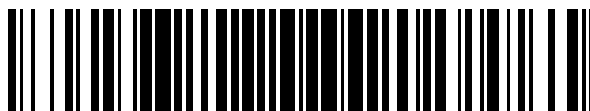


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 992**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08857976 .8**

96 Fecha de presentación: **31.10.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2215089**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2010**

54 Título: **Derivados de [1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-fenilo o -piridin-2-ilo como proteína cinasa c-theta**

30 Prioridad:
02.11.2007 US 984875 P
14.04.2008 US 44575
29.09.2008 US 100808

73 Titular/es:
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(100.0%)
130 WAVERLY STREET
CAMBRIDGE, MA 02139, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.11.2012

72 Inventor/es:
JIMENEZ, JUAN-MIGUEL;
MORTIMORE, MICHAEL;
COLLIER, PHILIP;
MILLER, ANDREW;
YOUNG, STEPHEN;
MAK, CHAU;
DAVIS, CHRISTOPHER;
TWIN, HEATHER;
BRENCHLEY, GUY;
BOYALL, DEAN;
KEILY, SHAZIA y
SETTIMO, LUCA

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.11.2012

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 389 992 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de [1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-fenilo o -piridin-2-ilo como proteína cinasa c-theta

5 **Antecedentes de la invención**

Las proteínas cinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (véase Hardie, G y Hanks, S. The Protein kinase Facts Book, I y II, Academic Press, San Diego, CA: 1995).

10 En general, las proteínas cinasas median la señalización intracelular efectuando una transferencia de fosforilo desde un nucleósido trifosfato hasta un aceptor proteico que está implicado en una ruta de señalización. Estos acontecimientos de fosforilación actúan como interruptores moleculares de activación/desactivación que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estos acontecimientos de fosforilación se desencadenan en última estancia en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y otros. Los ejemplos de tales estímulos incluyen señales de estrés químico y ambiental (por ejemplo choque, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana y H₂O₂), citocinas (por ejemplo interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), y factores de crecimiento (por ejemplo factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de la síntesis de proteínas, supervivencia y regulación del ciclo celular.

25 Las cinasas pueden clasificarse en familias mediante los sustratos que fosforilan (por ejemplo proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos etc). Se han identificado motivos de secuencia que corresponden generalmente a cada una de estas familias cinasa (véase, por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton *et al.*, Science 1991, 253, 407-414; Hiles *et al.*, Cell 1992, 70, 419-429; Kunz *et al.*, Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos *et al.*, EMBO J 1994, 13, 2352-2361).

30 Una serina/treonina cinasa, la proteína cinasa C-theta (PKC-theta), es un miembro de la subfamilia de PKC independiente de calcio, novedosa que se expresa selectivamente en células T y músculo esquelético. Varias líneas de pruebas indican que PKC-theta tiene un papel esencial en la activación de células T. Tras la estimulación con antígeno de células T, PKC-theta, pero no otras isoformas de PKC, se transloca rápidamente desde el citoplasma hasta el sitio de contacto celular entre la célula T y la célula presentadora de antígeno (APC), donde se localiza con el receptor de células T (TCR) en una región denominada el agrupamiento de activación supramolecular central (cSMAC) (Monks *et al.*, 1997, Nature, 385: 83-86; Monks *et al.*, 1998, Nature, 395: 82-86).

40 Se ha notificado que PKC-theta activa selectivamente los factores de transcripción AP-1 y NF-κB e integra las señales coestimulantes de TCR y CD28 conduciendo a la activación del elemento de respuesta a CD28 (CD28RE) en el promotor de IL-2 (Baier-Bitterlich *et al.*, 1996, Mol. Cell. Biol., 16: 1842-1850; Coudronniere *et al.*, 2000, PNAS, 97: 3394-3399). El papel específico para PKC-theta en la coestimulación por CD3/CD28 de células T se destaca en un estudio en el que la expresión de un mutante de PKC-theta sin actividad cinasa, o PKC-theta antisentido inhibió de manera dependiente de la dosis la activación de NF-κB coestimulada por CD3/CD28, pero no la activación de NF-κB estimulada por TNF-alfa. Esto no se observó con otras isoformas de PKC (Lin *et al.*, 2000, Mol. Cell. Biol., 20: 2933-2940). Se notifica que el reclutamiento de PKC-theta al SMAC está mediado por su dominio regulador N-terminal y es necesario para la activación de células T, ya que un fragmento catalítico de PKC-theta sobreexpresado no se translocaba y no podía activar NF-κB, mientras que una quimera de dominio catalítico de PKC-theta-dominio de unión a membrana de Lck podía reconstituir la señalización (Bi *et al.*, 2001, Nat. Immunol., 2:556-563).

50 La translocación de PKC-theta al SMAC parece estar mediada por mecanismo en gran parte independiente de PLC-gamma/DAG, que implica Vav y PI3-cinasa (Villalba *et al.*, 2002, JCB 157: 253-263), mientras que la activación de PKC-theta requiere la entrada de varios componentes de señalización incluyendo Lck, ZAP-70, SLP-76, PLC-gamma, Vav y PI3-cinasa (Liu *et al.*, 2000, JBC, 275: 3606-3609; Herndon *et al.*, 2001, J. Immunol., 166: 5654-5664; Dienz *et al.*, 2002, J. Immunol., 169: 365-372; Bauer *et al.*, 2001 JBC., 276: 31627-31634). Estos estudios bioquímicos en células T humanas han merecido crédito a partir de estudios en ratones deficientes en PKC-theta, que han confirmado un papel crucial de esta enzima en la función de células T. Los ratones PKC-theta^{-/-} son sanos y fértiles, tienen un sistema inmunitario desarrollado de manera normal, pero presentan defectos profundos en la activación de células T maduras (Sun *et al.*, 200, Nature, 404:402-407). Las respuestas proliferativas a TCR y la coestimulación con TCR/CD28 se inhibían (>90%) así como las respuestas *in vivo* al antígeno. De acuerdo con estudios en células T humanas, la activación de los factores de transcripción AP-1 y NF-κB se suprimió, dando como resultado un grave déficit en la producción de IL-2 y la regulación por incremento de IL-2 R (Baier-Bitterlich *et al.*, 1996, MBC, 16, 1842; Lin *et al.*, 2000, MCB, 20,2933; Courdonniere, 2000, 97, 3394). Más recientemente, estudios en ratones deficientes en PKC-theta han indicado un papel de PKC-theta en el desarrollo de modelos de ratón de enfermedades autoinmunitarias, incluyendo esclerosis múltiple (EM), artritis reumatoide (AR) y enfermedad del intestino irritable (EII) (Salek-Ardakani *et al.*, 2006; Tan *et al.*, 2006; Healy *et al.*, 2006; Anderson *et al.*, 2006). En

estos modelos, los ratones deficientes en PKC-theta presentaban una marcada reducción en la gravedad de la enfermedad que estaba asociada con un defecto profundo en el desarrollo y la función efectora de células T autorreactivas.

- 5 Además de esta papel en la activación de células T, se notifica que PKC-theta media la señal de supervivencia desencadenada por éster de forbol que protege a células T frente a la apoptosis inducida por Fas y UV (Villalba *et al.*, 2001, *J. Immunol.* 166: 5955-5963; Berttolotto *et al.*, 2000, 275: 37246-37250). Este papel pro-supervivencia es de interés porque el gen de PKC-theta humano se ha mapeado en el cromosoma 10 (10p15), una región asociada con mutaciones que conducen a linfomas y leucemias de células T (Erdel *et al.*, 1995, *Genomics* 25: 295-297; Verma *et al.*, 1987, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 113: 192-196).

- 15 *In vivo*, el papel de PKC-theta en respuestas inmunitaria frente a la infección depende del tipo de patógeno encontrado. Los ratones deficientes en PKC-theta producen respuestas mediadas por células T citotóxicas y Th1 normales frente a varias infecciones virales y el parásito protozoario *Leishmania major* y eliminan eficazmente estas infecciones (Marsland *et al.*, 2004; Berg-Brown *et al.*, 2004; Marsland *et al.*, 2005; Giannoni *et al.*, 2005). Sin embargo, los ratones deficientes en PKC-theta no pueden montar respuestas de células T Th2 normales contra el parásito *Nippostrongylus brasiliensis* y determinados alérgenos (Marsland *et al.*, 2004; Salek-Ardakani *et al.*, 2004) y no pueden eliminar la infección por *Listeria monocytogenes* (Sakowicz-Burkiewicz *et al.*, 2008). Claramente, en algunas circunstancias, el reclutamiento de PKC-theta en la activación de células T puede evitarse y esto es probable que implique la provisión de señales adicionales a células T, o bien desde células del sistema inmunitario innato o bien directamente desde el patógeno en forma de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) (Marsland *et al.*, 2007).

- 25 Más recientemente, estudios en ratones deficientes en PKC-theta han indicado un papel de PKC-theta en el desarrollo de modelos de ratón de enfermedades autoinmunitarias, incluyendo esclerosis múltiple, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino. En todos los casos en los que se examinaron, los ratones deficientes en PKC presentaban una marcada reducción en la gravedad de la enfermedad que estaba asociada con un defecto profundo en el desarrollo de una clase recién descubierta de células T, las células Th17 (Salek-Ardakani *et al.*, 2006; Tan *et al.*, 2006; Healy *et al.*, 2006; Anderson *et al.*, 2006; Nagahama *et al.*, 2008). PKC-theta parece por tanto ser esencial para el desarrollo de células Th17 autorreactivas en el contexto de la autoinmunidad. Estas observaciones apoyan la noción de que la selección como diana de PKC-theta proporcionará un modo para seleccionar como diana respuestas de células T autoinmunitarias, dejando muchas respuestas de células T (por ejemplo, frente a infecciones virales) intactas.

- 35 Además de su papel en la activación de células T, PKC-theta media la señal de supervivencia desencadenada por éster de forbol que protege a células T frente a la apoptosis inducida por Fas y UV (Villalba *et al.*, 2001, *J. Immunol.* 166: 5955-5963; Berttolotto *et al.*, 2000, 275: 37246-37250). Este papel de pro-supervivencia es de interés porque el gen de PKC-theta humano se ha mapeado en el cromosoma 10 (10p15), una región asociada con mutaciones que conducen a linfomas y leucemias de células T (Erdel *et al.*, 1995, *Oenomics* 25: 295-297; Verma *et al.*, 1987, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 113: 192-196).

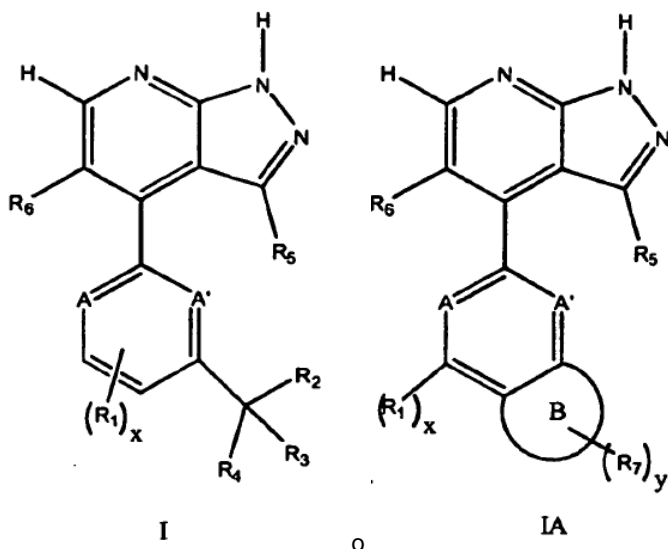
- 45 Conjuntamente, estos datos indican que PKC-theta es una diana atractiva para la intervención terapéutica en trastornos inflamatorios, trastornos inmunitarios, linfomas y leucemias de células T. El documento WO 2004/067516 da a conocer derivados de 2,4-diaminopirimidina para su uso como inhibidores de PKC-theta y en el tratamiento de enfermedades mediadas a través de la actividad de PKC-theta tales como trastornos inmunológicos y diabetes tipo II.

- 50 Por consiguiente, hay una gran necesidad de desarrollar compuestos útiles como inhibidores de proteínas cinasas. En particular, sería deseable desarrollar compuestos que sean útiles como inhibidores de cinasas tales como PKC-theta, particularmente dados los tratamientos inadecuados disponibles actualmente para la mayoría de los trastornos implicados en su activación.

Sumario de la invención

- 55 Esta invención proporciona, en general, compuestos que son útiles como inhibidores de cinasas.

En una realización los compuestos de la presente invención se representan por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en I o IA:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 A y A' son independientemente -N- o -C(R⁺)-.

El anillo B es un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado de cinco o seis miembros.

R₁ es halógeno, -CN, -NO₂ o -T₁-Q₁.

10 T₁ está ausente o es un grupo alifático C1-10 en el que una o más unidades de metileno de T₁ están opcional e independientemente reemplazadas por G en el que G es -O-, -S(O)_p-, -N(R')- o -C(O)-; y T₁ está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_{T1}.

15 Q₁ está ausente o es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, o un anillo bicíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S, en el que Q₁ está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_{Q1}; en el que cuando R₁ es T₁-Q₁, entonces T₁ y Q₁ no están ambos ausentes

R₂ es -H, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂, -(CR⁺⁺)_nOR, -(CR⁺⁺)_nC(O)_n(R)₂, o grupo alifático C1-10 opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, fenilo, OR* o N(R*)₂.

25 Cada R₃ y R₄ son independientemente -H, halógeno, grupo alifático C1-10, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, en el que R₃ y R₄ están opcional e independientemente sustituidos con uno o más seleccionados del grupo que consiste en alquilo C1-10, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂, -S(O)_pR*, -S(O)_pNR*, -C(O)N(R*)₂, -NR*C(O), -OC(O)N(R*)₂, -N(R*)C(O)OR*, -N(R*)C(O)N(R*)₂ y -OR*; o

30 R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman C=O, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en el que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, =N-R*, grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂, -S(O)_pR*, -S(O)_pNR*, -C(O)N(R*)₂, -NR*C(O), -OC(O)N(R*)₂, -N(R*)C(O)OR*, -N(R*)C(O)N(R*)₂ y -OR*. Cada R₅ y R₆ son independientemente -H, halógeno, grupo haloalifático C1-10 o grupo alifático C1-10.

35 Cada R₇ es independientemente grupo haloalifático C1-10, grupo alifático C1-10, halógeno, -NO₂, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R**) ₂, -(CR⁺⁺)_nOR** o -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R**) ₂, o dos grupos R₇ junto con el carbono al que están unidos forman C=O.

Cada J_{T1} es independientemente halógeno, -OR[^], -N(R[^])₂ o -CN.

45 Cada J_{Q1} es independientemente halógeno, alquilo C1-10, haloalquilo C1-10, -OR^{''}, -N(R'')₂, -CN, -NO₂, -S(O)_pR^{''}, -S(O)_pNR^{''}, acilo, carbalcoxialquilo o acetoxialquilo.

Cada R⁺ es independientemente -H, halógeno o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta

cinco grupos halógeno.

Cada R⁺⁺ es independientemente -H o halógeno.

5 Cada R' es independientemente -H o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

Cada R[^] es independientemente -H, alquilo C1-10 o aralquilo en el que cada R[^] está opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

10 Cada R'' es independientemente -H o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

15 Cada R es independientemente -H o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

Cada R* es independientemente -H o alquilo C-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

20 Cada R** es independientemente -H o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

x es 0 ó 1.

25 y es 0, 1 ó 2.

Cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3.

