7=8 Hz, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.81 (m, 10H), 2.84 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); MS (ES) 448 (M^++1).

Ejemplo 205

3-amino-6-{5-[(dimetilamino)sulfonil]tien-2-il}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida: 5-bromo-N,N-dimetiltiofen-2-sulfonamida. Se realizó la purificación mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó un gradiente de acetato de etilo/heptano (1:100) hasta acetato de etilo/metanol (1:1) para producir 80 mg (28% de rendimiento) del compuesto del título como la base: NMR^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.47 (s, 1H), 8.98 (m, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 2.72 (s, 6H) NMR^{13}C (DMSOd6, 100 MHz) δ 164.4, 154.5, 147.6, 145.1, 144.5, 143.1, 133.7, 133.4, 133.2, 128.6, 123.9, 123.6, 123.4, 37.7; MS (ES) m/z 405.24 (M^++1).

Ejemplo 206

4-(5-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}-2-furoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Material de partida: 4-(5-bromo-2-furoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo. Se realizó la purificación mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó un gradiente de acetato de etilo/heptano (1:100) hasta acetato de etilo/metanol (10:1) para producir el compuesto como la base, rendimiento del 33%: NMR'H (CD_3OD, 400 MHz) δ 9.02 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 7.48 (dd, J=8, 5

252
258

Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4Hz, 1H) 7.20 (d, J = 4Hz, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 1.48 (s, 9H); MS (ES) m/z 494 (M^++1).

Ejemplo 207

Clorhidrato de 2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilnicotinamida

Se suspendieron: ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenilborónico (157 mg, 0.55 mmol), 2-amino-5-bromo-N-piridin-3-ilnicotinamida (54 mg, 0.01 mmol) en etilenglicol dimetiléter/agua (2.5:0.6 mL) y se calentó en un horno microondas a 160°C por 10 minutos. Se adicionó sílica y se evaporó el solvente. Se realizó la purificación mediante cromatografía en una columna con sílica gel y se utilizó como eluyente acetato de etilo/metanol (10:1), para producir un producto que se purificó adicionalmente por cromatografía de fase reversa (gradiente de agua/acetonitrilo/acetato de amonio, columna: XTerra C8 19X300 mm). Luego de retirar el solvente, se disolvió el residuo en cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio saturado y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción del solvente al vacío, proporcionó un aceite que se disolvió en 3 mL de una mezcla de cloruro de metileno/metanol (v/v= 3:1). Se adicionó 5 mL de ácido clorhídrico 1M en dietiléter, el precipitado se lavó con dietiléter y se secó al vacío para proporcionar 50 mg (53% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 9.35 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.64 (ddd, J = 9, 2, 1 Hz, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.43 (d, J = 2Hz, 1 H), 8.04 (m, 1 H), 7.89 (m, 4 H), 3.92 (d, J = 14 Hz, 2H), 3.57 (d, J=13 Hz, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.86 (s, 3 H), 2.82 (m, 2H); NMR^{13}C (D_20, 100 MHz) δ 163.2, 151.1, 140.6,

137.9, 137. 7,135. 7,135. 5,135. 4,131. 7, 131.6, 126.7, 125.7, 125.5, 121.6, 112.9, 50.7, 41.2, 40.9; MS (ES) m/z 453 (M^++1).

Los siguientes Ejemplos 208-213 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 207:

Ejemplo 208

Clorhidrato 3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida

Material de partida: ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenilborónico y 3-amino-6-bromo-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida. Se realizó la purificación mediante cromatografía en una columna con sílica gel y se utilizó como eluyente acetato de etilo hasta acetato e etilo/metanol (1:1), seguido de la formación de la sal de clorhidrato en 3 mL de una mezcla de cloruro de metileno/metanol (v/v = 3:1) por la adición de 5 mL de ácido clorhídrico 1M en dietiléter, que luego de lavar con dietiléter y secar, proporcionó 70 mg (23% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 9.01 (s, 1H), 8.79 (d, J = 6Hz, 1H), 8. 75 (m, 1H), 8.15 (m, 3H), 7.83 (d, J = 9Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.90 (d, J=14Hz, 2H), 3.56 (d, J=12 Hz, 2 H), 3.39 (br m, 4H), 3.20 (t, J = 12Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.79 (m, 2H) ; 2.03 (br s, 4H); NMR^{13}C(D_2O, 100 MHz) 8 166.9, 154.5, 146.0, 143.8, 143. 4, 142. 7,141.1, 138.4, 135. 1,133. 6,128. 6,127. 8,126. 9,124. 4,55. 5,53. 1,52. 9,43. 5,43. 1,22. 9; MS (ES) m/z 537 (M^++1).

2604
260

Ejemplo 209

Clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-il]pirazin-2-caboxamida

Materiales de partida: ácido 2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico y 3-amino-6-bromo-N-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida. Se realizó la purificación mediante cromatografía en una columna con sílica gel y se utilizó como eluyente acetato/heptano (10:1) hasta acetato de etilo/mrtanol (1:1), seguido de la formación de la sal de clorhidrato en 3 mL de una mezcla de cloruro de metileno/metanol (v/v = 3:1) por la adición de 5 mL de ácido clorhídrico 1M en dietiléter, que luego de lavar con dietiléter y secar, proporcionó 40 mg (35% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) 8 9.04 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 10,6 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 6Hz, 1H), 7.75 (dd, J=10, 6 Hz, 1H), 3.59 (br m, 4H), 3.36 (m, 6H), 3.04 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.82 (m, 4H); MS (ES) m/z 558 (M^++1).

Ejemplo 210

Clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-caboxamida

Materiales de partida: ácido 2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico y 3-amino-6-bromo-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida. La mezcla producto se filtró a través de un gel de fase reversa C-8 y se utilizó acetonitrilo. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase reversa (columna XTerra C8 19-300 mm) y se utilizó un gradiente de agua/acetonitrilo para proporcionar 21 mg (20% de rendimiento) de la base. La base se disolvió en cloruro de metileno/metanol (89:1, 5.0 mL) y

2655
261

se enfrió hasta 0°C., se adicionó gota agota 5 mL de HCl 1M endietiléter y la mezcla se agitó por 30 minutos a 0°C, el precipitado se recolectó por filtración y se lavó con dietiléter, se cecó para proporcionar 15 mg (12% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 9.42 (d, J = 2Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2Hz, 1H), 8. 53 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 11, 6Hz, 1H), 7.65 (dd, J=10, 5 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.93 (dd, J=8, 8 Hz, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.79 (m, 4H); MS (ES) m/z 572 (M^++1).

Ejemplo 211

Clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-caboxamida

Material de partida: ácido 2,5-difluoro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenilborónico. Rendimiento del 15%: NMR'H (CD_3OD, 400 MHz) δ 9.41 (m, 1H), 8.75 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (dd, J=11, 8Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10, 6Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.37 (t, J = 7Hz, 2H) 3.10 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.93 (m, 2H) 2.12 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.43 (m, 2H), 1.06 (m, 2H); MS (ES) m/z 586 (M^++1).

Ejemplo 212

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-caboxamida

Materiales de partida: ácido 4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenilborónico.Se realizó la purificación mediante cromatografía de fase reversa (C18, gradiente de agua/acetonitrilo) que luego de precipitar proporcionó el compuesto del título, rendimiento del 26%: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 9.42 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8. 50 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.23

(m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.89 (m, 6H), 2.14 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.32 (m, 2H); MS (ES) m/z 550 (M^++1).

Ejemplo 213

Clorhidrato de 3-amino-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-pirazin-2-caboxamida

Materiales de partida: ácido 4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico, rndimiento del 23%: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 9.43 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8Hz, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.97 (dd, J=8, 8, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.00 (m, 2 H), 1.70 (m, 4H); MS (ES) m/z 536 (M^++1).

Ejemplo 214

Clorhidrato de 3-amino-N-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-pirazin-2-caboxamida

Se suspendieron: ácido 3-amino-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxílico (66 mg, 0.19 mmol), 4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-amna (30 mg, 0.16 mmol), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato (91 mg, 0.28 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (35 mg, 0.26 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.1 mL, 0.57 mmol); en 8 mL de acetonitrilo en atmósfera de gas inerte y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. El solvente se retiró al vació y el residuo se separó entre cloruro de metileno y solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y remoción del solvente al vació proporcionó el producto crudo que se purificó mediante cromatografía con sílica gel y se utilizó como eluyente un gradiente de acetato de etilo/heptano (4:1)

hasta acetato de etilo/metanol (1:2). El producto se disolvió en 3 mL de una mezcla de cloruro de metileno/metanol (v/v = 3:1) y se adicionó 5 mL de ácido clorhídrico 1M en dietil éter. El precipitado se lavó con dietiléter y se secó al vacío para producir 15 mg (15% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (d, J = 6Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.95 (m, 3H), 3.54 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.97 (m, 2 H), 1.87 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.70 (m, 4H); MS (ES) m/z 522 (M^++1).

Los siguientes Ejemplos 215-216 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 214:

Ejemplo 215

Clorhidrato de 3-amino-N-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxiamida

Material de partida: 4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-amina, rendimiento del 13%: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9Hz, 2H), 8.00 (d, J = 6Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.19 (t, J = 8Hz, 2H), 3.07 (t, J=8Hz, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.71 (m, 4H); MS (ES) m/z 536 (M^++1).

Ejemplo 216

Clorhidrato de 3-amino-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxiamida

Material de partida: 4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-amina. Se realizó la purificación mediante cromatografía con sílicagel y se utilizó como eluyente un gradiente de acetato de etilo/heptano (4:1) hasta acetato de etilo/metanol (2:1),

seguido de la formación de la sal de clorhidrato en 3 mL de una mezcla de cloruro de metileno/metanol (v/v = 3:1) mediante la adición de 5 mL de ácido clorhídrico 1 M en dietiléter, que luego se lavó con dietiléter y se secó, proporcionó 50 mg (34% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.78 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9Hz, 2H), 7.91 (d, J=5Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.38 (br s, 4H), 3.11 (t, J= 6Hz, 4H), 2.01 (m, 4H), 1.61 (m, 4H); MS (ES) m/z 508 (M^++1).