Cada p es independientemente 0, 1 ó 2.

30 En una realización, la presente invención es un compuesto o composición de la presente invención para su uso en un método de tratamiento o prevención de un estado mediado por proteína cinasa en un sujeto.

35 En una realización, la presente invención es la fabricación de un compuesto o composición de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de un estado mediado por proteína cinasa en un sujeto.

Los compuestos y las composiciones de la presente invención también son útiles para el estudio de cinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por tales cinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de cinasas.

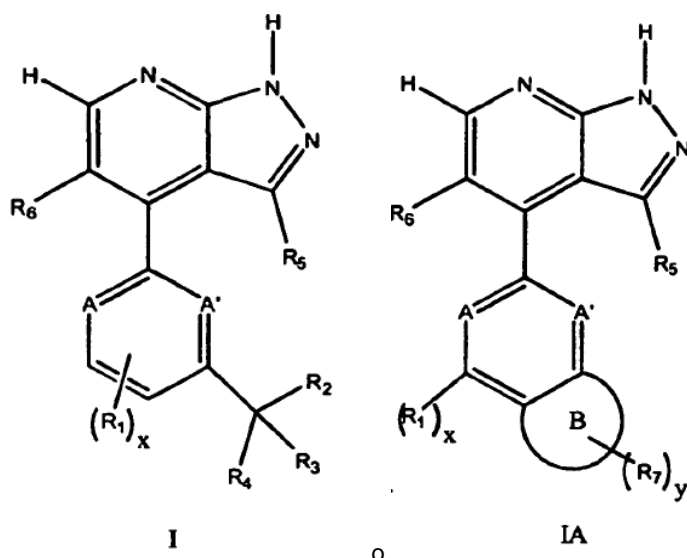
40 **Descripción detallada de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos y composiciones (tales como composiciones farmacéuticas) útiles como inhibidores de proteínas cinasas.

45 En una realización, los compuestos y las composiciones de la presente invención son eficaces como inhibidores de PKC-theta.

50 Los compuestos de esta invención incluyen los descritos generalmente en el presente documento, y se ilustran además mediante las clases, subclases y especies dadas a conocer en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones deben aplicarse a menos que se indique lo contrario. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión de CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a ed. Adicionalmente, se describen principios generales de química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

55 En una realización, los compuestos de la presente invención se representan por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en I o IA:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 A y A' son independientemente -N- o -C(R⁺)-.

El anillo B es un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado de cinco o seis miembros.

R₁ es halógeno, -CN, -NO₂ o -T₁-Q₁.

10

T₁ está ausente o es un grupo alifático C1-10 en el que una o más unidades de metileno de T₁ están opcional e independientemente reemplazadas por G en el que G es -O-, -S(O)_p-, -N(R')- o -C(O)-; y T₁ está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_{T1}.

15 Q₁ está ausente o es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, o un anillo bicíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S, en el que Q₁ está opcional e independientemente sustituido con uno o más JQ₁; en el que cuando R₁ es T₁-Q₁, entonces T₁ y Q₁ no están ambos ausentes.

20

R₂ es -H, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂, -(CR⁺⁺)_nOR, -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R)₂, o grupo alifático C1-10 opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, OR* o N(R*)₂.

25 Cada R₃ y R₄ son independientemente -H, halógeno, grupo alifático C1-10, heterociclijo, heterociclijoalquilo, arilo, aralquilo, en el que R₃ y R₄ están opcional e independientemente sustituidos con uno o más seleccionados del grupo que consiste en alquilo C1-10, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂, -S(O)_pR*, =S(O)_pNR*, -C(O)N(R*)₂, -NR*C(O), -OC(O)N(R*)₂, -N(R*)C(O)OR*, -N(R*)C(O)N(R*)₂ y -OR* o

30 R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman C=O, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en el que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, =N-R*, grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂, -S(O)_pR*, -S(O)_pNR*, -C(O)N(R*)₂,
35 -NR*C(O), -OC(O)N(R*)₂, -N(R*)C(O)OR*, -N(R*)C(O)N(R*)₂ y -OR*.

Cada R₅ y R₆ son independientemente -H, halógeno, grupo haloalifático C1-10 o grupo alifático C1-10.

Cada R₇ es independientemente grupo haloalifático C1-10, grupo alifático C1-10, halógeno, -NO₂, -(CR⁺⁺)_nCN,
40 -(CR⁺⁺)_nN(R**)₂, -(CR⁺⁺)_nOR** o -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R**)₂, o dos grupos R₇ junto con el carbono al que están unidos forman C=O.

Cada J_{T1} es independientemente halógeno, -OR[^], -N(R[^])₂ o -CN.

45 Cada JQ₁ es independientemente halógeno, alquilo C1-10, haloalquilo C1-10, -OR^{''}, -N(R^{''})₂, -CN, -NO₂, -S(O)_pR^{''}, -S(O)_pNR^{''}, acilo, carbalcoxialquilo o acetoxialquilo.

Cada R^+ es independientemente -H, halógeno o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

5 Cada R^{++} es independientemente -H o halógeno.

Cada R' es independientemente -H o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

10 Cada R^\wedge es independientemente -H, alquilo C1-10 o aralquilo en el que cada R^\wedge está opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

Cada R'' es independientemente -H o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

15 Cada R es independientemente -H o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

20 Cada R^* es independientemente -H o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

Cada R^{**} es independientemente -H o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

25 x es 0 ó 1.

y es 0, 1 ó 2.

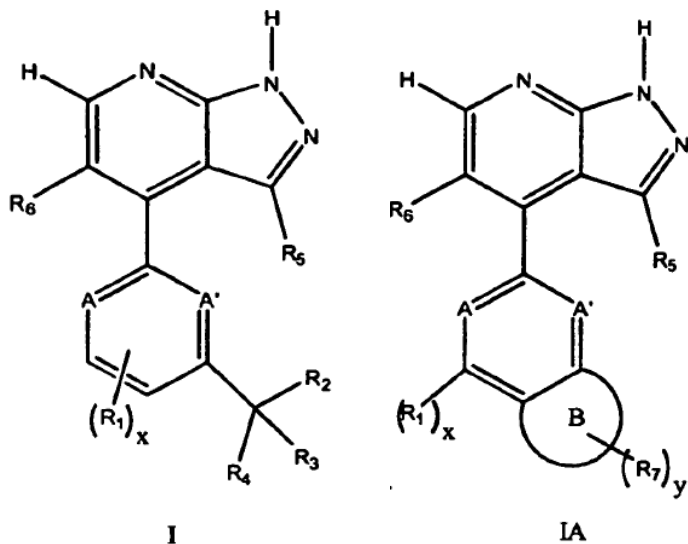
Cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3.

30

Cada p es independientemente 0, 1 ó 2.

En una realización, los compuestos de la presente invención se representan por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en I o IA:

35



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 A y A' son independientemente -N- o -C(R⁺)-.

El anillo B es un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado de cinco o seis miembros.

R₁ es halógeno, -CN, -NO₂ o -T₁-Q₁.

45

T₁ está ausente o es un grupo alifático C1-10 en el que hasta tres unidades de metileno de T₁ están opcional e

independientemente reemplazadas por G en el que G es -O-, -S(O)_p-, -N(R')- o -C(O)-; y T1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_{T1}.

5 Q₁ está ausente o es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, o un anillo bicíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S, en el que Q₁ está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_{Q1}; en el que cuando R₁ es T1-Q1, entonces T1 y Q₁ no están ambos ausentes.

10 R₂ es -H, grupo alifático C1-10, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂, -(CR⁺⁺)_nOR o -(CR⁺⁺)_nCO)N(R)₂.

15 Cada R₃ y R₄ son independientemente -H, halógeno, grupo alifático C1-10, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, en el que R₃ y R₄ están opcional e independientemente sustituidos con uno o más seleccionados del grupo que consiste en alquilo C1-10, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂, -S(O)_pR*, -S(O)_pNR*, -C(O)N(R*)₂, -NR*C(O), -OC(O)N(R*)₂, -N(R*)C(O)OR*, -N(R*)C(O)N(R*)₂ y -OR*; o R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman C=O, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en el que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂, -S(O)_pR*, -S(O)_pNR*, -C(O)N(R*)₂, -NR*C(O), -OC(O)N(R*)₂, -N(R*)C(O)OR*, -N(R*)C(O)N(R)₂ y -OR*.

Cada R₅ y R₆ son independientemente -H, halógeno, grupo haloalifático C1-10 o grupo alifático C1-10.

25 Cada R₇ es independientemente grupo haloalifático C1-10, grupo alifático C1-10, halógeno, -NO₂, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R^{**})₂, -(CR⁺⁺)_nOR^{**} o -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R^{**})₂, o dos grupos R₇ junto con el carbono al que están unidos forman C=O.

30 Cada J_{T1} es independientemente halógeno, -OR[^], -N(R[^])₂ o -CN.

Cada J_{Q1} es independientemente halógeno, alquilo C1-10, haloalquilo C1-10, -OR["], -N(R["])₂, -CN, -NO₂, -S(O)_pR["], -S(O)_pNR["], acilo, carbalcoxialquilo o acetoxialquilo.

35 Cada R⁺ es independientemente -H, halógeno o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

Cada R⁺⁺ es independientemente -H o halógeno.

40 Cada R' es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

Cada R[^] es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

45 Cada R["] es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

Cada R es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

50 Cada R* es independientemente -H o alquilo C-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

55 Cada R** es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

x es 0 ó 1.

y es 0, 1 ó 2.

60 Cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3.

Cada p es independientemente 0, 1 ó 2.

65 En una realización, la presente invención para un compuesto representado por la fórmula estructural I o IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

A y A' son independientemente -N- o -C(R⁺)-. En una realización, A es -N- o -C(R⁺)-; y A' es -C(R⁺)-. En otra realización, tanto A como A' son -C(R⁺)-.

- 5 El anillo B es un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado de cinco o seis miembros. En una realización, el anillo B es un anillo carbocíclico saturado de cinco o seis miembros. En otra realización, el anillo B es un anillo heterocíclico o carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros. En una realización, el anillo B es un anillo carbocíclico no aromático de cinco o seis miembros. En otra realización, el anillo B es un anillo carbocíclico no aromático de cinco miembros. El anillo B es no aromático, es decir, el anillo B y el anillo al que está condensado no son, por ejemplo, indolilo o indazolilo.

R₁ es halógeno, -CN, -NO₂ o -T₁-Q₁. En una realización, R₁ es halógeno o -T₁-Q₁.

- 15 T₁ está ausente o es un grupo alifático C1-10 en el que hasta tres unidades de metileno de T₁ están opcional e independientemente reemplazadas por G en el que G es -O-, -S(O)_p-, -N(R')- o -C(O)-; y T₁ está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_{T1}. En una realización, T₁ está ausente o es un grupo alifático C1-10 en el que hasta tres unidades de metileno de T₁ están opcional e independientemente reemplazadas por G en el que G es -O-, -N(R')- o -C(O)-; y T₁ está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_{T1}.

- 20 Q₁ está ausente o es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, o un anillo bicíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en el que Q₁ está opcional e independientemente sustituido con uno o más JQ₁; en el que cuando R₁ es T₁-Q₁, entonces T₁ y Q₁ no están ambos ausentes. En una realización, Q₁ está ausente o es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en el que Q₁ está opcional e independientemente sustituido con uno o más I_{Q1}.

- 30 R₂ es -H, grupo alifático C1-10, -(CR⁺⁺)₂ nCN, -(CR⁺⁺)₂ nN(R)₂, -(CR⁺⁺)₂ nOR o -(CR⁺⁺)₂ nC(O)N(R)₂. En una realización, R₂ es grupo alifático C1-10, -(CR⁺⁺)₂ nCN, -(CR⁺⁺)₂ nN(R)₂, -(CR⁺⁺)₂ nOR o -(CR⁺⁺)₂ nC(O)N(R)₂.

- Cada R₃ y R₄ son independientemente -H, halógeno, grupo alifático C1-10, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, en el que R₃ y R₄ están opcional e independientemente sustituidos con uno o más seleccionados del grupo que consiste en alquilo C1-10, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂, -S(O)_pR*, -S(O)_pNR*, -C(O)N(R*)₂, -NR*C(O), -OC(O)N(R*)₂, -N(R*)C(O)OR*, -N(R*)C(O)N(R*)₂ y -OR*; o R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman C=O, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en el que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂, -S(O)_pR*, -S(O)_pNR*, -C(O)N(R*)₂, -NR*C(O), -OC(O)N(R*)₂, -N(R*)C(O)OR*, -N(R*)C(O)N(R*)₂ y -OR*. En una realización, cada R₃ y R₄ es independientemente -H, grupo alifático C1-10, cicloalquilalquilo, en el que R₃ y R₄ están opcional e independientemente sustituidos con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂ y -OR*; o R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman C=O, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en el que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -N(R*)₂ y -OR*.

- 50 Cada R₅ y R₆ son independientemente -H, halógeno, grupo haloalifático C1-10 o grupo alifático C1-10.

- Cada R₇ es independientemente grupo haloalifático C1-10, grupo alifático C1-10, halógeno, -NO₂, -(CR⁺⁺)₂ nCN, -(CR⁺⁺)₂ nN(R**)₂, -(CR⁺⁺)₂ nOR** o -(CR⁺⁺)₂ nC(O)N(R**)₂, o dos grupos R₇ junto con el carbono al que están unidos forman C=O. En una realización, cada R₇ es independientemente alquilo C1-10, halógeno, -CN, -N(R**) u -OR**, o dos grupos R₇ junto con el carbono al que están unidos forman C=O. En otra realización, cada R₇ es independientemente alquilo C1-10, halógeno u -OR**, o dos grupos R₇ junto con el carbono al que están unidos forman C=O.

- 60 Cada J_{T1} es independientemente halógeno, -OR[^], -N(R[^])₂ o -CN. En una realización, cada J_{T1} es independientemente -OR[^], -N(R[^])₂ o -CN.

- Cada JQ₁ es independientemente halógeno, alquilo C1-10, haloalquilo C1-10, -OR[^], -N(R[^])₂, -CN, -NO₂, -S(O)_pR[^], -S(O)_pNR[^], acrilo, carbalcoxialquilo o acetoxialquilo. En una realización, cada JQ₁ es independientemente alquilo C1-10, -OR[^], -N(R[^])₂ o acilo.

- 65 Cada R⁺ es independientemente -H, halógeno o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta

cinco grupos halógeno. En una realización, cada R^+ es -H.

Cada R^{++} es independientemente -H o halógeno.

5 Cada R' es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

Cada R^\wedge es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

10 Cada R'' es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

15 Cada R es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

Cada R^* es independientemente -H o alquilo C-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

20 Cada R^{**} es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno.

x es 0 ó 1.

25 y es 0, 1 ó 2.

Cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3.

Cada p es independientemente 0, 1 ó 2.

30 En una primera realización de la presente invención, el compuesto de la presente invención se representa por la fórmula I, y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente. Alternativamente, el compuesto de la presente invención se representa por la fórmula IA, y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente.

35 En una segunda realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I o IA, A es -N- o -C(R^+)-; y A' es -C(R^+)-, y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la primera realización.

40 En una tercera realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I o IA, R^+ es -H y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la segunda realización.

En una cuarta realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I o IA, R_1 es halógeno, o -T1-Q1 y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la tercera realización.

45 En una quinta realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I o IA, T1 está ausente o es un grupo alifático C1-10 en el que hasta tres unidades de metileno de T1 están opcional e independientemente reemplazadas por G en el que G es -O-, -N(R')- o -C(O)-; y T1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_{T1} y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la cuarta realización.

50 En una sexta realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I o IA, Q_1 está ausente o es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en el que Q_1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_{Q1} y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la quinta realización.

55 En una séptima realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I o IA, cada J_{T1} es independientemente -OR $^\wedge$, -N(R^\wedge)₂ o -CN y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la sexta realización.

60 En una octava realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I o IA, cada J_{Q1} es independientemente alquilo C1-10, -OR'', -N(R'')₂, acilo o aralquilo y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la séptima realización.

65 En una novena realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I, R_2 es grupo

alifático C1-10, $-(CR^{++}_2)_nCN$, $-(CR^{++}_2)_nN(R)_2$, $-(CR^{++}_2)_nOR$ o $-(CR^{++}_2)_nC(O)N(R)_2$ y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la octava realización. Alternativamente, R_2 es -H, grupo alifático C1-10, $-(CR^{++}_2)_nCN$, $-(CR^{++}_2)_nN(R)_2$ o $-(CR^{++}_2)_nOR$ y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la octava realización.

5 En una décima realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I, cada R_3 y R_4 es independientemente -H, grupo alifático C1-10, cicloalquilalquilo, en el que R_3 y R_4 están opcional e independientemente sustituidos con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂ y -OR*; o R_3 y R_4 tomados junto con el carbono al que están unidos forman C=O, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en el que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -N(R*)₂ y -OR* y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la novena realización. Alternativamente, cada R_3 y R_4 es independientemente -H, grupo alifático C1-10, cicloalquilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, arilo o aralquilo en el que R_3 y R_4 están opcional e independientemente sustituidos con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂ y -OR*; o R_3 y R_4 tomados junto con el carbono al que están unidos forman C=O, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en el que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -N(R*)₂ y -OR*.

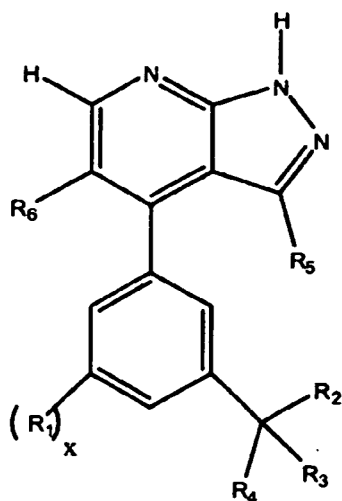
En una decimoprimerá realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I, A es -C(R⁺)- y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la décima realización.

En una decimosegunda realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I, J_{T1} es -OR[^] y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la decimoprimerá realización.

En una decimotercera realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I, cada J_{Q1} es independientemente alquilo C1-10, -OR^{''}, -N(R^{''})₂ o acilo y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la decimosegunda realización.

En una decimocuarta realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I, R_2 es -H, grupo alifático C1-10, $-(CR^{++}_2)_nCN$, $-(CR^{++}_2)_nN(R)_2$ o $-(CR^{++}_2)_nOR$ y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la decimotercera realización.

En una decimoquinta realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula IB:



IB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la decimocuarta realización. En la fórmula IB, si x es 0 entonces se entiende que (R₁)_x se reemplaza por -H.

En una decimosexta realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I o IB, R_3 y R_4 tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten

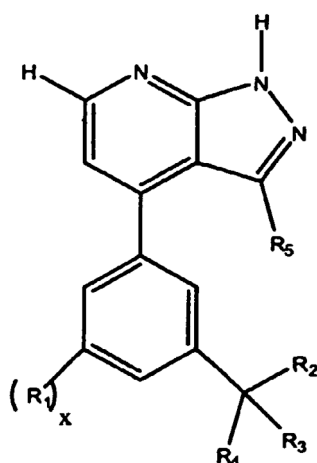
en O, N y S, en el que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -N(R*)₂ y -OR* y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la decimoquinta realización.

- 5 En una decimoséptima realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I o IB, R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepano, diazepano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, oxetano, imidazolinilo, tiazolidinilo u oxazolidinilo, en el que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -N(R*)₂ y -OR* y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la decimosexta realización.

- 15 En una decimoctava realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I o IB, R₂ es -H, o grupo alifático C1-10; y R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepano, diazepano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, oxetano, imidazolinilo, tiazolidinilo u oxazolidinilo, en el que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -N(R*)₂ y -OR* y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la decimoséptima realización. Alternativamente, R₂ es -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂ o -(CR⁺⁺)_nOR, R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o ciclopentilo, en el que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -N(R*)₂ y -OR* y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la decimoséptima realización. Alternativamente, R₂ es -H, grupo alifático C1-10, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂, -(CR⁺⁺)_nOR o -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R)₂; y cada R₃ y R₄ es independientemente -H, grupo alifático C1-10, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo o aralquilo en el que R₃ y R₄ están opcional e independientemente sustituidos con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂ y -OR* y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la decimoséptima realización.

- 30 En una decimonovena realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula I o IB, R₅ es -H, Cl, haloalquilo C1-4 o alquilo C1-4; y R₆ es -H o alquilo C1-4 y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la decimoctava realización. En determinadas realizaciones, R₅ es -H, Cl, trifluorometilo, metilo, etilo o ciclopropilo; y R₆ es -H y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la decimoctava realización.

- 35 En una vigésima realización, la presente invención es un compuesto representado por la fórmula IC:



IC

- 40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En la fórmula IC, si x es 0 entonces se entiende que (R₁)_x se reemplaza por -H.

- 45 En una vigesimoprimera realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula IA, el anillo B es un anillo carbocíclico saturado de cinco o seis miembros y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la octava realización.

En una vigesimosegunda realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula IA, cada R₇ es independientemente grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -N(R^{**})₂ o -OR^{**}; o

dos grupos R_7 junto con el carbono al que están unidos forman $C=O$ y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la vigesimoprimer realización.

5 En una vigesimotercera realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula IA, A es $-C(R^+)$ - y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la segunda realización.

En una vigesimocuarta realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula IA, J_{T1} es $-OR^A$ y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la vigesimotercera realización.

10 En una vigesimoquinta realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula IA, cada J_{Q1} es independientemente alquilo C1-10, $-OR^B$, $-N(R^C)_2$ o acilo y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la vigesimocuarta realización.

15 En una vigesimosexta realización para compuestos de la presente invención representados por la fórmula IA, el anillo B es un anillo carbocíclico saturado de cinco miembros y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la vigesimoquinta realización.

20 En una vigesimoséptima realización de la presente invención, cada R_7 es independientemente grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, $-CN$, $-N(R^D)_2$ o $-OR^E$; o dos grupos R_7 junto con el carbono al que están unidos forman $C=O$ y el resto de las variables son tal como se describió anteriormente para la vigesimosexta realización.

25 Tal como se usa en el presente documento "uno o más" significa, por ejemplo, que todos los átomos de carbono sustituibles pueden estar sustituidos, por ejemplo, pueden estar sustituidos hasta 6 átomos de carbono, hasta 5 átomos de carbono, hasta 3 átomos de carbono, hasta 2 átomos de carbono o un átomo de carbono.

Tal como se describe en el presente documento, un intervalo numérico especificado de átomos incluye cualquier número entero en el mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene de desde 1 hasta 4 átomos podría tener 1, 2, 3 ó 4 átomos.

30 Tal como se usa en el presente documento, los términos "ausente" y "un enlace" pueden usarse de manera intercambiable queriendo decir que la variable no existe en esa realización, es decir, que la variable no representa un átomo o grupo de átomos.

35 El término "estable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a las condiciones que permiten su producción, detección, recuperación, almacenamiento, purificación y uso para uno o más de los fines dados a conocer en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente viable es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

40 El término "alifático" o "grupo alifático", tal como se usa en el presente documento, significa una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificada o cíclica que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación pero que es no aromática. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1 a 20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1 a 10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1 a 8 átomos de carbono alifáticos. Todavía en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1 a 6 átomos de carbono alifáticos, y aún en otras realizaciones los grupos alifáticos contienen de 1 a 4 átomos de carbono alifáticos. En determinadas realizaciones, los grupos alifáticos pueden ser lineales o ramificados. A menos que se indique, los grupos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo o alquinilo. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, metenilo ($=CH_2$), etenilo, n-butenilo, etinilo y terc-butilo. Específicamente, los ejemplos incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, un grupo alifático C1-10 sustituido con alquilo C1-6 y n-butileno sustituido con ciclohexilo.

El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento significa un hidrocarburo saturado lineal o ramificado.

55 El término "alquenilo" tal como se usa en el presente documento significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más dobles enlaces. El término "alquinilo" tal como se usa en el presente documento significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más triples enlaces. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo contienen de 1 a 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo contienen de 1 a 10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo contienen de 1 a 8 átomos de carbono. Todavía en otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo contienen de 1 a 6 átomos de carbono, y aún en otras realizaciones los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

65 El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbociclilo" o "(carbocíclico)") se refiere a un anillo que contiene carbono monocíclico o policíclico no aromático que puede estar saturado o contener una o más unidades de insaturación, que tiene de tres a catorce átomos de carbono de anillo. El término incluye sistemas de anillos policíclicos

condensados, de espiro o carbocíclicos en puente en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo carbocíclico. El término también incluye sistemas de anillos policíclicos en los que el anillo carbocíclico puede estar unido a uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos o uno o más anillos aromáticos o una combinación de los mismos, en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo carbocíclico. Los sistemas de

5 anillos bicíclicos condensados comprenden dos anillos que comparten dos átomos de anillo adyacentes, el grupo bicíclico en puente comprende dos anillos que comparten tres o cuatro átomos de anillo adyacentes, los sistemas de anillos bicíclicos de espiro comparten un átomo de anillo. Los ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalquilo y cicloalqueno. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo, ciclopropentilo y ciclobutilo.

10 El término "heterociclo" (o "heterociclilo", o "heterocíclico") tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo monocíclico o policíclico no aromático que puede estar saturado o contener una o más unidades de insaturación, que tiene de tres a catorce átomos de anillo en el que uno o más carbonos de anillo se reemplaza por un heteroátomo tal como N, S u O. El término incluye sistemas de anillos policíclicos condensados, de espiro o

15 heterocíclicos en puente en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo heterocíclico. El término también incluye sistemas de anillos policíclicos en los que el anillo heterocíclico puede estar unido a uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos o uno o más anillos aromáticos o una combinación de los mismos, en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo heterocíclico. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperizinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, diazepanilo, triazepanilo, azetidilazocanilo, diazocanilo, triazocanilo, oxazolidinilo, oxetenilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolinilo, isotiazolidinilo, oxazocanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, tiazocanilo, bencimidazonilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiofenilo, morfolino, incluyendo, por ejemplo, 3-

20 morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahydropiperazinilo, 2-tetrahydropiperazinilo, 3-tetrahydropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiolanilo, benzoditiano, 3-(1-alquil)-bencimidazol-2-onilo y 1,3-dihidro-imidazol-2-onilo.

30 El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como pirrolidinilo sustituido con N)).

35 El término "insaturado", tal como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término "alcoxilo" o "tioalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, unido a la molécula a través de un átomo de oxígeno ("alcoxilo" por ejemplo,

40 -O-alquilo) o azufre ("tioalquilo" por ejemplo, -S-alquilo).

Los términos "haloalquilo", "haloalqueno", "haloalifático" y "haloalcoxilo" (o "aminoalquilo", "hidroxialquilo", etc.) significan alquilo, alqueno, grupo alifático o alcoxilo, tal como puede ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno (o amino o hidroxilo). Los términos haloalquilo, etc., incluyen grupos mono- di- y tri-sustituídos con

45 halógeno. En particular, estos términos incluyen grupos alquilo perfluorados, tales como -CF₃ y -CF₂CF₃.

Los términos "halógeno", "halo" y "hal" significan F, Cl, Br o I.

El término "grupo acilo" significa -C(O)R en el que R es un grupo alifático tal como se define en el presente

50 documento, o un grupo arilo tal como se define en el presente documento.

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroarilo", "aralquilo", "aralcoxilo" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos tanto carbocíclicos como/o heterocíclicos. El término "arilo" puede usarse de manera intercambiable con el término "anillo de arilo".

55

Los grupos de anillos aromáticos carbocíclicos tienen sólo átomos de anillo de carbono (normalmente de seis a catorce) e incluyen anillos aromáticos monocíclicos tales como fenilo y sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático carbocíclico está condensado con uno o más anillos aromáticos en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo aromático carbocíclico. Los ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También se incluyen dentro del alcance del término "anillo aromático carbocíclico", tal como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos (carbocíclicos o heterocíclicos), tal como en un indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, en el que el radical o punto de unión está sobre el anillo aromático carbocíclico.

60

El término "heteroarilo", "heteroaromático", "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo" y "grupo heteroaromático", usados solos o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroaralalcoxilo", se refiere a grupos de

65

anillos heteroaromáticos que tienen de cinco a catorce miembros, incluyendo anillos heteroaromáticos monocíclicos y anillos aromáticos policíclicos en los que un anillo de heteroarilo monocíclico está condensado con uno o más de otro anillo aromático en el que el radical o punto de unión está sobre el anillo de heteroarilo. Los grupos heteroarilo tienen uno o más heteroátomos de anillo. También se incluye dentro del alcance del término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos (carbocíclicos o heterocíclicos), en los que el radical o punto de unión está sobre el anillo de heteroarilo. El anillo heteroaromático 6,5 bicíclico, tal como se usa en el presente documento, por ejemplo, es un anillo heteroaromático de seis miembros condensado con un segundo anillo de cinco miembros, en el que el radical o punto de unión está sobre el anillo de seis miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo incluyendo, por ejemplo, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, tetrazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo, bencisoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

Los términos "aralquilo", "heteroaralquilo", "alquilo cicloalifático" y "heterociclicualquilo", se refieren a grupos alquilo tal como se define en el presente documento sustituidos con grupos arilo, heteroarilo, cicloalifáticos o heterocíclicos respectivamente.

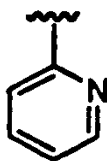
El término "grupo de protección" y "grupo protector" tal como se usan en el presente documento son intercambiables y se refieren a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales deseados en un compuesto con múltiples sitios reactivos. En determinadas realizaciones, un grupo de protección tiene una o más, o preferiblemente todas, de las siguientes características: a) se añade selectivamente a un grupo funcional con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que b) es estable en reacciones que se producen en uno o más de los otros sitios reactivos; y c) puede eliminarse selectivamente con buen rendimiento mediante reactivos que no atacan al grupo funcional regenerado, desprotegido. Tal como entendería un experto en la técnica, en algunos casos, los reactivos no atacan a otros grupos reactivos en el compuesto. En otros casos, los reactivos pueden reaccionar también con otros grupos reactivos en el compuesto. Se detallan ejemplos de grupos de protección en Greene, T.W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro). El término "grupo de protección de nitrógeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos de protección de nitrógeno preferidos también tienen las características mostradas a modo de ejemplo para un grupo de protección anteriormente, y se detallan también determinados grupos de protección de nitrógeno a modo de ejemplo en el capítulo 7 en Greene, T.W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

En algunas realizaciones, cuando se indica, una unidad de metileno de un grupo alifático o grupo alquilo está opcionalmente reemplazada por otro átomo o grupo. Los ejemplos de tales átomos o grupos incluyen, pero no se limitan a, -N(R')-, -O-, -C(O)-, -C(=N-CN)-, -C(=NR'), -C(=NOR')-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂-. Estos átomos o grupos pueden combinarse para formar grupos más grandes. Los ejemplos de tales grupos más grandes incluyen, pero no se limitan a, -OC(O)-, -C(O)CO-, -CO₂-, -C(O)NR'-, -C(=NCN), -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -S(O)₂N(R')-, -N(R')SO₂-, -N(R')C(O)N(R')-, -OC(O)N(R')- y -N(R')SO₂N(R')-, en el que R' es tal como se define en el presente documento.