Ejemplo 217

Clorhidrato de 3-amino-N-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il}-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxiamida

Se disolvieron: ácido 4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico (174 mg, 0.68 mmol), 3-amino-6-bromo-N-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il}pirazin-2-carboxamida (220 mg, 0.62 mmol), carbonato de sodio (181 mg en 0.9 mL de agua, 1.71 mmol), $Pd(dppf)Cl_2XCH_2Cl_2$ (40 mg, 0.05 mmol) bajo atmósfera de gas inerte en 10 mL de tetrahidrofurano, la reacción se calentó hasta 50°C y se agitó por 2 horas. Se adicionaron cloruro de litio (100 mg, 2.3 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0.01 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2XCH_2Cl_2$ (30 mg, 0.04 mmol); se continuó la agitación a 50°C por 10 horas. Se adicionaron 5 ml de solución acuosa csaturada de cloruro de sodio, 15 ml de acetato de etilo y 20 mL de tetrahidrofurano. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. LA filtración y remoción del solvente al vacío proporcionó un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna con sílica gel y se utilizó como eluyente un gradiente de acetato de etilo/heptano (1:1) hasta acetato de etilo/metanol (1.1). El producto se disolvió en 3 mL de una mezcla de cloruro de metileno/metanol (v/v = 3:1) y se adicionó 5 mL de ácido clorhídrico 1M en dietil

éter. El precipitado se lavó con dietiléter y se secó al vacío para producir 35 mg (10% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 9.10 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.92 (m, 6H), 1.61 (m, 4H); NMR^{13}C (D_2O, 100 MHz) δ 166. 7,154. 2,145. 4,144. 1,142.5, 141.5, 140.0, 138.4, 136.1, 134.5, 128.9, 128.3, 126.5, 124.4, 55.7, 48.7, 43.8, 25.1; MS (ES) m/z 482 (M^++1).

Ejemplo 218

Clorhidrato de 3-amino-N-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il}-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxiamida

El compuesto del título se preparó como se describe para el Ejemplo 217 y se utilizó ácido 4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenilborónico, rendiiento del 14%: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 9.03 (s, 1H), 8. 80 (m, J = 6Hz), 8. 69 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.06 (d, J= 7Hz, 2H), 7.69 (d, J= 7Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.88 (s, 4H), 1.50 (m, 4H), 1.32, (m, 2H); MS (ES) m/z 496 (M++1).

Los siguientes Ejemplos 219-225 se sintetizaron como se describe para el Ejemplo 240:

Ejemplo 219

Clorhidrato de 3-amino-6-{3-etil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxiamida

Material de partida: 3-amino-6-{3-etil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida, rendimiento del 99%: NMR^{1}H (D_2O) δ 9.34 (d, J= 2Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6Hz, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 9, 6Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.76 (d, J=8 Hz, 1H), 3.87 (m,

2H), 3.59 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.89 (q, 7 = 8Hz, 2H); 1.26 (t, J = 8Hz, 3H).

Ejemplo 220

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxiamida

Material de partida: 3-amino-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida: rendimiento del 96%: NMR^{1}H (D_2O) δ 9.34 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5Hz, 1H), 8.44 (d, J=9 Hz, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.87 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.19 (m, 4H), 2.91 (s, 3H); NMR ^{13}C (D_2O) δ 165.0, 154.6, 146.6, 145.8, 142.7, 137.9, 137.4, 136.0, 135.9, 133.3, 132.6, 127.9, 127.7, 124.2, 123.6, 117.5, 53.3, 43.29, 43.1; MS (TSP) m/z 538 (M^++1).

Ejemplo 221

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-{[(2-aminoetil)amino]sulfonil}-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxiamida

Material de partida: 3-amino-6-{4-{[(2-aminoetil)amino]sulfonil}-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida, rendimiento del 95%: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 9.33 (d, J = 2Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5Hz, 1H), 8.44 (m, 1H), 8. 00 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 2H); MS (TSP) m/z 498 (M^++1).

Ejemplo 222

Clorhidrato de 4-amino-4'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-N-piridin-3-il-1,1'-bifenil-3-carboxiamida

Material de partida: 4-amino-4'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-N-piridin-3-il-1,1'-bifenil-3-carboxiamida, rendimiento del 62%: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 9.26 (s, 1H), 8.50 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8Hz, 2H), 7.71 (d, J= 9Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9Hz, 1H), 3.86 (d, J = 14Hz, 2H), 3.55 (d, J= 13 Hz, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.75 (m, 2H); NMR^{13}C (D_2O) δ 145.0, 144.95, 138.5,137.3, 136.7, 133.1, 132.6, 131.9, 130.1, 128.6, 127.9, 127.8, 127.4, 120.7, 118.0, 52.9, 43.5, 43.1.

Ejemplo 223

Clorhidrato de 2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]nicotinamida

Material de partida: 2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]nicotinamida, rendimiento del 85%: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 9.04 (d, J= 2 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.78 (d, J = 6Hz, 1H), 8.51 (d, J= 2Hz, 1H); 8.04 (d, J = 6Hz, 1H), 7.99 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.26 (br m, 6H), 2.90 (s, 3H), 2. 69 (br m, 2H), 2.10 (m, 4H); MS (ES) m/z 536 (M^++1).

Ejemplo 224

Clorhidrato de 3-amino-N-piridin-3-il-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida

Material de partida: 3-amino-N-piridin-3-il-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida, rendimiento del 97%: NMR^{13}C (CD_3OD, 100 MHz) δ 166.72, 156.06, 147.03, 141.26,139.74, 139.30, 138.16, 137.43, 137.14, 134.08, 129.17,128.20,127.48, 127.48.124.58, 26.22; MS (ES) m/z 425 (M^++1).

Ejemplo 225

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Material de partida 3-amino-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida, rendimiento del 95%: NMR^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 9.54 (m, 1H), 8.84 (m, 2H), 8. 56 (d, J= 9Hz, 1 H), 8.31 (d, J= 8Hz, 2H), 8.9 (d, J=8, 6Hz, 1H), 7.82 (d J=8 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6Hz, 4H), 1.59 (m, 4H), 1.40 (m, 2H); MS (ES) m/z 439 (M^++1).

Ejemplo 226

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Se calentó una solución de 4-[(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenil)sulfonil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0.3 g, 0.56 mmol) en metanol/cloruro de metileno (10:2) mL) a 60°C por 6 horas. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol/agua (2:1), se filtró y el solvente se evaporó para proporcionar 0.28 g (98% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8.31 (d, J = 2Hz, 1H), 8.58 (s, 1H) 8.53 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.05 (d, J=8Hz, 2H), 7.97 (dd, J=9, 6Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8Hz, 2H), 3.26 (br s, 8H); NMR^{13}C (D_2O, 100 MHz) δ 165.1, 154.1, 145.5, 140.3, 137.6, 137.4, 137.1, 137.0, 133.5, 132.7, 128.5,128.0, 126.4, 123.9, 43.1, 43.1; MS (ES) m/z 440.20 (M^++1).

Ejemplo 227

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-{[(2-aminoetil)amino]sulfonil}-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Se adicionó HCl 1.0 M (25 mmol) en dietiléter a una solución de 2-[[4-[5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenil)sulfonil]-(*terc*butoxicarbonil)aminoetilcarbamato de *terc*-butilo en 40 mL de metanol La mezcla resultante se agitó bajo reflujo por 38 horas. Se evaporó el solvente y se adicionó una mezcla desolución acuosa saturada de carbonato de sodio y cloruro de metilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se evaporó. Se realizó la purificación mediante cromatografía en columna y se utilizó cloruo de metileno/metanol (7:3) para proporcionar 0.26 g (62% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido marrón: NMR^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.67 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.96 (d, J=2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8, 1Hz, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.99 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.93 (br s, 2H), 7.45 (dd, J = 8,5 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7Hz, 2H); MS (ES) m/z 498 (M^++1)

Ejemplo 228

Clorhidrato de 3-amino-6-[4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Se adicionó gota a gota 4.2 mL de HCl 1.0 M en dietiléter a una solución enfriada a 0°C de 4-[2-(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de de *terc*-butilo(0.300 g, 0.58 mmol) en 35 mL de metanol. La solución se agitó a temperatura ambiente por 92 horas. El solvente se evaporó y el sólido resultante se disolvió en metanol en reflujo (160 mL). Se adicionó 4.0 mL de HCl 0.7 M en dietiléter y la mezcla resultante se calentó a reflujo por 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se secó al vacío para proporcionar 0.25 g (88% de rendimiento) del compuesto del título: NMR'H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 11.09 (s, 1H), 10.00 (br s, 2H), 9.41 (d, J = 2Hz,

1 H), 8.95 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 8.68 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.06 (dd, J = 9, 6 Hz, 1H), 7.12 (d 7= 9 Hz, 2H), 4.51 (m, 2H), 3.57 (m, 10H); MS (ES) m/z 420 (M^++1).

Ejemplo 229

Clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó como sedescribe para el Ejemplo 228 y se utilizó 4-[2-(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}-2,5-difluorofenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se calentó a 60°C por 1 hora y fue suficiente para completar la reacción, rendimiento del 91%: NMR^{1}H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 10.99 (s, 1H), 9.79 (br s, 2H), 9.29 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.62 (d, J = 5 Hz, 1H), 8. 33 (dd, J =12, 7 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8, 5 Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.40 (dd, J = 13, 7Hz, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.49 (m, 4H).

Ejemplo 230

Clorhidrato de 3-amino-6-[5-(piperazin-1-ilcarbonil)2-furil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Se disolvió 4-(5-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}-2-furoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (97 mg, 0.2 mmol) en 2 mL de metanol y 2 mL de cloruro de metileno. Se adicionó 1 mL de ácido clorhídrico 1M en dietiléter y la mezcla dereacción se calentó por 3 horas a reflujo. El solvente se retiró al vacío y el residuo se lavó con 3 mL de cloruro de metileno/metanol (5:1) par proporcionar 40 mg (43% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo: NMR^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 9.35

(m, 1H), 8.63 (ddd, J = 9, 2, 1Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.08 (d, J= 4Hz, 1H), 7.00 (d, J = 4Hz, 1H), 4.05 (br s, 4H), 3.38 (m, 4H), NMR^{13}C (D_2O, 100MHz) δ 165.2, 160.3, 153.9, 152.8, 144.7, 144.6, 137.8, 137.2, 136.8, 133.0, 131.7, 127.9, 123.7, 120.0, 109.2, 43.3; MS (ES) m/z 394 (M^++1).