Sólo se contemplan los reemplazos y combinaciones de grupos que dan como resultado una estructura estable. Pueden producirse reemplazos opcionales tanto dentro de la cadena como/o en cualquier extremo de la cadena; es decir, tanto en el punto de unión como/o también en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales pueden ser también adyacentes entre sí dentro de una cadena siempre que den como resultado un compuesto químicamente estable. Los reemplazos opcionales también pueden reemplazar completamente todos los átomos de carbono en una cadena. Por ejemplo, un C₃ alifático puede reemplazarse opcionalmente por -N(R')-, -C(O)- y -N(R')- para formar -N(R')C(O)N(R')- (una urea).

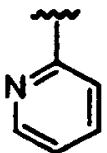
A menos que se indique lo contrario, si el reemplazo se produce en el extremo terminal, el átomo de reemplazo se une a un H en el extremo terminal. Por ejemplo, si una unidad de metileno en -CH₂CH₂CH₃ se reemplazó opcionalmente por -O-, el compuesto resultante podría ser -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂OH.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales y rotacionales) de la estructura. Por ejemplo, se incluyen en esta invención las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (Z) y (E) y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Tal como entendería un experto en la técnica, un sustituyente puede rotar libremente alrededor de cualquier enlace que pueda rotar. Por ejemplo, un sustituyente dibujado como



también representa

5



Por tanto, isómeros estereoquímicos individuales así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales y rotacionales de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

10

A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como sondas o herramientas analíticas en ensayos biológicos.

20

Tal como se describe en el presente documento, cuando se indica, los compuestos y grupos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra generalmente en el presente documento, o tal como se muestra a modo de ejemplo mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa de manera intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya esté precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser o bien igual o bien diferente en cada posición. Por tanto, cuando no se indica que un compuesto o grupo esté sustituido, se entiende que el grupo no está sustituido. Es decir, si los términos "opcionalmente sustituido" o "sustituido" no están presentes en un caso de la definición de un compuesto o grupo, se entiende que el compuesto o grupo no está sustituido en ese caso. Por ejemplo, Ri es alquilo, Rii es alquilo opcionalmente sustituido y Riii es alquilo opcionalmente sustituido con halo, significa que Rii y Riii están opcionalmente sustituidos y Ri no está sustituido en este caso.

35

Sólo se contemplan las elecciones y combinaciones de sustituyentes que dan como resultado una estructura estable. Tales elecciones y combinaciones resultarán evidentes para los expertos habituales en la técnica y pueden determinarse sin demasiada experimentación.

40 El término "átomo de anillo" es un átomo tal como C, N, O o S que está en el anillo de un grupo aromático, grupo cicloalquilo o anillo heterocíclico no aromático.

Un "átomo de anillo sustituible" en un grupo aromático es un átomo de nitrógeno o carbono de anillo unido a un átomo de hidrógeno. El hidrógeno puede reemplazarse opcionalmente por un grupo sustituyente adecuado. Por tanto, el término "átomo de anillo sustituible" no incluye átomos de carbono o nitrógeno de anillo que se comparten cuando dos anillos están condensados. Además, "átomo de anillo sustituible" no incluye átomos de nitrógeno o carbono de anillo cuando la estructura representa que todavía están unidos a un resto distinto de hidrógeno, o cuando la estructura representa que todavía están unidos por un hidrógeno.

50 Un grupo arilo opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento contiene uno o más átomos de anillo sustituibles, que pueden estar unidos opcionalmente a uno o más sustituyentes adecuados. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en un átomo de carbono de anillo sustituible de un grupo arilo incluyen Rk. Rk es -Ra, -Br, -Cl, -I, -F, -ORa, -SRa, -O-CORa, -CORa, -CSRa, -CN, -NO₂, -NCS, -SO₃H, -N(RaRb), -COORa, -NRcNRcCORa, -NRcNRcCO₂Ra, -CHO, -CON(RaRb), -OC(O)N(RaRb), -CSN(RaRb), -NRcCORa, -NRcCOORa, -NRcCSRa, -NRcCON(RaRb), -NRcNRcC(O)N(RaRb), -NRcCSN(RaRb), -C(=NRc)-N(RaRb), -C(=S)N(RaRb), -NRd-C(=NRc)-N(RaRb), -NRcNRaRb, -S(O)_pNRaRb, -NRcSO₂N(RaRb), -NRcS(O)_pRa, -S(O)_pRa, -OS(O)_pNRaRb u -OS(O)_pRa; en

55

los que p es 1 ó 2.

Ra-Rd son cada uno independientemente -H, un grupo alifático, grupo aromático, grupo heterocíclico o carbocíclico no aromático o -N(RaRb), tomados juntos, forman un grupo heterocíclico no aromático. El grupo heterocíclico alifático, aromático y no aromático representado por Ra-Rd y el grupo heterocíclico no aromático representado por -N(RaRb) están cada uno opcional e independientemente sustituidos con uno o más grupos representados por Rl. Preferiblemente, Ra-Rd no están sustituidos.

Rl es halógeno, R^m , $-OR^m$, $-SR^m$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^m)_2$, $-COR^m$, $-NHCO_2R^m$, $-NHC(O)R^m$, $-NHNHC(O)R^m$, $-NHC(O)N(R^m)_2$, $-NHNHC(O)N(R^m)_2$, $-NHNHCO_2R^m$, $-C(O)N(R^m)_2$, $-OC(O)R^m$, $-OC(O)N(R^m)_2$, $-S(O)_2R^m$, $-SO_2N(R^m)_2$, $-S(O)R^m$, $-NHSO_2N(R^m)_2$, $-NHSO_2R^m$, $-C(=S)N(R^m)_2$ o $-C(=NH)-N(R^m)_2$.

R^m es -H, un grupo alquilo C1-C4, un grupo arilo monocíclico, un grupo heterocíclico o carbocíclico no aromático cada uno opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, amina, alquilamina o dialquilamina no sustituido. Preferiblemente, R^m no está sustituido.

Un grupo alifático opcionalmente sustituido o un grupo carbocíclico o heterocíclico no aromático tal como se define en el presente documento contiene uno o más átomos sustituibles que pueden estar unidos opcionalmente a uno o más sustituyentes adecuados. Ejemplos de sustituyentes adecuados para un grupo alifático o un carbono de anillo de un grupo heterocíclico no aromático es Rn. Rn incluye los sustituyentes enumerados anteriormente para Rk y =O, =S, =NNHRo, =NN(Ro)2, =NNHC(O)Ro, =NNHCO₂ (alquilo), =NNHSO₂ (alquilo), =NRo, grupo espirocicloalquilo o grupo cicloalquilo condensado. Cada Ro se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo no sustituido o un grupo alquilo sustituido. Los ejemplos de sustituyentes en el grupo alquilo representado por Ro incluyen amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, halógeno, alquilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarboniloxilo, dialquilaminocarboniloxilo, alcoxilo, nitro, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, haloalcoxilo o haloalquilo. Preferiblemente, Ro no está sustituido.

Cuando un grupo heterocíclico, heteroarilo o heteroaralquilo contiene un átomo de nitrógeno, puede estar sustituido o no sustituido tal como se indica en el presente documento. Cuando un átomo de nitrógeno en el anillo aromático de un grupo heteroarilo tiene un sustituyente, el nitrógeno puede ser un nitrógeno cuaternario.

En determinadas realizaciones, los grupos heteroarilo o grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático están opcionalmente sustituidos en el átomo de anillo de nitrógeno. Los sustituyentes adecuados en el nitrógeno de un grupo heteroarilo o grupo heterocíclico no aromático incluyen -Rq, $-N(Rq)_2$, $-C(O)Rq$, CO_2Rq , $-C(O)C(O)Rq$, $-SO_2Rq$, $SO_2N(Rq)_2$, $-C(=S)N(Rq)_2$, $-C(=NH)-N(Rq)_2$ y $-NRqSO_2Rq$; en los que Rq es hidrógeno, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, anillo carbocíclico o heterocíclico o un anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido. Los ejemplos de sustituyentes en el grupo representado por R[^] incluyen alquilo, haloalcoxilo, haloalquilo, alcóxicarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, arilo, anillo heterocíclico o carbocíclico, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarboniloxilo, alcoxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo o alquilcarbonilo. Preferiblemente, R[^] no está sustituido.

Heteroarilo y anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático que están sustituidos en un nitrógeno de anillo y unidos al resto de la molécula en un átomo de carbono de anillo se dice que están sustituidos con N. Por ejemplo, un grupo N-alquil-piperidinilo está unido al resto de la molécula en la posición dos, tres o cuatro del anillo piperidinilo y sustituido en el nitrógeno de anillo con un grupo alquilo. Anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático tales como piperazinilo que están sustituidos en un nitrógeno de anillo y unidos al resto de la molécula en un segundo átomo de nitrógeno de anillo se dice que son N'-heterociclos sustituidos con N'. Por ejemplo, un grupo N'-acil-N-piperazinilo está unido al resto de la molécula en un átomo de nitrógeno de anillo y sustituido en el segundo átomo de nitrógeno de anillo con un grupo acilo.

Tal como se usa en el presente documento, un aralquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido tanto en la parte de alquilo como en la de arilo. En determinadas realizaciones, el aralquilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido en la parte de arilo.

Los compuestos de la invención se definen en el presente documento por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto tanto mediante una estructura química como un nombre químico, y la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

Los compuestos de esta invención pueden existir en forma libre para tratamiento, o cuando sea apropiado, como una sal farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un compuesto que son, dentro del alcance del criterio médico competente, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin demasiados efectos secundarios, tales como, toxicidad, irritación,

respuesta alérgica y similares, y son acordes con una razón de beneficio/riesgo razonable.

Se conocen bien en la técnica sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables, en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos adecuados. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos. Pueden prepararse sales de adición de ácido 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2) aislando la sal así formada.

10 Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, 15 bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, 20 pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

Pueden prepararse sales de adición de base 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislando la sal así formada. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, litio y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio y calcio), amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos dados a conocer en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles en agua o aceite o dispersables mediante tal cuaternización.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Pueden emplearse otros ácidos y bases, aunque no sean por sí mismos farmacéuticamente aceptables, en la preparación de sales útiles como productos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente 35 aceptables.

Debe entenderse que esta invención incluye mezclas/combinaciones de diferentes sales farmacéuticamente aceptables y también mezclas/combinaciones de compuestos en forma libre y sales farmacéuticamente aceptables.

40 Además de los compuestos de esta invención, pueden emplearse también solvatos (por ejemplo, hidratos) y clatratos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados en el presente documento.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "solvato farmacéuticamente aceptable" es un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable con uno de los compuestos de la invención. El término solvato incluye hidratos (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "hidrato" significa un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término "clatrato" significa un compuesto de la presente invención o una sal del mismo en forma de una estructura cristalina que contiene espacios (por ejemplo, canales) que tienen una molécula huésped (por ejemplo, un disolvente o agua) atrapada dentro.

Además de los compuestos de esta invención, también pueden emplearse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados en el presente documento.

60 Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otra forma en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto de esta invención. Los profármacos pueden volverse activos tras tal reacción en condiciones biológicas, o pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Los ejemplos de 65 profármacos contemplados en esta invención incluyen, pero no se limitan a, análogos o derivados de compuestos de la invención que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables,

carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos de la invención que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO u -ONO₂. Los profármacos pueden prepararse normalmente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 5 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed).

Una "sal farmacéuticamente aceptable", tras su administración a un paciente que lo necesita, puede proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto tal como se describe por lo demás en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, 10 ésteres y sales de tales ésteres.

Un éster, sal de un éster u otra sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención, tras su administración a un receptor, puede proporcionar, o bien directa o bien indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo. Sales particularmente favorecidas son las que 15 aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más rápidamente en la sangre) o que potencian la administración del compuesto original a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) en relación con la especie original.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, sin limitación, ésteres, 20 ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, sales de metales y ésteres de sulfonato.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "efectos secundarios" abarca efectos adversos y no deseados de una terapia (por ejemplo, un agente terapéutico o profiláctico). Los efectos secundarios son siempre no deseados, pero los efectos no deseados no son necesariamente adversos. Un efecto adverso de una terapia (por 25 ejemplo, agente terapéutico o profiláctico) podría ser nocivo o incómodo o suponer un riesgo. Los efectos secundarios incluyen, pero no se limitan a, fiebre, resfriados, letargia, toxicidades gastrointestinales (incluyendo erosiones y úlceras gástricas e intestinales), náuseas, vómitos, neurotoxicidades, nefrotoxicidades, toxicidades renales (incluyendo estados tales como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica), toxicidades hepáticas (incluyendo niveles de enzimas hepáticas en suero elevados), mielotoxicidades (incluyendo leucopenia, 30 mielosupresión, trombocitopenia y anemia), boca seca, sabor metálico, prolongación de la gestación, debilidad, somnolencia, dolor (incluyendo dolor muscular, dolor óseo y cefalea), pérdida de pelo, astenia, mareo, síntomas extrapiramidales, acatisia, alteraciones cardiovasculares y disfunción sexual.

En una realización, la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, 35 la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y un portador, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticos seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, y consecuente con prácticas 40 farmacéuticas convencionales.

Un portador farmacéuticamente aceptable puede contener componentes inertes que no inhiben excesivamente la actividad biológica de los compuestos. Los portadores farmacéuticamente aceptables deben ser biocompatibles, por 45 ejemplo, no tóxicos, no inmunogénicos o carentes de otros efectos secundarios o reacciones no deseados tras la administración a un sujeto. Pueden emplearse técnicas de formulación farmacéutica convencionales.

El portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, 50 agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes de espesamiento o emulsificación, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según se adecúen a la forma farmacéutica particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) da a conocer diversos portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea 55 incompatible con los compuestos de la invención, tal como al producir cualquier efecto biológico no deseable o interactuando de otra forma de una manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de esta invención.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero 60 no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y 65 almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de

celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar, agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico y disoluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatible no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y de perfume, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el criterio del formulador.

Los inhibidores de proteínas cinasas o sales farmacéuticas de los mismos pueden formularse en composiciones farmacéuticas para su administración a un sujeto tal como se define en el presente documento. Estas composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad del inhibidor de proteínas eficaz para tratar o prevenir un estado mediado por proteínas cinasas y un portador farmacéuticamente aceptable, son otra realización de la presente invención.

En una realización, la presente invención proporciona una composición de compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención tal como se describe en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno mediado por proteínas cinasas en un sujeto que lo necesita. Aún en otra realización, la presente invención es el uso de una cantidad eficaz de un compuesto, composición o una sal farmacéuticamente aceptable descrito en el presente documento para la fabricación de un método de medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno, descrito en el presente documento, en un sujeto que lo necesita. Aún en otra realización, la presente invención es el uso de una cantidad eficaz de un compuesto, composición o una sal farmacéuticamente aceptable descrito en el presente documento para la fabricación de un método de medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, descrito en el presente documento, en un sujeto que lo necesita. En una realización, la enfermedad mediada por proteína cinasa es una enfermedad mediada por proteína cinasa C (PKC). En otra realización, las enfermedades mediadas por proteínas cinasas son una enfermedad mediada por proteína cinasa C theta (PKCtheta).

Tal como se usan en el presente documento, los términos “sujeto”, “paciente” y “mamífero” se usan de manera intercambiable. Los términos “sujeto” y “paciente” se refieren a un animal (por ejemplo, un ave tal como un pollo, una codorniz o un pavo, o un mamífero), preferiblemente un mamífero incluyendo un no primate (por ejemplo, una vaca, un cerdo, un caballo, una oveja, un conejo, una cobaya, una rata, un gato, un perro y un ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, chimpancé y un ser humano), y más preferiblemente un ser humano. En una realización, el sujeto es un animal no humano tal como un animal de granja (por ejemplo, un caballo, una vaca, un cerdo o una oveja), o una mascota (por ejemplo, un perro, un gato, una cobaya o un conejo). En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. En la presente invención, la respuesta biológica deseada es reducir o mejorar la gravedad, duración, progresión o aparición de un estado mediado por proteína cinasa, prevenir el avance de un estado mediado por proteína cinasa, provocar la regresión de un estado mediado por proteína cinasa, prevenir la reaparición, el desarrollo, la aparición o la progresión de un síntoma asociado con un estado mediado por proteína cinasa, o potenciar o mejorar el/los efecto(s) profiláctico(s) o terapéutico(s) de otra terapia. La cantidad precisa de compuesto administrada a un sujeto dependerá del modo de administración, el tipo y la gravedad de la enfermedad o el estado y de las características del sujeto, tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a fármacos. También dependerá del grado, la gravedad y el tipo de estado mediado por proteína cinasa, y el modo de administración. El experto podrá determinar dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Cuando se administra conjuntamente con otros agentes, por ejemplo, cuando se administra conjuntamente con un agente para un estado mediado por proteína cinasa, una “cantidad eficaz” del segundo agente dependerá del tipo de fármaco usado. Se conocen dosificaciones adecuadas para agentes aprobados y pueden ajustarse por el experto según el estado del sujeto, el tipo de estado(s) que está(n) tratándose y la cantidad de un compuesto de la invención que está usándose. En casos en los que no se indica expresamente la cantidad, debe suponerse una cantidad eficaz.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de un estado mediado por proteína cinasa, o la mejora de uno o más síntomas (preferiblemente, uno o más síntomas discernibles) de un estado mediado por proteína cinasa que resulta de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto de la invención). En realizaciones específicas, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la mejora de al menos un parámetro físico medible de un estado mediado por proteína cinasa. En otras realizaciones, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la inhibición de la progresión de un estado mediado por proteína cinasa, o bien físicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico, o bien ambos. En otras realizaciones, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la reducción o estabilización de un estado mediado por proteína cinasa.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “prevenir”, “prevención” y “que previene” se refieren a la reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar un estado mediado por proteína cinasa dado, o la reducción o inhibición de la reaparición de un estado mediado por proteína cinasa. En una realización, un compuesto de la invención se administra como medida preventiva a un paciente, preferiblemente un ser humano, que tiene una predisposición genética a cualquiera de los estados, enfermedades o trastornos descritos en el presente documento.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “enfermedad”, “trastorno” y “estado” pueden usarse de manera intercambiable en el presente documento para referirse a un estado mediado por proteína cinasa.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad, estado o trastorno en el que está implicada una proteína cinasa en el estado patológico. En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o la reducción de la actividad enzimática en el tratamiento de la enfermedad. En otro aspecto, esta invención proporciona compuestos que inhiben la actividad enzimática uniéndose a la proteína cinasa, para su uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad, estado o trastorno. Otro aspecto proporciona un inhibidor de proteína cinasa para su uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad, estado o trastorno de cinasas inhibiendo la actividad enzimática de la cinasa. En algunas realizaciones, dicho inhibidor de proteína cinasa es un inhibidor de PKCtheta.

El término “estado mediado por proteína cinasa”, tal como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en el que una proteína cinasa desempeña un papel. Tales estados incluyen, sin limitación, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, enfermedades mediadas inmunológicamente, trastornos de inmunodeficiencia, trastorno inmunomodulador o inmunosupresor, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con hormonas, diabetes, alergias, asma y enfermedad de Alzheimer. En una realización, el estado mediado por proteína cinasa es un estado mediado por PKC.

El término “estado mediado por PKC”, tal como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en el que PKC desempeña un papel. Tales estados incluyen, sin limitación, los enumerados anteriormente, y en particular, enfermedades mediadas por células T, incluyendo sin limitación enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias agudas o crónicas, y enfermedades proliferativas e hiperproliferativas. En una realización, el estado mediado por PKC es un estado mediado por PKCtheta.

El término “estado mediado por PKCtheta”, tal como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en el que PKCtheta desempeña un papel. Tales estados incluyen, sin limitación, los enumerados anteriormente, y en particular, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias agudas o crónicas y enfermedades proliferativas e hiperproliferativas.

Tal como se usa en el presente documento, el término “enfermedad inflamatoria” o “trastorno inflamatorio” se refiere a estados patológicos que dan como resultado inflamación, normalmente provocada por infiltración de leucocitos. Los ejemplos de tales trastornos incluyen enfermedades cutáneas inflamatorias, incluyendo, sin limitación, psoriasis y dermatitis atópica; esclerosis y esclerodermia sistémica; respuestas asociadas con enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); trastornos isquémicos por reperusión incluyendo lesión por reperusión de tejido quirúrgico, estados isquémicos miocárdicos tales como infarto de miocardio, paro cardíaco, reperusión tras cirugía cardíaca y constricción tras angioplastia coronaria transluminal percutánea, accidente cerebrovascular y aneurismas aórticos abdominales; edema cerebral posterior a accidente cerebrovascular; traumatismo craneal, choque hipovolémico; asfixia; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; lesión pulmonar aguda; enfermedad de Behcet; dermatomiositis; polimiositis; esclerosis múltiple (EM); dermatitis; meningitis; encefalitis; uveítis; osteoartritis; nefritis por lupus; enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjorgen, vasculitis; enfermedades que implican diapedesis leucocitaria; trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (CNS), síndrome de lesión orgánica múltiple posterior a septicemia o traumatismo; hepatitis alcohólica; neumonía bacteriana; enfermedades mediadas por el complejo antígeno-anticuerpo incluyendo glomerulonefritis; septicemia; sarcoidosis; respuestas inmunopatológicas a trasplante de tejidos u órganos; inflamaciones del pulmón, incluyendo pleuritis, alveolitis, vasculitis, neumonía, bronquitis crónica, bronquiectasia, panbronquiolitis difusa, neumonitis de hipersensibilidad, fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y fibrosis quística; etc.

Las enfermedades proliferativas o hiperproliferativas se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala. Tales enfermedades incluyen, sin limitación, cáncer y trastornos mieloproliferativos.

El término “cánceres” incluye, pero no se limita a, los siguientes cánceres: epidermoide oral; cardíaco; de pulmón; gastrointestinal; de las vías genitourinarias; de hígado; de huesos; del sistema nervioso; ginecológico; hematológico; de glándulas tiroideas; y de glándulas suprarrenales. Los cánceres hematológicos incluyen: de sangre (leucemia

mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin [linfoma maligno], de células pilosas; trastornos linfoides; de piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, queratoacantoma, molas de nervios displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides y psoriasis. Por tanto, el término "célula cancerosa" tal como se proporciona en el presente documento incluye una célula aquejada de uno de los estados identificados anteriormente.

El término "trastornos mieloproliferativos" incluye trastornos tales como policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mieloide con mielofibrosis, síndrome hipereosinófilo, leucemia mielomonocítica juvenil, enfermedad de mastocitos sistémica y trastornos hematopoyéticos, en particular, leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia promielocítica aguda (LPA) y leucemia linfocítica aguda (LLA).

Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, sin limitación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con el SIDA y trastorno bipolar.

En una realización, la enfermedad mediada por PKC θ incluye, sin limitación, inflamación crónica, diabetes autoinmunitaria, artritis reumatoide (RA), espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otros estados artríticos, esclerosis múltiple (EM), asma, lupus eritematoso sistémico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad de Behcet, psoriasis, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, reacción de injerto contra huésped, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), que incluye enfermedad celíaca y síndrome del intestino irritable; enfermedad de Alzheimer, leucemia de células T, linfoma, rechazo de trasplantes, cáncer y piresis, junto con cualquier enfermedad o trastorno que se refiera a inflamación y trastornos relacionados.

En una realización, la enfermedad mediada por PKC θ incluye enfermedades tales como, pero sin limitarse a, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación de las articulaciones, lupus, esclerosis múltiple, asma, psoriasis, cáncer, linfomas de células T, leucemia, diabetes tipo I o II, y enfermedades inflamatorias del intestino, rechazo de trasplantes, enfermedad de Crohn y colitis.

Ejemplos de enfermedades autoinmunitarias incluyen, sin limitación, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y enfermedad del intestino irritable.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (tal como mediante polvos, pomadas o gotas), por vía bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que está tratándose.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricina y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y de perfume.

Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles según la técnica conocida usando agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un disolvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer, disolución de cloruro de sodio U.S.P. e isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, es deseable a menudo ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y la forma cristalina. Alternativamente, se logra una absorción retrasada de una forma de compuesto administrado por

vía parenteral disolviendo o suspendiendo el compuesto es un vehículo de aceite. Se preparan formas de depósito inyectables formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la razón de compuesto con respecto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por tanto se funden en la cavidad del recto o la vagina y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, inerte tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender también agentes de tamponamiento.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberan el/los principio(s) activo(s) sólo, o preferentemente, en una determinada parte del tubo digestivo, opcionalmente de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos pueden estar también en forma microencapsulada con uno o más excipientes tal como se indicó anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas pueden comprender también, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de preparación de comprimidos y otros adyuvantes de preparación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberan el/los principio(s) activo(s) sólo, o preferentemente, en una determinada parte del tubo digestivo, opcionalmente de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda requerirse. También se contempla que formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas de colirio están dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto al organismo. Tales formas farmacéuticas pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse o bien proporcionando una membrana que controla la velocidad o bien dispersando el compuesto en un gel o matriz de polímero.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverización de inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un reservorio implantado. El término "parenteral" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intraesternal,

intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa.

5 Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes de suspensión y agentes humectantes y de dispersión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una suspensión o disolución inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente 10 aceites fijos, estériles como medio de suspensión o disolvente. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como también aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas suspensiones o disoluciones de aceite pueden contener también un dispersante o diluyente de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes de dispersión similares que se usan comúnmente en la formulación de formas 15 farmacéuticas farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables pueden usarse también para los fines de formulación.

20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, disoluciones o suspensiones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente usados incluyen, pero no se limitan a, lactosa y almidón de maíz. Se añaden también normalmente agentes lubricantes, tales como 25 estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz secado. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse también determinados agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

30 Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto liberando el fármaco. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

35 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse también por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye zonas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel o el tubo digestivo inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas zonas u órganos.

40 La aplicación tópica para el tubo digestivo inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica.

45 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes 50 activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ésteres cetílicos, cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

55 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril de pH ajustado, isotónica o, preferiblemente, como disoluciones en solución salina estéril de pH ajustado, isotónicas, o bien con o bien sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

60 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse también mediante inhalación o aerosol nasal. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes de dispersión y solubilización convencionales.

65 El régimen de dosificación utilizando los compuestos de fórmula estructural I, IA, IB o IC puede seleccionarse según una variedad de factores incluyendo el trastorno que está tratándose y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el

sexo y la dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la función renal y hepática del sujeto; y el compuesto particular o sal del mismo empleado, la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El experto puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del compuesto de fórmula estructural I, IA, IB o IC requerida para tratar, por ejemplo, para prevenir, inhibir (completa o parcialmente) o detener el progreso de la enfermedad.

Las dosificaciones de los compuestos de fórmula estructural I, IA, IB o IC pueden oscilar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal/día. Se entiende que la cantidad total por día puede administrarse en una única dosis o puede administrarse en múltiples dosificaciones tal como dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos para su uso en el método de la invención pueden formularse en una forma farmacéutica unitaria. El término "forma farmacéutica unitaria" se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificación unitaria para sujetos que se someten a tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un portador farmacéutico adecuado. La forma farmacéutica unitaria puede ser para una única dosis diaria o una de múltiples dosis diarias (por ejemplo, de aproximadamente 1 a 4 o más veces al día). Cuando se usan múltiples dosis diarias, la forma farmacéutica unitaria puede ser igual o diferente para cada dosis.

Puede lograrse una cantidad eficaz en el método o composición farmacéutica de la invención empleando un compuesto de fórmula estructural I, IA, D3 o IC o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, hidrato) del mismo solo o en combinación con un agente terapéutico adecuado adicional, por ejemplo, un agente terapéutico contra el cáncer. Cuando se emplea terapia de combinación, puede lograrse una cantidad eficaz usando una primera cantidad de un compuesto de fórmula estructural I, IA, IB o IC o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, hidrato) del mismo y una segunda cantidad de un agente terapéutico adecuado adicional.

En una realización, el compuesto de fórmula estructural I, IA, IB o IC y el agente terapéutico adicional se administran cada uno en una cantidad eficaz (es decir, cada uno en una cantidad que sería terapéuticamente eficaz si se administrase solo). En otra realización, el compuesto de fórmula estructural I, IA, IB o IC y el agente terapéutico adicional se administran cada uno en una cantidad que sola no proporciona un efecto terapéutico (una dosis subterapéutica). Aún en otra realización, el compuesto de fórmula estructural I, IA, IB o IC puede administrarse en una cantidad eficaz, mientras que el agente terapéutico adicional se administra en una dosis subterapéutica. Todavía en otra realización, el compuesto de fórmula estructural I, IA, IB o IC puede administrarse en una dosis subterapéutica, mientras que el agente terapéutico adicional, por ejemplo, un agente terapéutico contra el cáncer adecuado se administra en una cantidad eficaz.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "en combinación" o "administración conjunta" pueden usarse de manera intercambiable para referirse al uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso de los términos no restringe el orden en el que las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) se administran a un sujeto.

La administración conjunta abarca la administración de las cantidades primera y segunda de los compuestos de la administración conjunta de una manera esencialmente simultánea, tal como en una única composición farmacéutica, por ejemplo, una cápsula o un comprimido que tiene una razón fija de las cantidades primera y segunda, o en múltiples cápsulas o comprimidos separados para cada una. Además, tal administración conjunta también abarca el uso de cada compuesto de una manera secuencial en cualquier orden.

Cuando la administración conjunta implica la administración separada de la primera cantidad de un compuesto de fórmula estructural I, IA, IB o IC y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional, los compuestos se administran de manera suficientemente cercana en el tiempo como para tener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el periodo de tiempo entre cada administración que puede dar como resultado el efecto terapéutico deseado puede oscilar entre minutos y horas y puede determinarse teniendo en cuenta las propiedades de cada compuesto tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida plasmática y perfil cinético. Por ejemplo, un compuesto de fórmula estructural I, IA, IB o IC y el segundo agente terapéutico pueden administrarse en cualquier orden en el plazo de aproximadamente 24 horas entre sí, en el plazo de aproximadamente 16 horas entre sí, en el plazo de aproximadamente 8 horas entre sí, en el plazo de aproximadamente 4 horas entre sí, en el plazo de aproximadamente 1 hora entre sí o en el plazo de aproximadamente 30 minutos entre sí.

Más, específicamente, una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto de la invención) puede administrarse antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), de manera concomitante con, o posteriormente a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas,

48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un agente anticancerígeno) a un sujeto.