Ejemplo 231

Clorhidrato de 3-amino-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida

Se adicionó gota a gota 5 mL de HCl 1.0 M en dietiléter a una solución enfriada a 0°C de de 3-amino-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida (0.175 g, 0.33 mmol) en 10 mL de cloruro de metileno. La solución se agitó a 0°C por 30 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con dietil éter y se secó. Se realizó la purificación mediante cromatografía de fase reversa (columna XTerra C8 19X300 mm) y se utilizó un gradiente de agua/acetonitrilo par proporcionar 53 mg del compesto de partida. La formación de la sal descrita anteriormente se repitió par producir 41 mg (85% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) m/z 524 (M^++1).

Ejemplo 232

Ácido 4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}benzóico

Se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (1.05 g, 0.91 mmol) a una solución de 3-amino-6-bromo-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida (2.0 g, 6.8 mmol), ácido 4-carboxifenilborónico (1.12 g, 6.7 mmol) y carbonato de sodio (2.88 g, 27.2 mmol) en 240 mL de tetrahidrofurano/agua (1:1), la mezcla resultante se calentó a 75°C por 16 días. Se evaporó el solvente y el residuo se disolvió en

agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y luego se neutralizó con HCl al 10% (ac) hasta pH 7. Los cristales formados se filtraron y secaron al vacío para proporcionar 1.7 g (77% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) m/z 336 (M^++1).

Ejemplo 233

3-amino-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

En un balón de fondo redondo ajustado a un condensador, se agitó a 80°C una mezcla de: 3-amino-6-bromo-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida (23 mg, 78 µmol), N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida (24 mg, 78 µmol) y $Pd(dppf)Cl_2XCH_2Cl_2$ (3.2 mg, 3.9 µmol) e n 2 mL de tolueno, 0.2 mL de etanol y 0.2 mL de solución de Na_2CO_3 2M, durante la noche. Se adicionó 0.5 g de sílica gel a la reacción y la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna con sílica gel y se utilizó heptano/acetato de etilo (1:1) como eluyente par proporcionar 30 mg (96% de rendimiento) del compuesto del título: NMR^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.62 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.52-8.50 (m, 2H), 8.37 (dd, J = 5, 1Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 8, 2 y 2Hz, 1 H), 7.85 (br s, 2H), 7.83-7.81 (m, 2 H), 7.45 (dd, J = 8, 5Hz, 1H), 2.65 (s, 6H); MS (ES) m/z 399 (M^++1).

Ejemplo 234

3-amino-6-{3-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

El compuesto se preparó como se describe para el Ejemplo 233 y se utilizó N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida:

rendimiento del 24%, p.f. 234.5-238.0°C; NMR'H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.65 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2Hz, 1H), 8.64-8.61 (m, 1H), 8.37-8.36 (m, 2H), 8.21 (ddd, J = 8, 2 y 3 Hz, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8,5 Hz, 1H), 2.68 (s, 6H); MS (ES) m/z 399 (M^++1).

Ejemplo 235

3-amino-6-{2-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

El compuesto se preparó como se describe para el Ejemplo 233 y se utilizó N,N-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida: rendimiento del 60%, p.f. 221.5-223.0°C; NMR'H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.56 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8. 32 (dd, J = 5, 1Hz, 1H), 8.19 (ddd, J = 8, 2 y 2Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8Hz, 1H), 7.79-7.78 (m, 2H), 7.75 (br s, 2H), 7.70 (dq, J = 12 y 4Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8, 5Hz, 1H), 2.75 (s, 6H); $NMR^{13}C$ (DMSO-d6,100 MHz) δ 164.90, 154.14, 147.59, 144.90, 141.74, 139.05, 137.08, 136.46, 134.82, 132.73, 132.69, 129.16, 128.39, 127.08, 123.74, 122.26, 37.13 ; MS (ES) m/z 399 (M^++1).

Ejemplo 236

3-amino-6-[4-(aminosulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

El compuesto se preparó como se describe para el Ejemplo 233 y se utilizó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida: rendimiento del 40%: NMR^1H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.61 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8. 98 (d, J = 2Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9Hz, 2H), 8.37 (dd,J = 5, 1 Hz, 1H), 8.21 (ddd, J = 8, 2 y 2Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.82 (br s, 2H), 7.44 (dd, J= 8, 5 Hz, 1H) ; $NMR^{13}C$ (DMSO-d6, 100 MHz) δ 165.06, 154.70, 145.52, 145.22, 143.46,

143.27, 138.86, 137.03, 134.63, 128.73, 126.06, 126.01, 123.85, 123.56 ;MS (ES) m/z 370.97 (M^++1).

Ejemplo 237

2-amino-5-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilnicotinamida

Se mezclaron: 2-amino-5-bromo-N-piridin-3-ilnicotinamida (0.10 g, 0.34 mmol), N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-doxaborolan-2-il)bencensulfonamida (0.13 g, 0.41 mmol) y $Pd(pddf)Cl_2XCH_2Cl_2$ (12.4 mg, 17.2 μmol) en 2 mL de tolueno/etanol (1:1) y 0.20 mL de solución saturada de Na_2CO_3 (ac). Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción por 5 minutos y la mezcla se calentó por 16 horas. Se adicionó sílica gel y se evaporó el solvente. El residuo se purificó en una columna con sílica gel y se utilizó como eluyente un gradiente de heptano 100% hasta acetato de etilo 100%, para producir 95 mg (79% de rendimiento). Se realizó purificación adicional y se utilizó cromatografía de fase reversa C18 con gradiente de agua/acetonitrilo, que proporcionó 36 mg (26% de rendimiento) del compuesto del título comko un sólido: H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 2.70 (s, 6H), 7.87 (d, J = 9Hz, 2H), 7.93 (dd, 6Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9Hz, 2H), 8.62 (d, J = 6Hz, 1H), 8.67 (d, J = 9Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 11. 60 (s, 1H); MS (ES) m/z 398 (M+1).

Ejemplo 238

3-amino-6-(4-{[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

El compuesto se preparó como se describe para el Ejemplo 233 y se utilizó ácido 4-{[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]sulfonil}fenilborónico: rendimiento del

86%: p.f. 219-227°C (descomposición); NMR^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10.61 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8. 47 (d, J = 8Hz, 2H), 8.38 (d, J = 4Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 4H), 7.69 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8,5 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 4 Hz, 4H), 2. 80 (q, J = 7 Hz. 2H), 2.22 (m, 6H), 1.52 (quint, J = 7 Hz, 2H); NMR^{13}C (DMSO-d6, 100 MHz) δ 165.0, 154.7, 145.5, 145.2, 143.2, 139.6, 139.3, 136.8, 134.6, 128.6, 126.9, 126.2, 123.8, 123.5, 66.2, 55.3, 53.2, 40.8, 25.9; MS (ES) m/z 498 (M^++1).

Ejemplo 239

3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

El compuesto se preparó como se describe para el Ejemplo 233 y se utilizó ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenilborónico: rendimiento del 79%, p.f. se descompone entre 220-229°C; NMR^{1}H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9.85 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4Hz, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8, 5Hz, 1H), 3.37 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 2.56 (m, 3H); NMR^{13}C (DMSO-d6, 100 MHz) δ 172.1, 162.6, 153.7, 153.6, 149.6, 146.2, 142.9, 142.0, 136.4, 135.0, 134.4, 132.5, 131.7, 61.5, 52.6 ; MS (TSP) m/z 454 (M^++1).

Ejemplo 240

Clorhidrato de 3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida

Se adicionó 0.81 mL de HCl 1 M en dietiléter a una solución de 3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida (0.096 g, 0.21 mmol) en 8 mL de cloruro de metileno/metanol (0.95:0.05). El precipitado

amarillo se filtró, se lavó con dietiléter y se secó al vacío par producir el compuesto del título como un sólido amarillo: p.f. 217-223°C (descomposición).

Formolucaiones fármacéuticas

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, que es el de proporcionar una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la quinasa sintasa glucógeno-3.

La composición puede ser en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo como una tableta, pastilla, jarabe, polvo, gránulo o cápsula; para injección parenteral, que incluye intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión, como una solución, suspensión o emulsión estéril; para la adiministración tópica como un ungüento, parche o crema o para la administración rectal como un supositorio.

Las composiciones anteriores, en general, se pueden preparar de una forma convencional y utilizar excipientes, diluyentes o portadores inertes convencionales.

Las dosis diarias adecuadas de los compuestos de la fórmula I, en el tratamiento de un mamífero que incluye al hombre, son aproximadamente 0.01 a 250 mg/Kg de peso corporal en administración peroral y aproximadamente 0.001 a 250 mg/Kg de peso corporal en administración parenteral. La dosis típica diaria de los ingredientes activos varía dentro de un amplio rango y

dependerá de varios factores tal como la indicación oportuna, la ruta de administración, la edad, el peso y el sexo del paciente y puede ser determinada por el médico.

Los siguientes cuadros ilustran formas de dosificaciones farmacéuticas representativas que contiene un compuesto de la fórmula I, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (de aquí en adelante compuesto X), para uso terapéutico o preventivo en mamíferos:

(a):Tableta	mg/tableta
Compuesto X	100
Lactosa	182.75
Croscarmelosa sódica	12.0
Pasta de almidón de maiz (5% p/v de pasta)	2.25
Esterato de magnesio	3.0

(b):Cápsula	mg/cápsula
Compuesto X	10
Lactosa	488.5
Esterato de magnesio	1.5

(c):Inyección	(50mg/ml)
Compuesto X	5.0% p/v
Solución de hidróxido de sodio 1M	15.0% v/v
Ácido clorhídrico 0.1 M	(Para ajustar el pH a 7.6)
Polietilenglicol 400	4.5% p/v
Agua para inyección	Hasta el 100%

Las formulaciones anteriores se pueden obtener por procedimientos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico.