5 Se entiende que el método de administración conjunta de una primera cantidad de un compuesto de fórmula estructural I, IA, IB o IC y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional puede dar como resultado un efecto terapéutico potenciado o sinérgico, en el que el efecto combinado es mayor que el efecto aditivo que resultaría de la administración separada de la primera cantidad del compuesto de fórmula estructural I, IA, IB o IC y la segunda cantidad del agente terapéutico adicional.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "sinérgico" se refiere a una combinación de un compuesto de la invención y otra terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) que es más eficaz que los efectos aditivos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de dosificaciones inferiores de una o más de las terapias y/o una administración menos frecuente de dichas terapias a un sujeto. La capacidad para utilizar dosificaciones inferiores de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) y/o para administrar dicha terapia menos frecuentemente reduce la toxicidad asociada con la administración de dicha terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en la prevención, el manejo o el tratamiento de un trastorno. Además, un efecto sinérgico puede dar como resultado una eficacia mejorada de los agentes en la prevención, el manejo o el tratamiento de un trastorno.

15 Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquier terapia sola.

20 La presencia de un efecto sinérgico puede determinarse usando métodos adecuados para evaluar la interacción farmacológica. Los métodos adecuados incluyen, por ejemplo, la ecuación sigmoidea-Emax (Holford, N.H.G. y Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe, S. y Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) y la ecuación de mediana del efecto (Chou, T.C. y Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Cada ecuación a la que se hace referencia anteriormente puede aplicarse con datos experimentales para generar un gráfico correspondiente para ayudar en la evaluación de los efectos de la combinación de fármacos. Los gráficos correspondientes asociados con las ecuaciones a las que se hace referencia anteriormente son la curva de concentración-efecto, la curva de isoblograma y la curva de índice de combinación, respectivamente.

25 En algunas realizaciones, dicho agente terapéutico adicional se selecciona de un agente terapéutico contra el cáncer, tal como, un agente anticancerígeno, un agente antiproliferativo o un agente quimioterápico.

30 En algunas realizaciones, dicho agente terapéutico adicional se selecciona de camptotecina, el inhibidor de MEK: U0126, un inhibidor de KSP (proteína de huso de kinesina), adriamicina, interferones y derivados de platino, tales como cisplatino.

35 En otras realizaciones, dicho agente terapéutico adicional se selecciona de taxanos; inhibidores de bcr-abl (tales como Gleevec, dasatinib y nilotinib); inhibidores de EGFR (tales como Tarceva e Iressa); agentes que dañan el ADN (tales como cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, inhibidores de topoisomerasa y antraciclinas); y antimetabolitos (tales como AraC y 5-FU).

40 Aún en otras realizaciones, dicho agente terapéutico adicional se selecciona de camptotecina, doxorubicina, idarubicina, cisplatino, taxol, taxotere, vincristina, tarceva, el inhibidor de MEK, U0126, un inhibidor de KSP, vorinostat, Gleevec, dasatinib y nilotinib.

45 En otra realización, dicho agente terapéutico adicional se selecciona de inhibidores de Her-2 (tales como Herceptin); inhibidores de HDAC (tales como vorinostat), inhibidores de VEGFR (tales como Avastin), inhibidores de FLT-3 y c-KIT (tales como sunitinib), inhibidores de BRAF (tal como BAY 43-9006 de Bayer), inhibidores de MEK (tales como PD0325901 de Pfizer); y venenos del huso (tales como epotilonas y partículas unidas a proteína de paclitaxel (tales como Abraxane®).

50 Otras terapias o agentes anticancerígenos que pueden usarse en combinación con los agentes de la invención de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (en tan sólo unos cuantos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar unos cuantos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF) por nombrar unos cuantos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros agentes quimioterápicos aprobados, incluyendo, pero sin limitarse a, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, Ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), venenos del huso (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán, topotecán), antibióticos (doxorubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), enzimas (asparaginasa) y hormonas

(tamoxifeno, leuprolida, flutamida y megestrol), Gleevec™, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar cáncer en combinación con cualquiera de los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleucina (Prokine®); aldesleucina (Proleukin®); 5 alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethylol®); anastrozol (Arimidex®); trióxido arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); cápsulas de bexaroteno (Targretin®); gel de bexaroteno (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfano intravenoso (Busulfex®); busulfano oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatino (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina 10 (Gliadel®); carmustina con implante de Polifeprosan 20 (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucilo (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytoxan Injection®); ciclofosfamida (Cytoxan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposomal (DepoCyt®); dacarbazina (DTICDome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); darbeopetina alfa (Aranesp®); daunorubicina liposomal (DanuoXome®); daunorubicina, 15 daunomicina (Daunorubicin®); daunorubicina, daunomicina (Cerubidine®); denileucina diftotox (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamycin PFS®); doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorubicina liposomal (Doxil®); dromostanolona propionato (dromostanolone®); dromostanolona propionato (masterone injection®); disolución de Elliott B (Elliott's B Solution®); epirubicina (Ellence®); epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); etopósido fosfato (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®); filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Acrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); goserelina acetato (Zoladex Implant®); goserelina acetato (Zoladex®); histrelina acetato (Histrelin implant®); hidroxiaurea (Hydrea®); ibritumomab tiuxetan (Zevalin®); idarubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); imatinib mesilato (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); interferón alfa-2b (Intron A®); irinotecán (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); leuprolida acetato (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza de nitrógeno (Mustargen®); megestrol acetato (Megace®); melfalán, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxsalen (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona 20 (Novantrone®); nandrolona fenpropionato (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); nofetumomab (Verluma®); oprelvekin (Neumega®); oxaliplatino (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas unidas a proteína de paclitaxel (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegadema (Adagen (Pegademase Bovine®)); pegaspargasa (Oncaspar®); pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disódico (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobromán (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfimer sódico (Photofrin®); procarbazona (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); rasburicasa (Elitek®); rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); sunitinib maleato (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (Thioguanine®); tiotepa (Thioplex®); topotecán (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); tositumomab (Bexxar®); tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); trastuzumab (Herceptin®); 40 tretinoína, ATRA (Vesanoid®); mostaza de uracilo (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); zoledronato (Zometa®) y vorinostat (Zolinza®).

Para una discusión exhaustiva de terapias contra el cáncer actualizadas véase <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, y The Merck 45 Manual, decimoséptima ed. 1999, cuyos contenidos completos se incorporan por el presente documento como referencia.

Otros ejemplos de agentes con los que pueden combinarse también los compuestos de esta invención incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Excelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para tratar la esclerosis múltiple (EM) tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair®; agentes para tratar la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueantes de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes 55 inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolímús, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueantes de canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar la enfermedad cardiovascular tales como betabloqueantes, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes de canales de calcio y estatinas; agentes 60 para tratar la enfermedad hepática tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gammaglobulina.

Como inhibidores de proteínas cinasas, los compuestos y las composiciones de esta invención también son útiles en 65 muestras biológicas. También se describe en el presente documento el método de inhibición de la actividad proteínica cinasa en una muestra biológica, método que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un

compuesto de fórmula I, IA, IB o IC o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", tal como se usa en el presente documento, significa una muestra *in vitro* o una muestra *ex vivo*, incluyendo, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsias obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad proteínica cinasa en una muestra biológica es útil para una variedad de fines que conoce bien un experto en la técnica. Los ejemplos de tales fines incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos y almacenamiento de muestras biológicas.

También se describe en el presente documento el estudio de proteínas cinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por tales proteínas cinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de proteínas cinasas. Los ejemplos de tales usos incluyen, pero no se limitan a, ensayos biológicos tales como ensayos enzimáticos y ensayos basados en células.

La actividad de los compuestos como inhibidores de proteínas cinasas puede someterse a ensayo *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de o bien la actividad cinasa o bien la actividad ATPasa de la cinasa activada. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la proteína cinasa y puede medirse o bien radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/cinasa y determinando la cantidad de radiomarcador unido, o bien realizando un experimento de competencia en el que se incuban nuevos inhibidores con la cinasa unida a radioligandos conocidos. Se exponen en los ejemplos a continuación condiciones detalladas para someter a ensayo un compuesto utilizado en esta invención.

Otro aspecto de la descripción proporciona un método para modular la actividad enzimática poniendo en contacto un compuesto de fórmula I, IA, IB o IC con una proteína cinasa.

Abreviaturas

Se usan las siguientes abreviaturas:

DMSO dimetilsulfóxido

TCA ácido tricloroacético

ATP adenosín trifosfato

BSA albúmina sérica bovina

DTT ditioneitol

MOPS ácido 4-morfolinopropanosulfónico

RMN resonancia magnética nuclear

HPLC cromatografía de líquidos de alta resolución

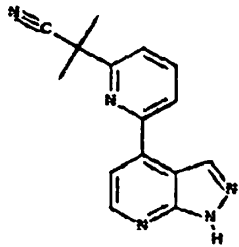
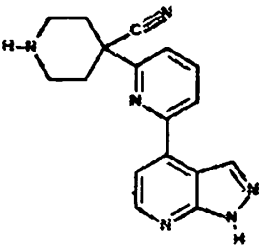
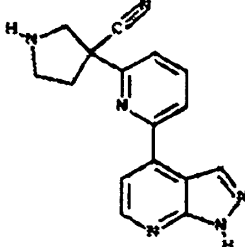
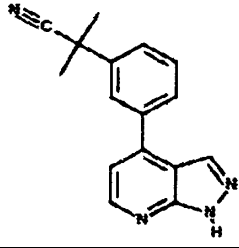
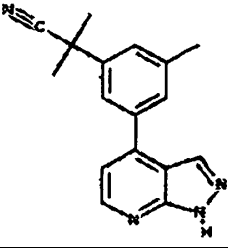
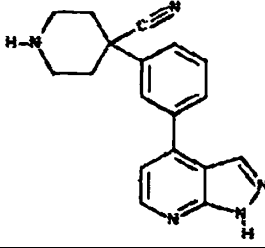
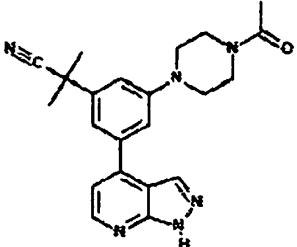
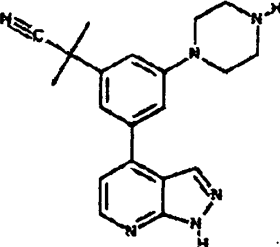
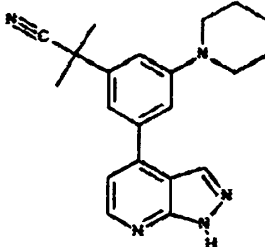
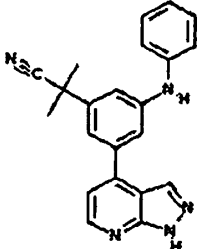
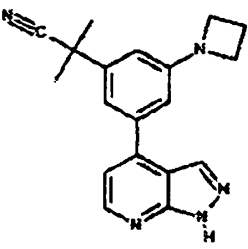
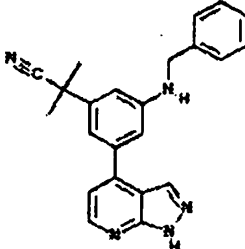
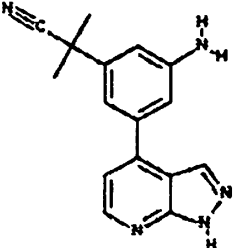
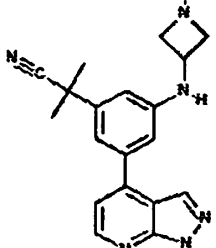
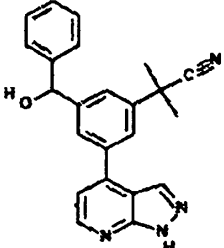
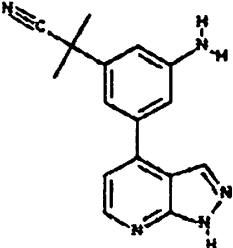
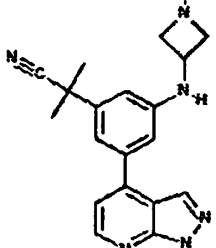
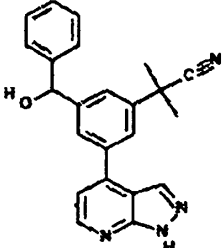
CL-EM cromatografía de líquidos-espectrometría de masas

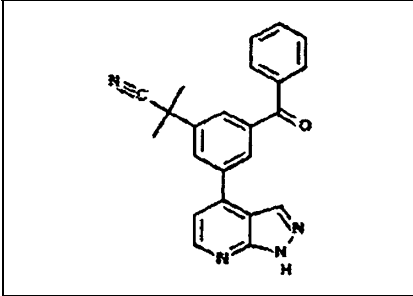
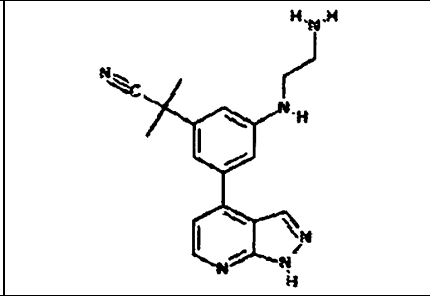
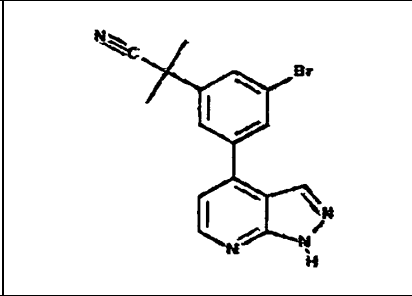
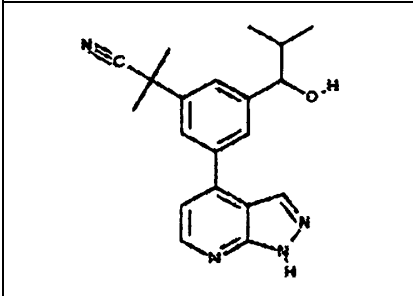
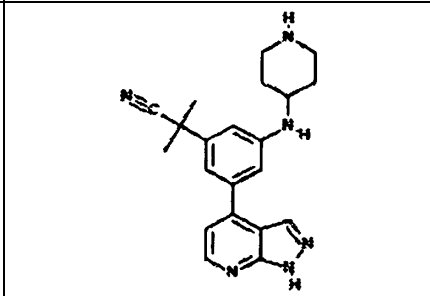
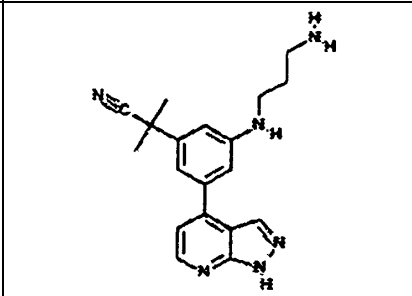
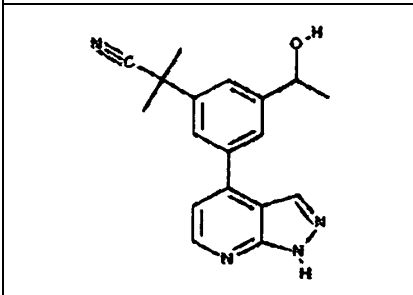
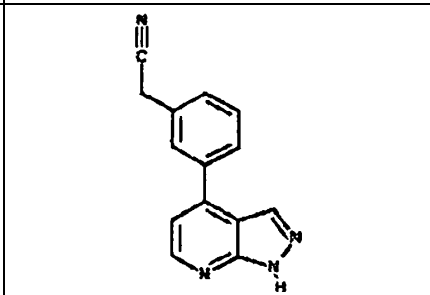
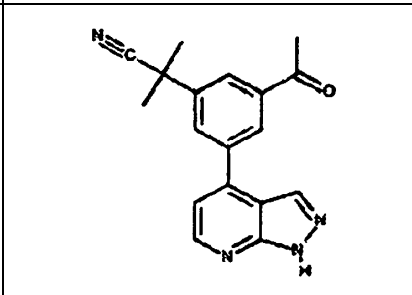
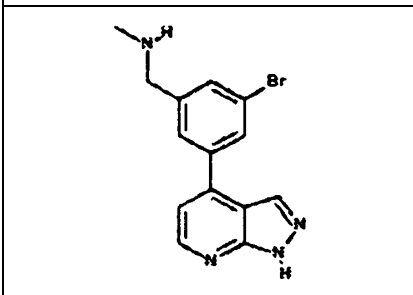
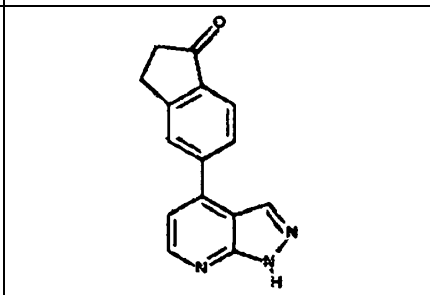
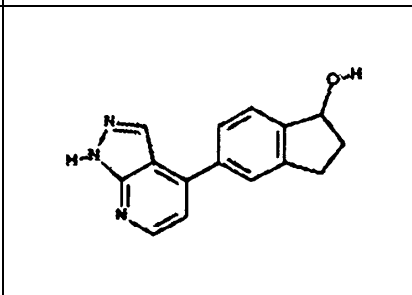
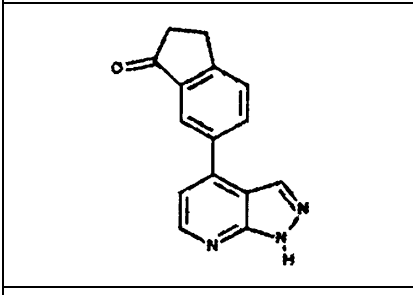
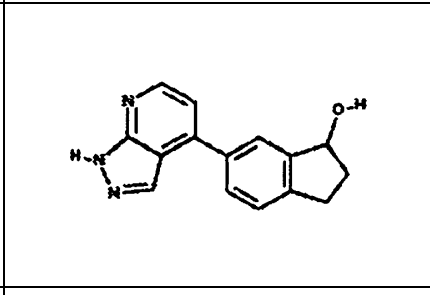
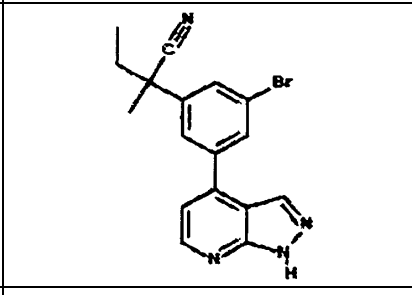
TLC cromatografía en capa fina

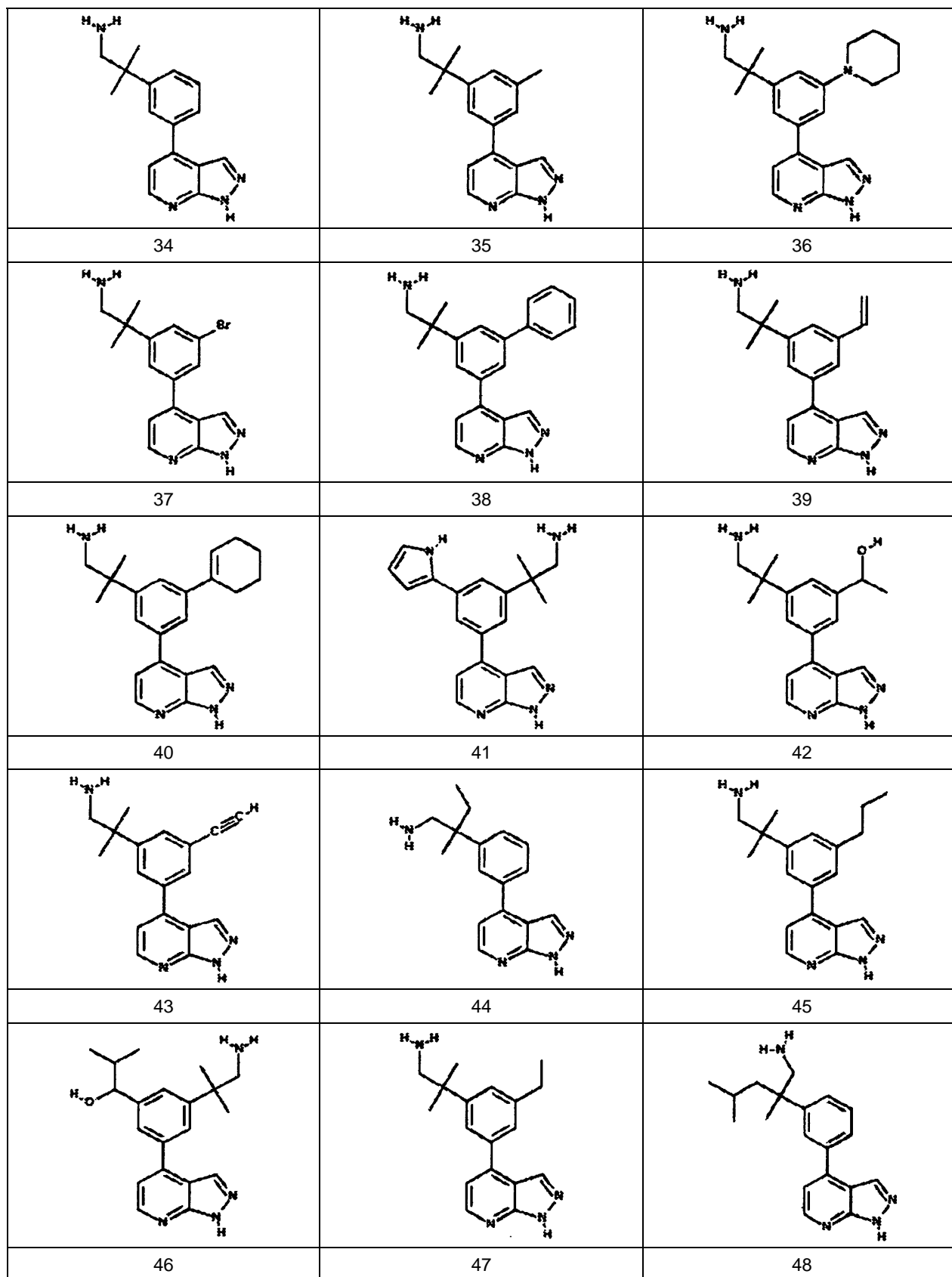
Rt tiempo de retención

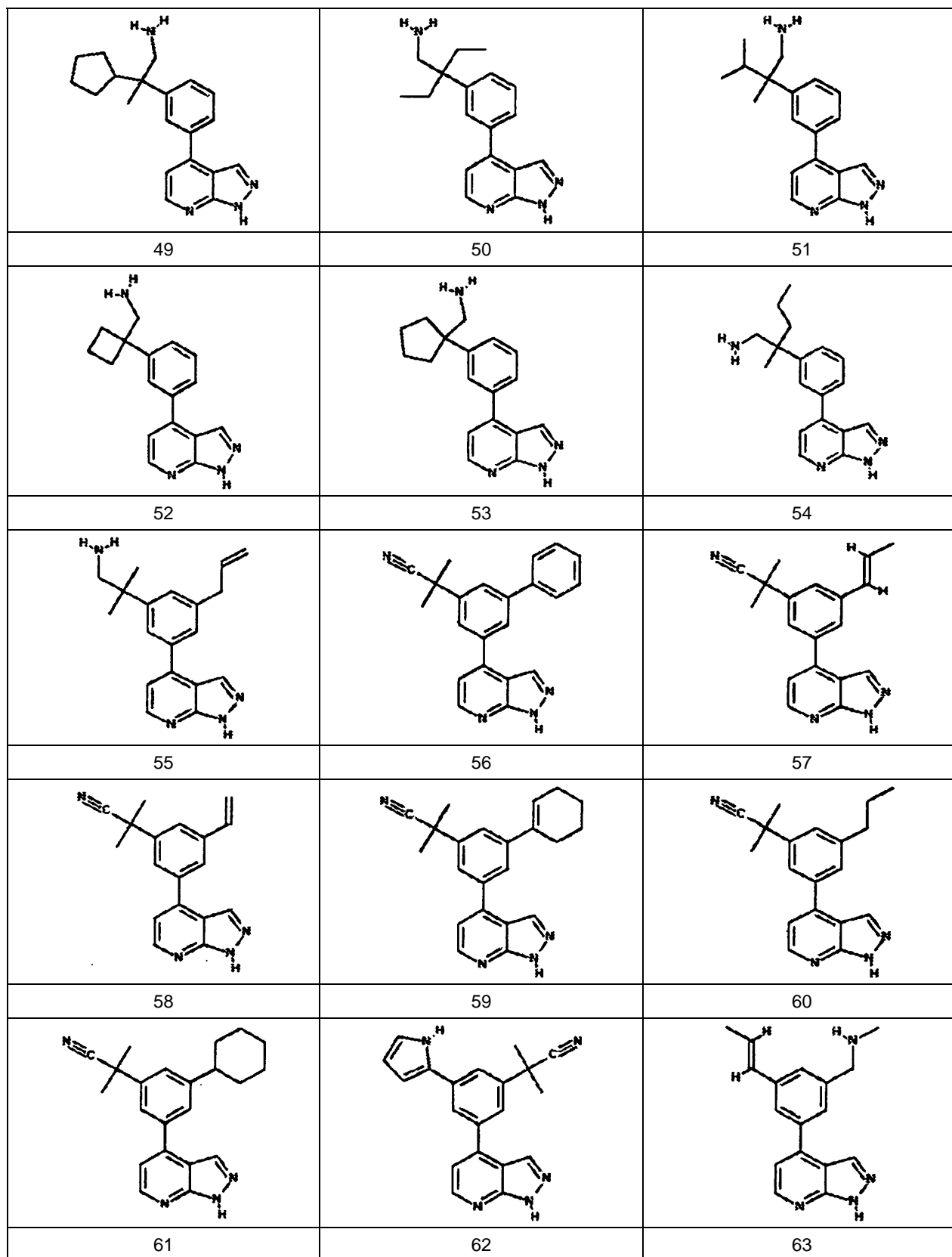
En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención se representan en la tabla 1.