Uso médico

Se ha encontrado, de manera sorprendente, que los compuestos definidos en la presenente invención, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son muy adecuados para inhibirr la quinasa sintasa glucógeno-3 (GSK3). En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la quinasa sintasa glucógeno, es decir, los compuestos se pueden utilizar para producir un efecto inhibitorio de la GSK3 en mamíferos, que incluye al hombre, que necesitan de tal prevención y/o tratamiento.

La GSK3 es sumamente expresada en el sistema nervioso central y periférico y en otros tejidos. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la invención sean muy adecuados para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la quinasa sintasa glucógeno-3 en el sistema nervioso central y periférico. En particular, tales compuestos de la invención, se espera que sean adecuados para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas en espacial con: demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal de tipo Parkinson, demencia compleja de Parkinson de Gaum, demencia por HIV, enfermedades asociadas con patologias de enmarañamiento neurofibrilar, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, demencia pugilística, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma cerebral y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, trastornos bipolares, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognoscitivos, diabetes tipo I, tipo II y neuropatía diabética, pérdida del cabello y medicación anticonceptiva.

La dosis requerida para el tratamiento terapéutico o preventivo de una enfermedad particular, necesariamente dependerá del huésped tratado, de la ruta de administración y de la severidad de la enfermedad a ser tratada.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I como se definie anteriormente, en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratmiento de condiciones asociadas con la GSK3.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" incluye el tratamiento como también la prevención, a menos que exitan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéutiamente" deben ser interpretados de manera apropiada.

La invención también proporciona un método para tratar o prevenir las condiciones asociadas con la GSK3, en un paciene que sufre, o está en riesgo de dicha condición, que comprende la administración a un paciente, de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, como de sefinió anteriormente.

Usos no-médicos

Además de sus usos en medicina terapéutica, los compuestos de la fórmula I, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores relacionados con la actividad de la GSK3 en

animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, micos, ratas y ratones, como parte de la investigación para nuevos agentes terapéuticos.

Farmacología

Determinación de la competición de ATP en ensayo de proximidad de centelleo de la GSK3β.

Ensayo de proximidad de centelleo de la GSK3β.

Los experimentos de competición se llevaron a cabo por duplicado con 10 (diez) concentraciones diferentes de los inhibidores en placas de microtítulo de fondo transparente (Wallac, Finlandia). Se adicionaron sustrato de péptido biotinilado, biotin-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO_3H_2)-Pro-Gln-Leu (AstraZeneca, Lund) a una concentración final de 1μM en una solución amortiguadora que contenía GSK3β recombinante humano 1 mU (Universidad de Dundee, R.U), ácido morfolinpropansulfónico (MOPS) 12 mM, pH 7.0, EDTA 0.3 mM, β-mercaptoetanol 0.001%, 0.004% de Brij 35 (un detrgente natural), 0.5% de glicerol y 0.5 μg de BSA/25 μl. Se dio inicio a la reacción mediante la adición de 0.04 μCi[γ-^{33}P]ATP (Amersham, R.U.) y ATP no marcado a una concentración final de 1μM y el volumen de ensayo fue de 25μl. Luego de la incubación por 20 minutos a temperatura ambiente, se detuvo cada reacción mediante la adición de 25μl de solución de parada, que contenía EDTA 5 mM, ATP 50 μM, 0.1% de Tritón X-100 y 0.25 mg de estreptavidina y se cubrieron los moldes del ensayo de proximidad de centelleo (SPA) (Amersham, R.U). Luego de 6 horas, se detrminó la radioactividad en un contados de líquido de centelleo (1450 MicroBeta Triluz, Wallac). Se analizaron las curvas de inhibición mediante regresión no lineal y se utilizó el programo GraphPad

Prism, USA. El valor de K_m de ATP para la GSK3β, se utilizó para calcular las constantes de inhibición (K_i) de varios compuesto, que fue de 20μM.

Se han utilizado las siguientes abreviaciones:

MPOS	ácido morfolinpropansulfónico
EDTA	ácido etilendiaminotetracético
BSA	Albúmina de suero bovino
ATP	Adenosin Trifosfatasa
SPA	Ensayo de proximidad de centelleo
GSK3	Quinasa sintasa glucógeno 3
$Pd(dppf)Cl_2$	[1.1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
$Ni(dppe)Cl_2$	[1.1'-Bis(difenilfosfino)etan]dicloroníquel (II)

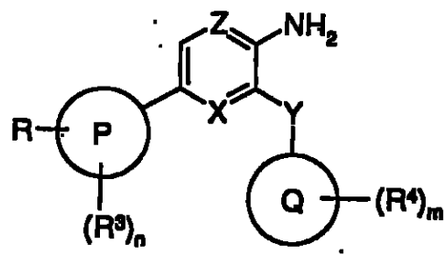
Resultados

Los valores típicos de K_i para los compuestos de la presente invención se encuentran en el rango de 0.001 hasta aproximadamente 10,000 nM, de forma preferible de aproximadamente 0.001 hasta aproximadamente 1000 nM, en particular se prefiere de aproximadamente 0.001 nM hasta 300 nM.

286
272

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I



(I)

en donde:

Z es CH o N;

Y es $CONR^5$, NR^5CO, SO_2NR^5, NR^5SO_2, CH_2NR^5, NR^5CH_2, NR^5CONR^5, alquilenoC_{1-6}, CH_2CO, $COCH_2$, CH=CH, OCH_2 ó CH_2O;

X es CH o N;

P es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S y dicho anillo fenílico o anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros se puede opcionalmente fusionar con un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O ó S;

Q es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S de los cuales al menos un átomo se selecciona de nitrógeno;

R es CHO, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquil$C_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$, Oalquil$C_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$, Oalquil$C_{1-6}(SO)NR^1R^2$, alquil$C_{1-6}(SO)NR^1R^2$, alquil$C_{0-6}NR^1(SO)R^2$, Oalquil$C_{1-6}NR^1(SO)R^2$, alquil$C_{0-6}NR^1(SO_2)NR^1R^2$, Oalquil$C_{1-6}NR^1(SO_2)R^2$, alquil$C_{0-6}(SO_2)$alquil$C_{1-6}NR^1R^2$,

287
287

$OalquilC_{0-6}(SO_2)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}(SO)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}(SO)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}SalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}SalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}$, $alquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}CONR^{10}R^{11}$, $OalquilC_{0-6}CONR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{10}(CO)R^{11}$, $OalquilC_{1-6}NR^1(CO)R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{11}(CO)R^{10}$, $alquilC_{0-6}COR^{11}$, $OalquilC_{1-6}COR^1$, $alquilC_{0-6}NR^{10}R^{11}$, $alquilC_{0-6}O(CO)R^{11}$, $OalquilC_{1-6}O(CO)R^1$, $alquilC_{0-6}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $alquilC_{0-6}C(NR^{11})N(R^{10})_2$, $OalquilC_{0-6}C(NR^1)NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{10}(CO)OR^{11}$, $OalquilC_{1-6}NR^1(CO)OR^2$, $alquilC_{0-6}NR^{11}(CO)OR^{10}$, $OalquilC_{1-6}CN$, NR^1OR^2, $alquilC_{0-6}(CO)OR^8$, $OalquilC_{1-6}(CO)OR^1$, $NR^1(CO)NR^1R^2$, $NR^1(CO)(CO)R^2$, $NR^1(CO)(CO)NR^1R^2$, OR^{12} ó SO_3R^1;

R^1 y R^2 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $(CO)OR^8$, $alquilC_{0-6}$heterocicloalquilo, $alquilC_{1-6}NR^6R^7$, $alquilC_{0-6}$arilo y $alquilC_{0-6}$heteroarilo, en donde cualquier $alquiloC_{1-6}$, $alqeniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}$heterocicloalquilo, $alquilC_{0-6}$heteroarilo puede ser sustituido por uno o más A;

R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ò S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^3 y R^4 son de manera independiente seleccionados de halo, nitro, CHO, $alquilC_{0-6}CN$, $OalquilC_{1-6}CN$, $alquilC_{0-6}OR^6$, $OalquilC_{1-6}OR^6$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, $alquilC_{0-6}NR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}NR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}NR^6R^7$, NR^6OR^7 $alquilC_{0-6}CO_2R^6$, $OalquilC_{1-6}CO_2R^6$, $alquilC_{0-6}CONR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}CONR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}NR^6(CO)R^7$, $alquilC_{0-6}NR^6(CO)R^7$, $O(CO)NR^6R^7$, $NR^6(CO)OR^7$, $NR^6(CO)NR^6R^7$, $O(CO)OR^6$, $O(CO)R^6$, $alquilC_{0-6}COR^6$, $OalquilC_{1-6}COR^6$,

$NR^6(CO)(CO)R^6$, $NR^6(CO)(CO)NR^6R^7$, SR^6, $alquilC_{0-6}(SO_2)NR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}NR^6(SO_2)R^7$, $Oalquil_{0-6}(SO_2)NR^6R^7$, $alquilC_{0-6}(SO)NR^6R^7$, $OalquiloC_{1-6}(SO)NR^6R^7$, SO_3R^6, $alquilC_{0-6}NR^6(SO_2)NR^6R^7$, $alquilC_{0-6}NR^6(SO)R^7$, $OalquilC_{1-6}NR^6(SO)R^7$, $OalquilC_{0-6}SO_2R^6$, $alquilC_{0-6}SO_2R^6$, $alquilC_{0-6}SOR^6$, $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}$arilo y $alquilC_{0-6}$heteroarilo, en donde cualquier $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquilo$, $alquilC_{0-6}$arilo y $alquilC_{0-6}$heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más A;

m es 0, 1,2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^5 es hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}$arilo, $alquilC_{0-6}$heteroarilo, $alquilC_{1-6}NR^6R^7$ ó $alquilC_{1-6}CONR^6R^7$;

R^6 y R^7 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $(CO)OR^8$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}$arilo, $alquilC_{0-6}$heteroarilo y $alquilC_{1-6}NR^8R^9$;

R^6 y R^7 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^8 y R^9 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}$arilo y $alquilC_{0-6}$heteroarilo;

R^8 y R^9 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{10} es hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}$arilo, $alquilC_{0-6}$heteroarilo ó $alquilC_{1-6}NR^8R^9$;

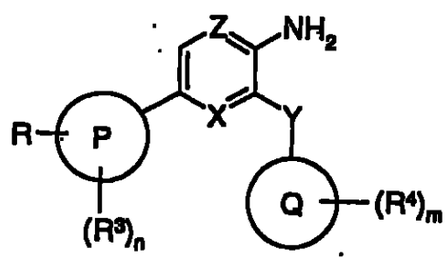
R^{11} es alquil$C_{1-6}NR^8R^9$ o alquilC_{0-6}heterocicloalquilo;

R^{10} y R^{11} juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{12} es un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A; en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}heterocicloalquilo, alquilC_{0-6}arilo, alquilC_{0-6}heteroarilo definido bajo R^5 a R^{12} puede ser sustituido por uno o más A;

A es halo, nitro, CHO, CN, OR^6, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluoromteoxilo, alquil$C_{0-6}NR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6R^7$, CO_2R^6, $CONR^6R^7$, $NR^6(CO)R^6$, $O(CO)R^6$, COR^6, SR^6, $(SO_2)NR^6R^7$, $(SO)NR^6R^7$, SO_3R^6 SO_2R^6ó SOR^6, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición que el compuesto no es el éster etílico del ácido 4-[4-[5-amino-6-(fenilmetil)pirazinil]fenoxi] butanóico.

2. Un compuesto que tiene la fórmula I



(I)

en donde:

Z es N;

Y es $CONR^5$, NR^5CO, SO_2NR^5, NR^5SO_2, CH_2NR^5, NR^5CH_2, NR^5CONR^5, CH_2CO, $COCH_2$, CH=CH, OCH_2 ó CH_2O;

X es CH o N;

P es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S y dicho anillo fenílico o anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros se puede opcionalmente fusionar con un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O ó S;

Q es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S de los cuales al menos un átomo se selecciona de nitrógeno;

R es CHO, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, $alquilC_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$, $OalquilC_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}(SO)NR^1R^2$, $alquilC_{1-6}(SO)NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}NR^1(SO)R^2$, $OalquilC_{1-6}NR^1(SO)R^2$, $alquilC_{0-6}NR^1(SO_2)NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}NR^1(SO_2)R^2$, $alquilC_{0-6}(SO_2)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{0-6}(SO_2)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}(SO)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}(SO)alquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}SalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}SalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}$, $alquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}CONR^{10}R^{11}$, $OalquilC_{0-6}CONR^1R^2$, $OalquilC_{1-6}NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{10}(CO)R^{11}$, $OalquilC_{1-6}NR^1(CO)R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{11}(CO)R^{10}$, $alquilC_{0-6}COR^{11}$, $OalquilC_{1-6}COR^1$, $alquilC_{0-6}NR^{10}R^{11}$, $alquilC_{0-6}O(CO)R^{11}$, $OalquilC_{1-6}O(CO)R^1$, $alquilC_{0-6}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $alquilC_{0-6}C(NR^{11})N(R^{10})_2$, $OalquilC_{0-6}C(NR^1)NR^1R^2$, $alquilC_{0-6}NR^{10}(CO)OR^{11}$, $OalquilC_{1-6}NR^1(CO)OR^2$, $alquilC_{0-6}NR^{11}(CO)OR^{10}$, $OalquilC_{1-6}CN$, NR^1OR^2, $alquilC_{0-6}(CO)OR^1$, $OalquilC_{1-6}(CO)OR^1$, $NR^1(CO)NR^1R^2$, $NR^1(CO)(CO)R^2$, $NR^1(CO)(CO)NR^1R^2$, ó SO_3R^1;

R^1 y R^2 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquil$C_{1-6}NR^6R^7$, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo, en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqeniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo puede ser sustituido por uno o más A;

R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ò S, y si dicho anillo heterocíclico contiene una mitad –NH- ése nitrógeno del anillo puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^3 y R^4 son de manera independiente seleccionados de halo, nitro, CHO, alquilC_{0-6}CN, OalquilC_{1-6}CN, alquil$C_{0-6}OR^6$, Oalquilo$C_{1-6}OR^6$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquil$C_{0-6}NR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6R^7$, OalquilC_{1-6}Oalquil$C_{1-6}NR^6R^7$, NR^6OR^7 alquil$C_{0-6}CO_2R^6$, Oalquil$C_{1-6}CO_2R^6$, alquil$C_{0-6}CONR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}CONR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6(CO)R^7$, alquil$C_{0-6}NR^6(CO)R^7$, $O(CO)NR^6R^7$, $NR^6(CO)OR^7$, $NR^6(CO)NR^6R^7$, $O(CO)OR^6$, $O(CO)R^6$, alquil$C_{0-6}COR^6$, Oalquil$C_{1-6}COR^6$, $NR^6(CO)(CO)R^6$, $NR^6(CO)(CO)NR^6R^7$, SR^6, alquil$C_{0-6}(SO_2)NR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6(SO_2)R^7$, Oalquil$_{0-6}(SO_2)NR^6R^7$, alquil$C_{0-6}(SO)NR^6R^7$, Oalquilo$C_{1-6}(SO)NR^6R^7$, SO_3R^6, alquil$C_{0-6}NR^6(SO_2)NR^6R^7$, alquil$C_{0-6}NR^6(SO)R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6(SO)R^7$, Oalquil$C_{0-6}SO_2R^6$, alquil$C_{0-6}SO_2R^6$, alquil$C_{0-6}SOR^6$, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo, en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquilo, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo puede ser sustituido sobre cualquier átomo de carbono por uno o más A y si dicho heteroarilo contiene una mitad –NH- ése nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por A;

m es 0, 1,2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^5 es hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquilC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquilC$_{0-6}$arilo, alquilC$_{0-6}$heteroarilo, alquilC$_{1-6}$NR^6R^7 ó alquilC$_{1-6}$CONR^6R^7;

R^6 y R^7 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquilC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquilC$_{0-6}$arilo, alquilC$_{0-6}$heteroarilo y alquilC$_{1-6}$NR^8R^9;

R^6 y R^7 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, y si dicho anillo heterocíclico contiene una mitad –NH-, ése nitrógeno del anillo puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^8 y R^9 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquilC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquilC$_{0-6}$arilo y alquilC$_{0-6}$heteroarilo;

R^8 y R^9 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, y si dicho anillo heterocíclico contiene una mitad –NH- ése nitrógeno del anillo puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{10} es hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquilC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquilC$_{0-6}$arilo, alquilC$_{0-6}$heteroarilo, ó alquilC$_{1-6}$NR^8R^9;

R^{11} es alquilC$_{1-6}$NR^8R^9;

R^{10} y R^{11} juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, si dicho anillo heterocíclico contiene una mitad –NH- ése nitrógeno del anillo puede ser opcionalmente sustituido por A;

293
289

en donde cualquier alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquilc$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquilC$_{0-6}$arilo, alquilC$_{0-6}$heteroarilo definido bajo R^5 a R^{11} puede ser sustituido por uno o más A;

A es halo, nitro, CHO, CN, OR^6, alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquilC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquilC$_{0-6}$NR^{6}R^7, OalquilC$_{1-6}$NR^{6}R^7, CO_2R^6, CONR^{6}R^7, NR(CO)R^6, O(CO)R^6, COR^6, SR^6, $(SO_2)NR^6R^7$, (SO)NR^{6}R^7, SO_3R^6, SO_2R^6 ó SOR^6, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde:

Z es N;

Y es $CONR^5$;

X es CH o N;

P es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O ó S;

Q es un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N;

R es alquilC$_{0-6}$$(SO_2)NR^1R^2$, alquilC$_{0-6}$CONR^{10}R^{11}, OalquilC$_{1-6}$NR^{1}R^2, alquilC$_{0-6}$(CO)OR^6 ó OR^{12};

R^1 y R^2 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, (CO)OR^6, alquilC$_{0-6}$heterocicloalquilo, alquilC$_{1-6}$NR^{6}R^7 y alquilC$_{0-6}$heteroarilo, en donde cualquier alquiloC$_{1-6}$ ó alquilC$_{0-6}$heterocicloalquilo puede ser sustituido por uno o más A;

R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^3 y R^4 son de manera independiente seleccionados de halo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquil$C_{0-6}$$NR^8R^7$ y alquiloC_{1-6};

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

R^5 es hidrógeno;

R^6 y R^7 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y (CO)OR^8;

R^6 y R^7 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^8 y R^9 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno y alquiloC_{1-6};

R^8 y R^9 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N ú O, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{10} es hidrógeno o alquiloC_{1-6};

R^{11} es alquil$C_{1-6}$$NR^8R^9$ o alquilC_{0-6}heterocicloalquilo;

R^{10} y R^{11} juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{12} es un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A; en donde alquilC_{0-6}heterocicloalquilo definido bajo R^5 a R^{12} puede ser sustituido por uno o más A;

245
21

A es OR^6, alquiloC_{1-6}, alquil$C_{0-6}NR^6R^7$, COR^6, ó CO_2R^8

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Y es $CONR^5$.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde P es fenilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en P es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde P es furano o tiofeno.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Q es piridina.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R es alquil$C_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R es $(SO_2)NR^1R^2$.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R es Oalquil$C_{1-6}NR^1R^2$.

296
292

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde R está en la posición 4.

13. Un compuesto el cual es

3-amino-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{3-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{2-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-(aminosulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
2-amino-5-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilnicotinamida,
3-amino-6-(4-{[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida ó
3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida
como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o

clorhidrato de 3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

14. Un compuesto el cual es

3-amino-6-[4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[(2-metoxi-1-metiletil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-{2,5-difluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida ó
clorhidrato de 3-amino-6-{3-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida.

15. Un compuesto el cual es

3-amino-N-piridin-3-il-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-pirazin-2-carboxamida,

3-amino-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{3-etil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il}-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-{4-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(2-piridin-2-iletil)amino]sulfonil}fenil)-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)-1-metiletil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]sulfonil}fenil)-pirazin-2-carboxamida,
6-{4-[(4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-3-amino-N-piridin-3-ilpiperazin-2-carboxamida,
2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]nicotinamida,
3-amino-6-(4-{[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[3-(dimetilamino)propil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]carbonil}fenil)-pirazin-2-carboxamida,

2548
294

3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]carbonil}fenil)-pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)etil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)-1-metiletil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-[4-({[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-(4-{[(2-piperidin-1-iletil)amino]carbonil}fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
3-amino-N-piridin-3-il-6-{4-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirazin-2-carboxamida,
4-amino-4'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-N-piridin-3-il-1,1'-bifenil-3-carboxamida,
3-amino-6-[4-[[[2-(4-morfolinil)etil]amino]carbonil]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida,
4-[2-(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
4-[2-(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}-2,5-difluorofenoxi)etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo,
3-amino-6-{5-[(dimetilamino)sulfonil]tien-2-il}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
4-(5-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}-2-furoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo
3-amino-6-[4-[[(2-aminoetil)amino]sulfonil}-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida o
Ácido 4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}benzóico
como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o
clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-{[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]sulfonil}fenil)pirazin-2-carboxamida,

2919
295

clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)propil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[isopropil(2-metoxietil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[2-(dietilamino)etil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-(4-{[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[3-(dimetilamino)propil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)etil]amino}sulfonil)-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-{[[2-(dimetilamino)etil](etil)amino]sulfonil}-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-2-(trifluorometil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazin-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-[4-[[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]carbonilo]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{2-fluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-6-{5-fluoro-2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

320
296

clorhidrato de 3-amino-6-{2,5-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-il-pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-{2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilnicotinamida,
clorhidrato de 3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida,

clorhidrato de 3-amino-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il}-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]-pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-N-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il}-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-{3-etil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-[[(2-aminoetil)amino]sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 4-amino-4'-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-n-piridin-3-il-1,1'-bifenil-3-carboxamida,
clorhidrato de 2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]nicotinamida,
clorhidrato de 3-amino-N-piridin-3-il-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
clorhidrato de 3-amino-6-[5-(piperazin-1-ilcarbonil-2-furil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida y
clorhidrato de 3-amino-N-{5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}-6-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxamida,

16. Un compuesto el cual es

4-[(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenil)sulfonil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo,

3-amino-6-(4-{[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)amino]sulfonil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

3-amino-6-(4-{[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]sulfonil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

3-amino-6-(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

3-amino-6-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

3-amino-6-(4-{[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

3-amino-6-(4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

3-amino-6-[4-({[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

3-amino-6-(4-{[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

3-amino-6-(4-{[(1-etilpiperidin-3-il)amino]carbonil}fenil)-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

3-amino-6-[4-({[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}carbonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,

2-{[(4-{5-amino-6-[(piridin-3-ilamino)carbonil]pirazin-2-il}fenil)sulfonil]-(terc-butoxicarbonil)amino}etilcarbamato de *terc*-butilo ó

3-amino-6-[4-[(1-metil-3-pirrolidinil)oxi]fenil]-N-(3-piridinil)-2-pirazincarboxamida,

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o

3-amino-6-[4-({[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino}sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida.

303
294

17. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en asocio con diluyentes, excipientes o portadores inertes aceptables farmacéuticamente.

18. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 para uso en la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la quinasa sintasa glucógeno-3.

19. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 para el uso en la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal de tipo Parkinson, demencia compleja de Parkinson de Gaum, demencia por HIV, enfermedades asociadas con patologias de enmarañamiento neurofibrilar, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, demencia pugilística, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma cerebral y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, trastornos bipolares, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognoscitivos, diabetes tipo I, tipo II y neuropatía diabética, pérdida del cabello o medicación anticonceptiva.

20. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, para el uso en la prevención y/o tratamiento de demencia o enfermedad de Alzheimer.

304
308

21. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, para el uso en la prevención y/o tratamiento de la diabetes.

22. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso en terapia.

23. El compuesto como se define en la reivindicación 22, para el uso en prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la quinasa sintasa glucógeno-3

24. El compuesto como se define en la reivindicación 22, para el uso en prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal de tipo Parkinson, demencia compleja de Parkinson de Gaum, demencia por HIV, enfermedades asociadas con patologías de enmarañamiento neurofibrilar, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, demencia pugilística, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma cerebral y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, trastornos bipolares, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognoscitivos, diabetes tipo I, tipo II y neuropatía diabética, pérdida del cabello y medicación anticonceptiva.

25. El compuesto como se define en la reivindicación 22, para el uso en prevención y/o tratamiento de demencia o enfermedad de Alzheimer.

305
301

26. El compuesto como se define en la reivindicación 22, para el uso en prevención y/o tratamiento de la diabetes.

27. El uso de un compuesto define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un medicamento para el uso en la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con quinasa sintasa glucógeno-3.

28. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal de tipo Parkinson, demencia compleja de Parkinson de Gaum, demencia por HIV, enfermedades asociadas con patologías de enmarañamiento neurofibrilar, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, demencia pugilística, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma cerebral y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, trastornos bipolares, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognoscitivos, diabetes tipo I, tipo II y neuropatía diabética, pérdida del cabello y medicación anticonceptiva.

29. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la demenjuntos se fusionan para formar cia o enfermedad de Alzheimer.

306.2
39

30. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, em la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la biabetes.

31. Un método de prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la quinasa sintasa glucógeno-3, que comprende la administración a un mamífero, que incluye al hombre con la necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

32. Un método para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal de tipo Parkinson, demencia compleja de Parkinson de Gaum, demencia por HIV, enfermedades asociadas con patologias de enmarañamiento neurofibrilar, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, demencia pugilística, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma cerebral y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, trastornos bipolares, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognoscitivos, diabetes tipo I, tipo II y neuropatía diabética, pérdida del cabello y medicación anticonceptiva, que comprende la administración a un mamífero, que incluye al hombre con necesidad de tal prevención o tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

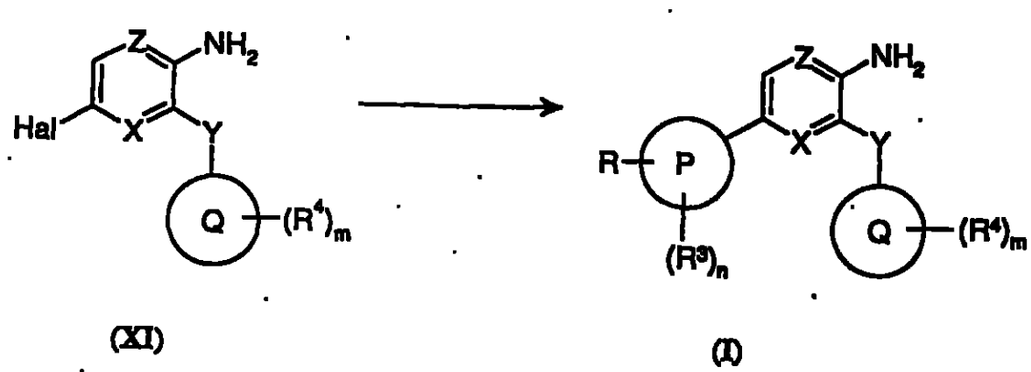
307
293

33. Un método de prevención y/o tratamiento de demencia o enfermedad de Alzeheimer que comprende la administración a un mamífero, que incluye al hombre con la necesidad de tal prevención y/o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

34. El método de prevención y/o tratamiento de la diabetes que comprende la administración a un mamífero, que incluye al hombre con la necesidad de tal prevención y/o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un cmpuesto de la fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

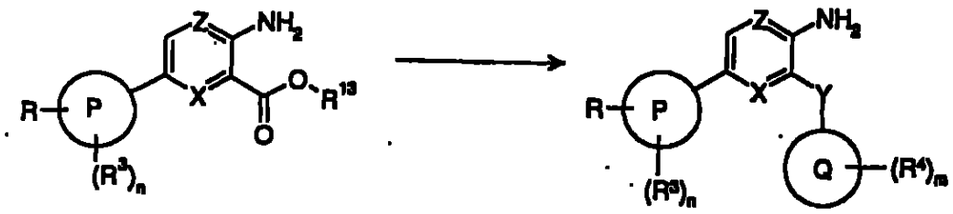
35. El proceso de preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde Z, Y, X, P, Q, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, A, m y n son como de definen en la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:

A) el acoplamiento de deshalogenación de un compuesto de la fórmula XI con una especie de arilo para producir un compuesto de la fórmula I:



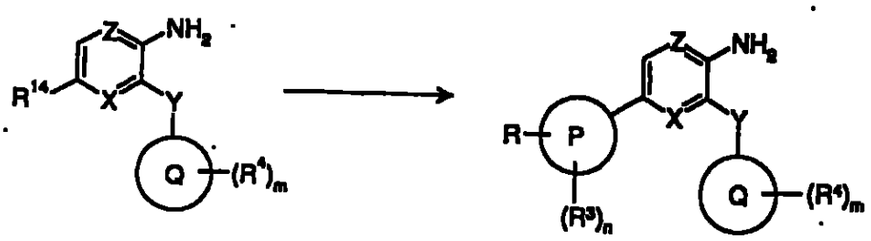
(XI) (I)

B) la amidación de un compuesto de la fórmula XIII con una amina apropiada:

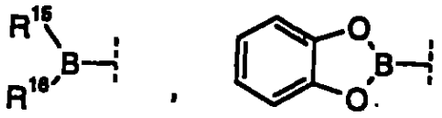


(XIII) (I)

c) el acoplamiento de deshalogenación de un compuesto de la fórmula XV con una especie de arilo para proporcionar un compuesto de la fórmula I:



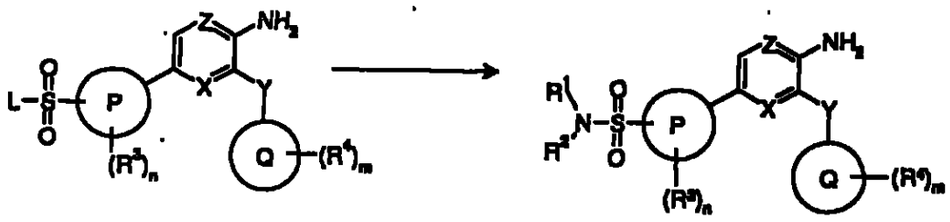
(XV) (I)



en donde R^{14} es y

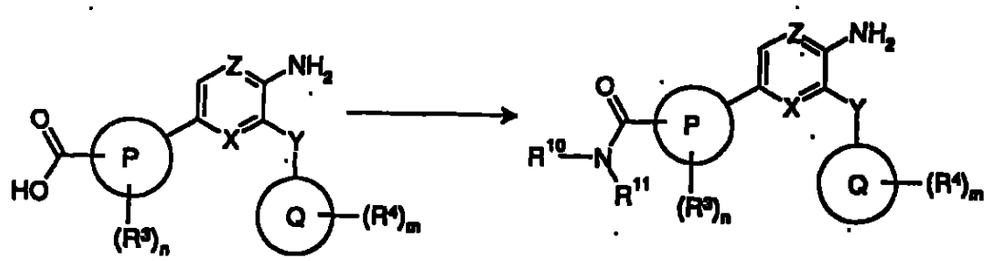
R^{15} y R^{16} son alquiloC$_{1-6}$ ó alquiloC$_{1-3}$ juntos se fusionan para formar un cicloalquiloC$_{2-3}$-oxígeno-boro de 5 o 6 miembros y las mitades alquilo, cicloalquilo y arilo pueden ser opcionalmente sustituidas;

D) la reacción de un compuesto de la fórmula XVI, en donde L es un grupo con una amina apropiada, para dar un compuesto de la fórmula Ia:



(XVI) (Ia)

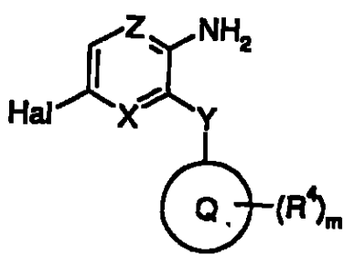
E) la amidación de un compuesto de la fórmula Ib, en donde R es COOH, con la amina apropiada para dar un compuesto de la fórmula Ic:



(Ib) (Ic)

en donde una especie de arilo en la ruta A y C se selecciona de haluro de arilo, de ácido arilborónico y arilestaño y una amina apropiada en la ruta B, D y E se selecciona de un compuesto de la fórmula X, HNR^1R^2, $HNR^{10}R^{11}$ o 3-aminopiridina.

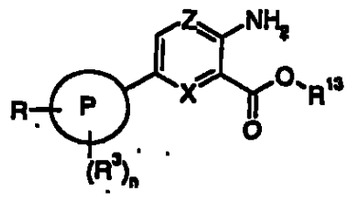
36. Un compuesto de la fórmula XI



(XI)

en donde X, Z, P, R, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A, y m son como se definen en la fórmula I de acuerdo co cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

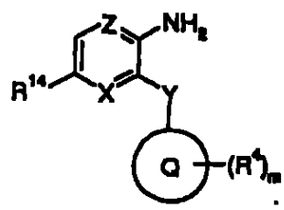
37. Un compuesto de la fórmula XIII



(XIII)

en donde X, Z, P, R, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, A, y m son como se definen en la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y R^{13} es hidrógeno o alquiloC_{1-6}.

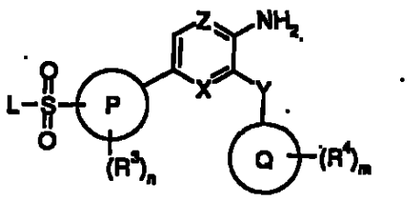
38. Un compuesto de la fórmula XV



(XV)

en donde Y, Z, X, Q, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A y m son como se definen en la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y R^{14} es dietilboronato, 1,3,2-dioxoborolano, 1,3,2-dioxoborinano o 1,3,2-benzodioxoborol.

39. Un compuestp de la fórmula XVI



(XVI)

en donde Y, Z, X, P, Q, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, A, m y n son como se definen en la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y L es un grupo saliente.

40. Un compuesto, el cual es:

3-amino-6-bromo-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida,
N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida,
N,N-dimetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida,
2-amino-5-boro-N-piridin-3-ilnicotinamida,
4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida,
3-amino-6-[4-({[2-(dimetilamino)etil]sulfonil)fenil]-N-piridin-3-ilpirazin-2-carboxamida,
ácido 4-{[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]sulfonil}fenilborónico,
ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenilborónico,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]bencensulfonamida o
4-bromo-N-(3-morfolim-4-ilpropil)bencensulfonamida.

41. un compuesto el cual es.

1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-[(4-bromo-2-etilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-{[4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-4-metilpiperazina,
1-[(4-bromo-2-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-[(2-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
1-[(3-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,

372
309

4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida,
N-(2-aminoetil)-4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida,
2-({[4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil} *terc*-butilo,
(*terc*-butoxicarbonil)amino)etilcarbamato,
4-bromo-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)bencensulfonamida,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]bencensulfonamida,
4-bromo-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)bencensulfonamida,
1-acetil-4-[(4-bromofenil)sulfonil]piperazina,
4-bromo-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)bencensulfonamida,
4-bromo-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilbencensulfonamida,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilbencensulfonamida,
4-bromo-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]metilbencensulfonamida,
1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-etilpiperazina,
4-bromo-N-(2-pirrolidin-1-iletil)bencensulfonamida,
1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-metil-1,4-diazepan,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)propil]bencensulfonamida,
4-bromo-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]bencensulfonamida,
4-bromo-N-[2-(dietilamino)etil]bencensulfonamida,
4-bromo-N-(2-piridin-2-iletil)bencensulfonamida,
4-bromo-N-[3-(dimetilamino)propil]bencensulfonamida,
1-[(4-bromofenil)sulfonil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina,
4-[(4-bromofenil)sulfonil]morfolina,
4-bromo-N-isopropil-N-(2-metoxietil)bencensulfonamida,
4-bromo-N-(2-metoxi-1-metiletil)bencensulfonamida,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]bencensulfonamida,
4-bromo-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida,
N-[2-fluoro-4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]fenil]acetamida,
2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]anilina,
1-[(4-bromo-3-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
2-fluoro-4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]bencenamina,
1-[(4-bromo-3-fluorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,
4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-2-(trifluorometil)anilina,
1-{[4-bromo-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-4-metilpiperazina,
1-[(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,

373
309

1-[(4-bromo-2,5-dimetilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina,

1-[(4-bromofenil)sulfonil]piperazina,

1-[(4-bromofenil)sulfonil]pirrolidina,

1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]piperidina,

1-[(4-bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]pirrolidina,

4-[(4-bromofenil)sulfonil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo,

1-(4-bromobenzoil)-4-metilpiperazina,

3-(4-bromofenoxi)-1-metilpirrolidina,

4-[2-(4-bromofenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo,

4-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo,

4-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]morfolina,

1-[2-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina,

1-[2-(4-bromo-3-metilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina,

1-[2-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)etil]pirrolidina,

5-bromo-N,N-dimetiltiofeno-2-sulfonamida,

4-(5-bromo-2-furoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo,

Ácido 3-etil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenilborónico,

Ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]borónico,

Ácido 4-{[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]sulfonil}fenilborónico,

Ácido 2,5-difluoro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenilborónico,

Ácido 2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-[(dimetilamino)sulfonil]fenilborónico,

Ácido 4-((metil(1-metilpirolidin-3-il)amino)sulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-((4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-(((2-dimetilamino)etil)(etil)amino)sulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-((3-dimetilamino)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-(((2-dimetilamino)-1-metiletil)amino)sulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)sulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-((metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino)sulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-(((dimetilamino)propil)(metil)amino)sulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-(((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)sulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-((4-etilpiperazin-1-il)sulfonil)fenilborónico,

Ácido 4-((2-pirrolidin-1-iletil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-dimetilamino)propil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((isopropil-(2-metoxietil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-((((1-etilpirrolidin-2-il)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-dietilamino)etil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-piridin-2-iletil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((2-metoxi-1-metiletil)amino)sulfonil)fenilborónico,
Ácido 4-(((3-dimetilamino)propil)amino)sulfonil)fenilborónico,
4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-amina,
4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-amina,
4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-amina,
4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-amina,
4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-(2-hidroxietil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
4-(3-dimetilaminopropil)piridin-3-ilamina,
5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-amina,
4-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-(3-hidroxiprop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-bromopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo,
5-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-amina,
2-amino-5-bromo-N-(3-piridinil)benzamida,
2-amino-5-bromo-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]nicotinamida,
3-amino-6-bromo-N-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-bromo-N-[4-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-bromo-N-{4-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il}pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-bromo-N-{4-[3-(dimetilamino)propil]piridin-3-il}pirazin-2-carboxamida,

375
311

3-amino-6-bromo-N-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropil)piridin-3-il]pirazin-2-carboxamida,
3-amino-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}pirazin-2-carboxilato de metilo,
Ácido 3-amino-6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}pirazin-2-carboxílico,
4-formilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo
Ácido 3-amino-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxílico o
3-amino-6-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirazin-2-carboxilato de metilo.

42. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaiones 36 a 41 para el uso como un intermediario en la preparación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

SOLICITUD PCT

Original (para PRESENTACION) - impreso el 02.07.2002 – 10-49-22 AM

VIII-2-1	**Declaración: Derecho de solicitud y otorgamiento de una patente** Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en lo que refiere a la fecha de registro internacional para aplicar y para que sea otorgada una patente (Regla 4.17 (ii) y 51 Bis.1(a) (ii)), en un caso donde la declaración bajo la Regla 4.17 (iv) no sea adecuada Nombre:	en relación con la solicitud internacional Astrazeneca AB está autorizada para solicitar y para que le sea otorgada una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1 (il)		Astrazeneca AB está autorizada como empleado del inventor, BERG, Stefan
VIII-2-1 (il)		Astrazeneca AB está autorizada como empleado del inventor, HELLBERG, Sven
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración se realiza para fines de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

317

373

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application ASTRAZENECA AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (ii)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, BERG, Stefan
VIII-2-1 (ii)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, HELLBERG, Sven
VIII-2-1 (ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

317

Folios 323 al 324
Extracto publicado

348 9

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

314

Fecha Entrada Fase Nacional: 05-02-2004

No. SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/SE02/01339

(21) No. SOLICITUD: 03-113306

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 30-12-03

(30) PRIORIDAD: 05-07-01

(31) No. DE SOLICITUD: 0102439-7

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 05-07-01

(33) PAÍS: SE

(51) INT. CL.: C07D 213/73 ; A61K31/497

(71) SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

(72) INVENTOR/ES: BERG, Stefan y HELLBERG, Sven.

(74) REPRESENTANTE LEGAL: JOSE ANTONIO LLOREDA

Publicación Internacional: WO 03/004478 Fecha: 16-01-03

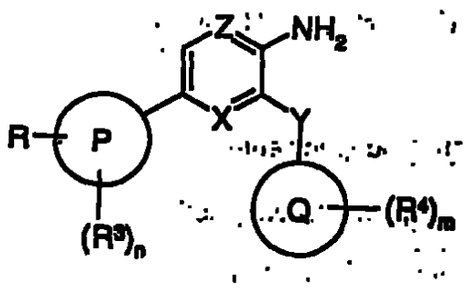
(54) TÍTULO:

"ARILAMINAS PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES ASOCIADAS CON GSK-3"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

1. Un compuesto que tiene la fórmula I



(I)

en donde:

Z es CH o N;

Y es $CONR^5$, NR^5CO, SO_2NR^5, NR^5SO_2, CH_2NR^5, NR^5CH_2, NR^5CONR^5, alquilenoC$_{1-6}$, CH_2CO, $COCH_2$, CH=CH, OCH_2 ó CH_2O;

X es CH o N;

P es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S y dicho anillo fenílico o anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros se puede opcionalmente fusionar con un anillo saturado, parcialmente

saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de C, N, O ó S;

Q es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S de los cuales al menos un átomo se selecciona de nitrógeno;

R es CHO, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquil$C_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$, Oalquil$C_{0-6}(SO_2)NR^1R^2$, Oalquil$C_{1-6}(SO)NR^1R^2$, alquil$C_{1-6}(SO)NR^1R^2$, alquil$C_{0-6}NR^1(SO)R^2$, Oalquil$C_{1-6}NR^1(SO)R^2$, alquil$C_{0-6}NR^1(SO_2)NR^1R^2$, Oalquil$C_{1-6}NR^1(SO_2)R^2$, alquil$C_{0-6}(SO_2)$alquil$C_{1-6}NR^1R^2$, Oalquil$C_{0-6}(SO_2)$alquil$C_{1-6}NR^1R^2$, alquil$C_{0-6}(SO)$alquil$C_{1-6}NR^1R^2$, Oalquil$C_{1-6}(SO)$alquil$C_{1-6}NR^1R^2$, alquil$C_{0-6}S$alquil$C_{1-6}NR^1R^2$, Oalquil$C_{1-6}S$alquil$C_{1-6}NR^1R^2$, Oalquil$C_{1-6}O$alquilC_{1-6}, alquil$C_{1-6}O$alquil$C_{1-6}NR^1R^2$, Oalquil$C_{1-6}O$alquil$C_{1-6}NR^1R^2$, alquil$C_{0-6}CONR^{10}R^{11}$, Oalquil$C_{0-6}CONR^1R^2$, Oalquil$C_{1-6}NR^1R^2$, alquil$C_{0-6}NR^{10}(CO)R^{11}$, Oalquil$C_{1-6}NR^1(CO)R^2$, alquil$C_{0-6}NR^{11}(CO)R^{10}$, alquil$C_{0-6}COR^{11}$, Oalquil$C_{1-6}COR^1$, alquil$C_{0-6}NR^{10}R^{11}$, alquil$C_{0-6}O(CO)R^{11}$, Oalquil$C_{1-6}O(CO)R^1$, alquil$C_{0-6}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$, alquil$C_{0-6}C(NR^{11})N(R^{10})_2$, Oalquil$C_{0-6}C(NR^1)NR^1R^2$, alquil$C_{0-6}NR^{10}(CO)OR^{11}$, Oalquil$C_{1-6}NR^1(CO)OR^2$, alquil$C_{0-6}NR^{11}(CO)OR^{10}$, Oalquil$C_{1-6}CN$, NR^1OR^2, alquil$C_{0-6}(CO)OR^8$, Oalquil$C_{1-6}(CO)OR^1$, $NR^1(CO)NR^1R^2$, $NR^1(CO)(CO)R^2$, $NR^1(CO)(CO)NR^1R^2$, OR^{12} ó SO_3R^1;

R^1 y R^2 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, $(CO)OR^8$, alquilC_{0-6}heterocicloalquilo, alquil$C_{1-6}NR^8R^7$, alquilC_{0-6}arilo y alquilC_{0-6}heteroarilo, en donde cualquier alquiloC_{1-6}, alqeniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}, alquilC_{0-6}heterocicloalquilo, alquilC_{0-6}heteroarilo puede ser sustituido por uno o más A;

R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^3 y R^4 son de manera independiente seleccionados de halo, nitro, CHO, alquil$C_{0-6}CN$, Oalquil$C_{1-6}CN$, alquil$C_{0-6}OR^6$, Oalquil$C_{1-6}OR^6$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alquil$C_{0-6}NR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6R^7$, OalquilC_{1-6}Oalquil$C_{1-6}NR^6R^7$, NR^6OR^7 alquil$C_{0-6}CO_2R^6$, Oalquil$C_{1-6}CO_2R^6$, alquil$C_{0-6}CONR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}CONR^6R^7$, Oalquil$C_{1-6}NR^6(CO)R^7$, alquil$C_{0-6}NR^6(CO)R^7$,

$O(CO)NR^6R^7$, $NR^6(CO)OR^7$, $NR^6(CO)NR^6R^7$, $O(CO)OR^6$, $O(CO)R^6$, $alquilC_{0-6}COR^6$, $OalquilC_{1-6}COR^6$, $NR^6(CO)(CO)R^6$, $NR^6(CO)(CO)NR^6R^7$, SR^6, $alquilC_{0-6}(SO_2)NR^6R^7$, $OalquilC_{1-6}NR^6(SO_2)R^7$, $OalquilC_{0-6}(SO_2)NR^6R^7$, $alquilC_{0-6}(SO)NR^6R^7$, $OalquiloC_{1-6}(SO)NR^6R^7$, SO_3R^6, $alquilC_{0-6}NR^6(SO_2)NR^6R^7$, $alquilC_{0-6}NR^6(SO)R^7$, $OalquilC_{1-6}NR^6(SO)R^7$, $OalquilC_{0-6}SO_2R^6$, $alquilC_{0-6}SO_2R^6$, $alquilC_{0-6}SOR^6$, $alquiloC_{1-6}$, $alquenyloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}arilo$ y $alquilC_{0-6}heteroarilo$, en donde cualquier $alquiloC_{1-6}$, $alquenyloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquilo$, $alquilC_{0-6}arilo$ y $alquilC_{0-6}heteroarilo$ puede ser opcionalmente sustituido por uno o más A;

m es 0, 1,2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^5 es hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $alquenyloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}arilo$, $alquilC_{0-6}heteroarilo$, $alquilC_{1-6}NR^6R^7$ ó $alquilC_{1-6}CONR^6R^7$;

R^6 y R^7 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $(CO)OR^8$, $alquenyloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}arilo$, $alquilC_{0-6}heteroarilo$ y $alquilC_{1-6}NR^8R^9$;

R^6 y R^7 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^8 y R^9 son de manera independiente seleccionados de hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $alquenyloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}arilo$ y $alquilC_{0-6}heteroarilo$;

R^8 y R^9 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{10} es hidrógeno, $alquiloC_{1-6}$, $alquenyloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $alquilC_{0-6}cicloalquiloC_{3-6}$, $alquilC_{0-6}arilo$, $alquilC_{0-6}heteroarilo$ ó $alquilC_{1-6}NR^8R^9$;

R^{11} es $alquilC_{1-6}NR^8R^9$ o $alquilC_{0-6}heterocicloalquilo$;

R^{10} y R^{11} juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por A;

R^{12} es un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S, tal anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por

A; en donde cualquier alquiloC$_{1-6}$, alquenniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquilC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, alquilC$_{0-6}$heterocicloalquilo, alquilC$_{0-6}$arilo, alquilC$_{0-6}$heteroarilo definido bajo R^5 a R^{12} puede ser sustituido por uno o más A;

A es halo, nitro, CHO, CN, OR^8, alquiloC$_{1-6}$, alquenniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, alquilC$_{0-6}$cicloalquiloC$_{3-6}$, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorométoxilo, trifluorometoxilo, alquilC$_{0-6}$NR^{6}R^7, OalquilC$_{1-6}$NR^{6}R^7, CO_2R^6, CONR^{6}R^7, NR^6(CO)R^6, O(CO)R^6, COR^6, SR^6, $(SO_2)NR^6R^7$, (SO)NR^{6}R^7, SO_3R^6 SO_2R^6 ó SOR^6, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición que el compuesto no es el éster etílico del ácido 4-[4-[5-amino-6-(fenilmetil)pirazinil]fenoxi] butanóico.

3/8

Radicacion : 03113086 [illegible] Folios: 317
Fecha (AMD): 2004-12-30 16:29:04
Tramite : 811 PCT-PATENTE 379 PAGS MALA 4ta Presentacion
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS CONCEPTOS

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____
Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

305
319

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Jose Antonio Lloreda
Apoderado
Astrazeneca AB

Oficio N° 01705

ASUNTO:	Radicación N°	03 113306
	Solicitud internacional	PCT/SE02/01339
	Fecha inicio fase nacional	05/02/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el 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:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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 Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

13 FEB. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.

202055