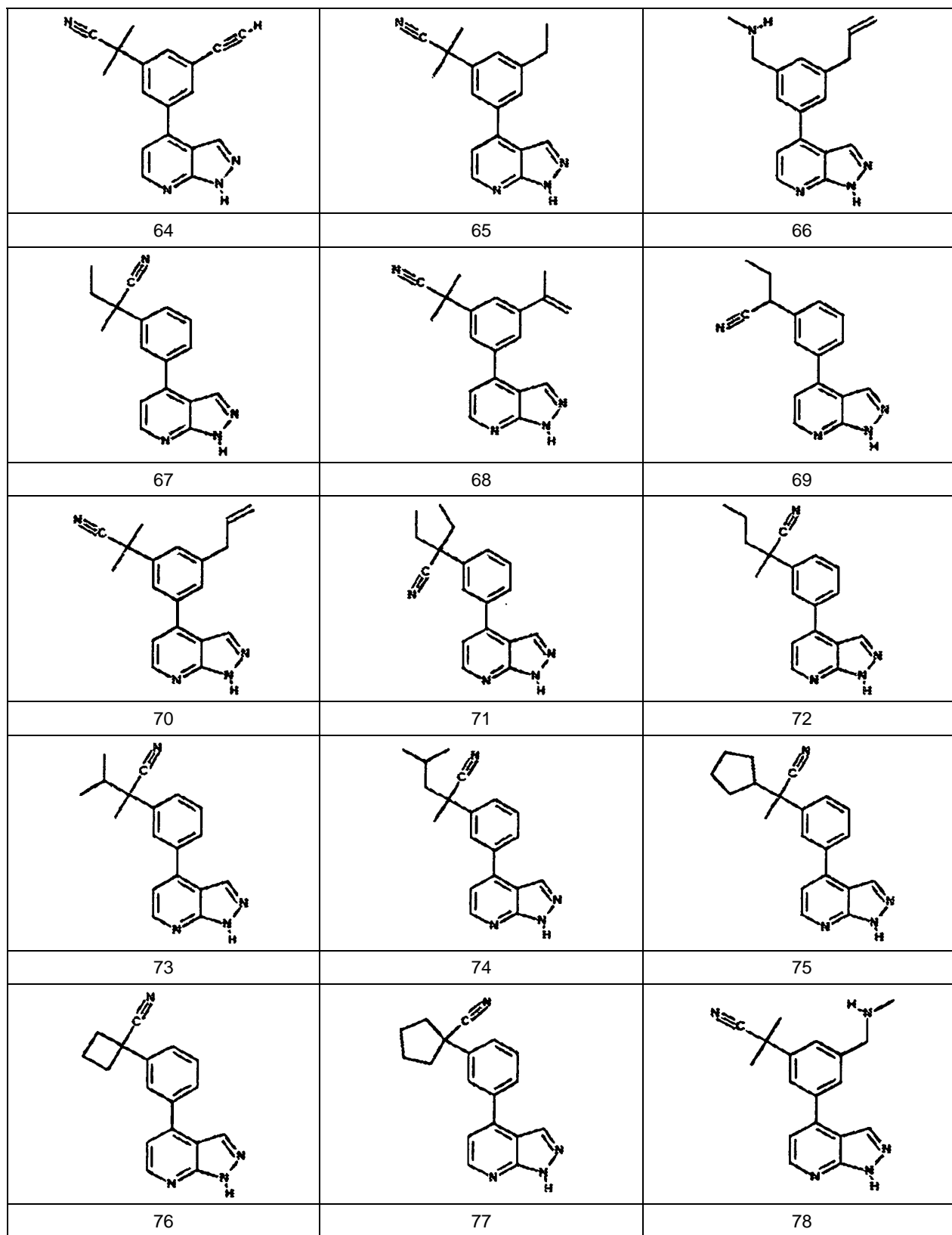
Tabla 1

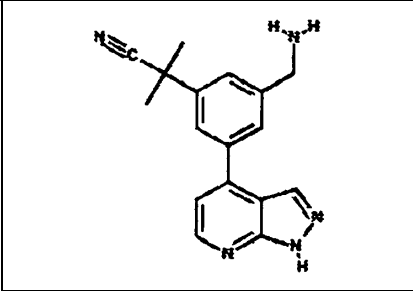
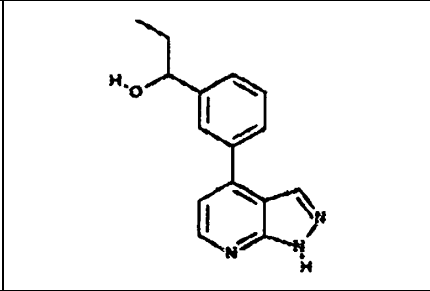
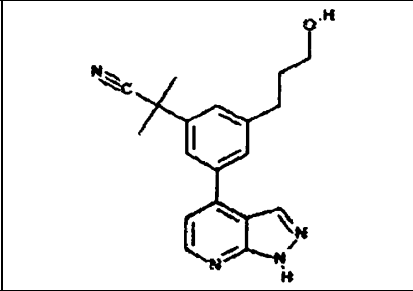
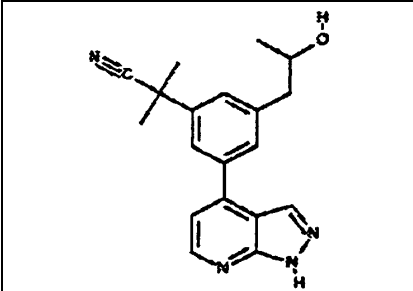
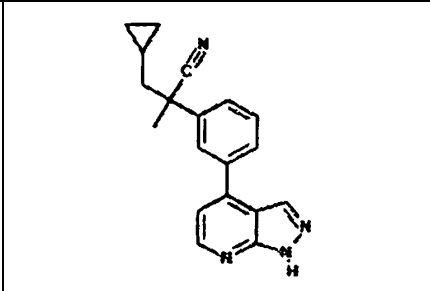
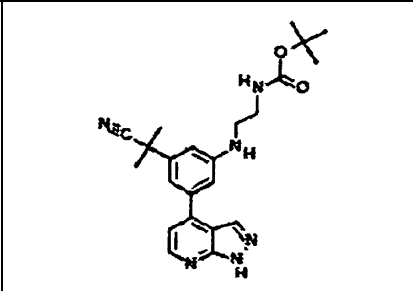
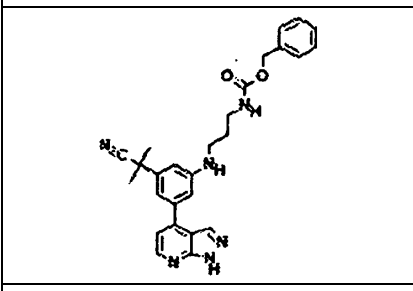
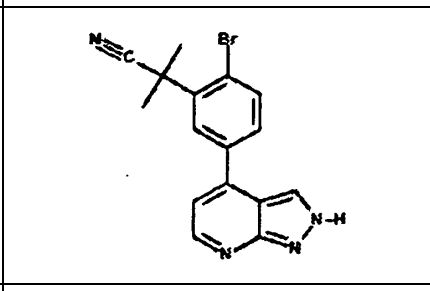
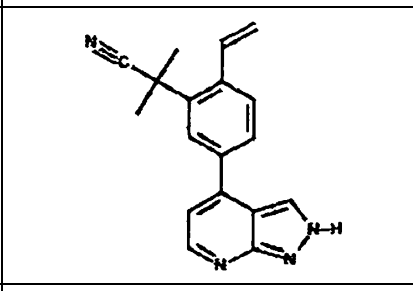
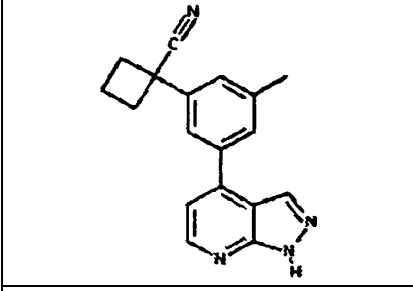
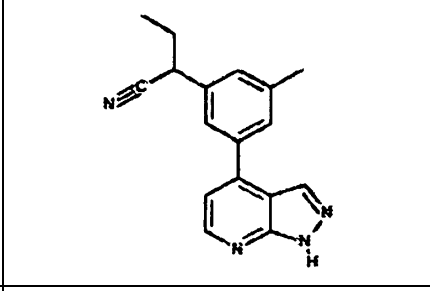
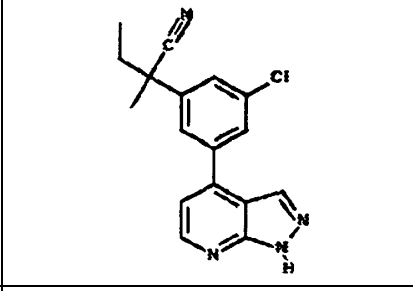
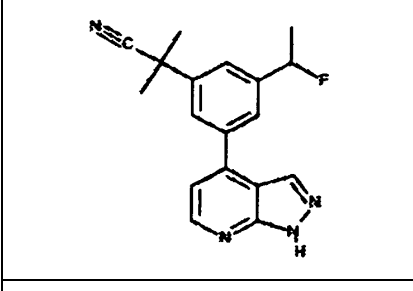
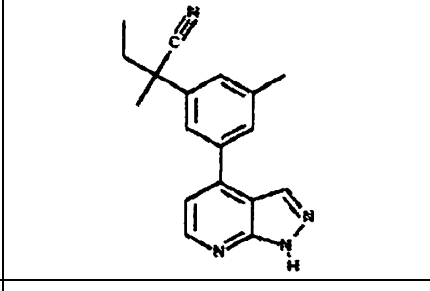
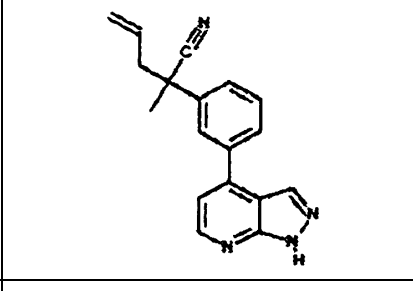
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15
		
16	17	18
		

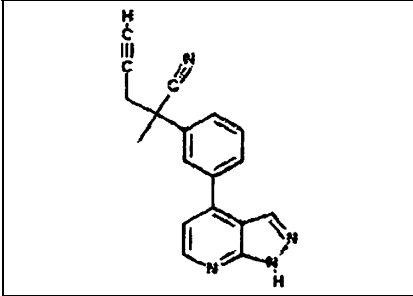
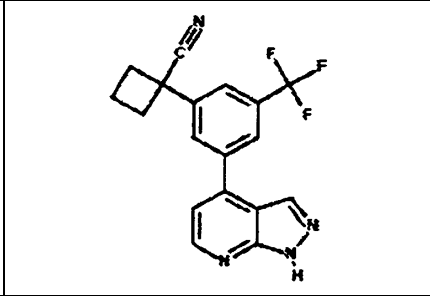
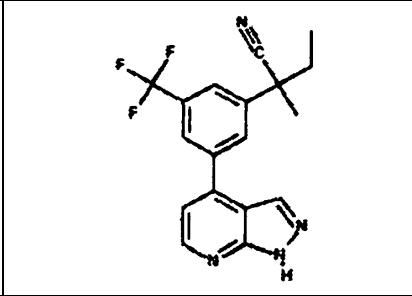
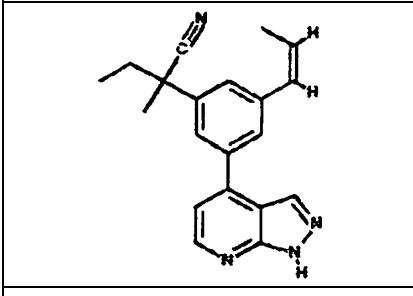
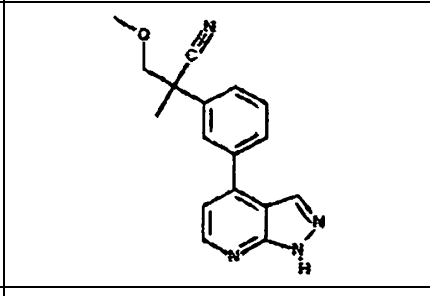
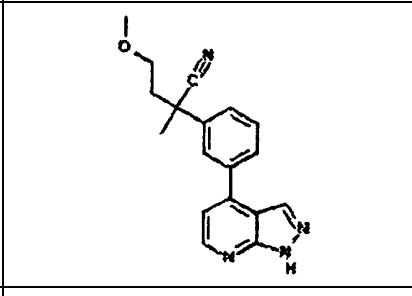
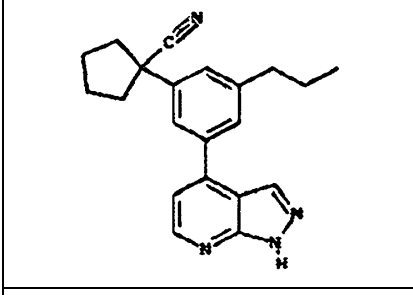
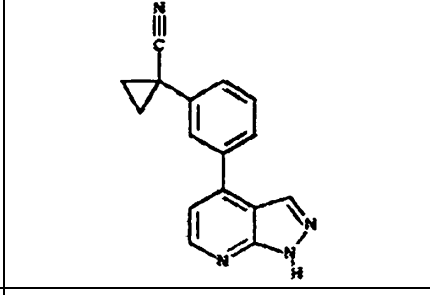
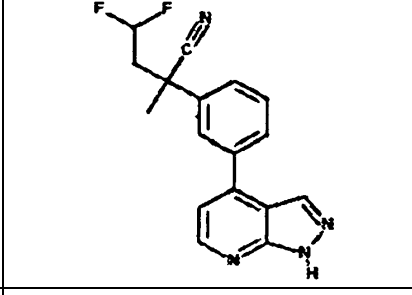
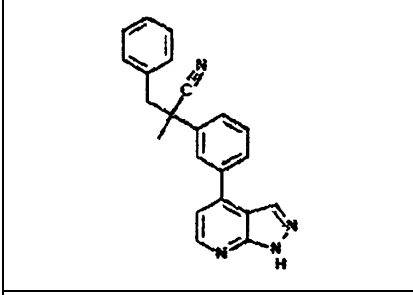
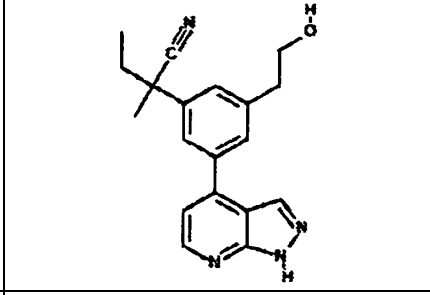
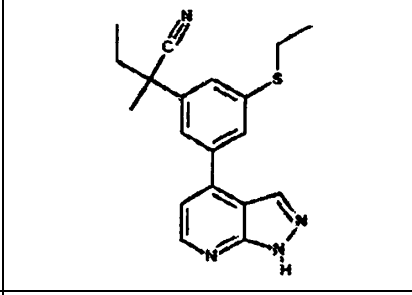
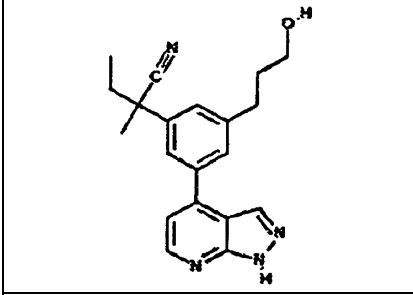
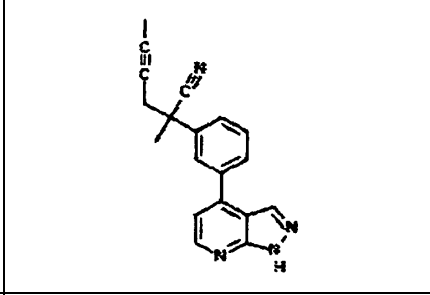
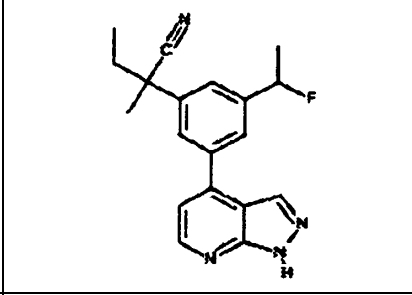
		
19	20	21
		
22	23	24
		
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33

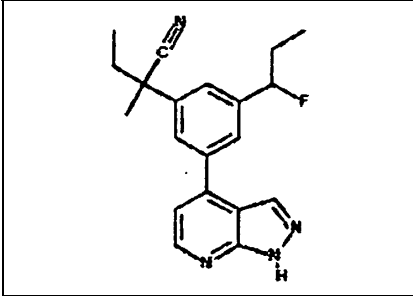
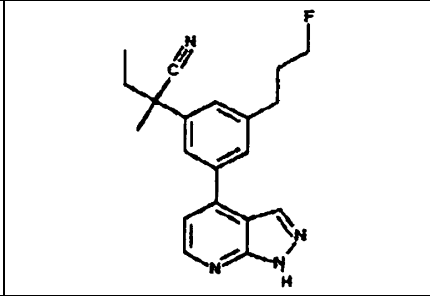
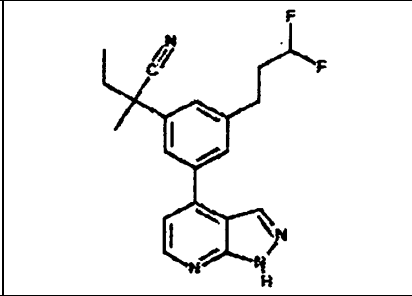
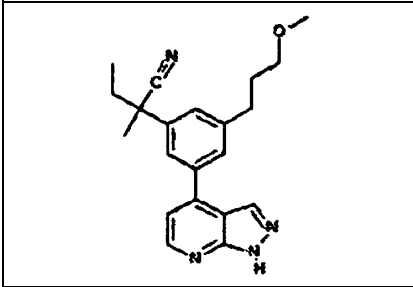
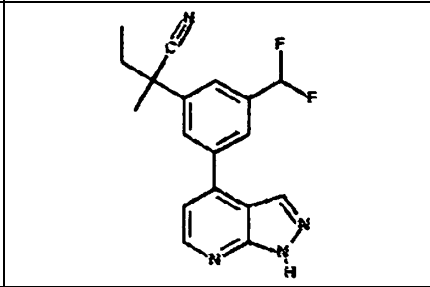
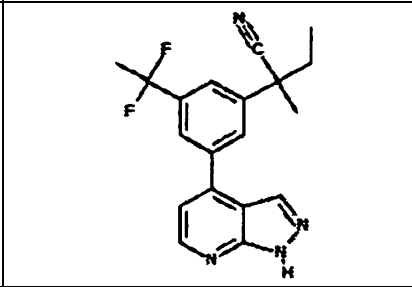
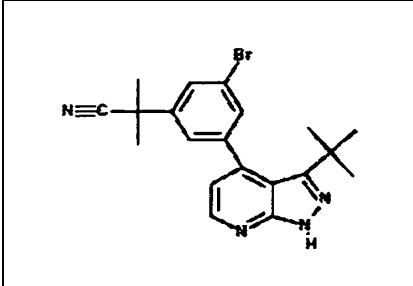
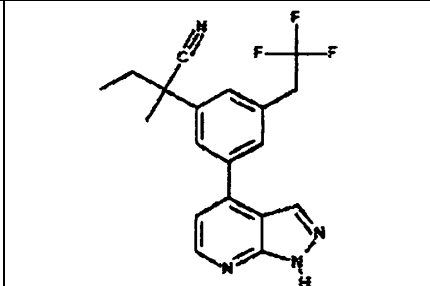
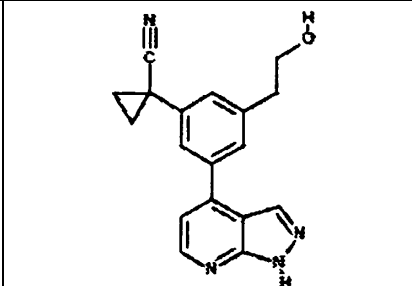
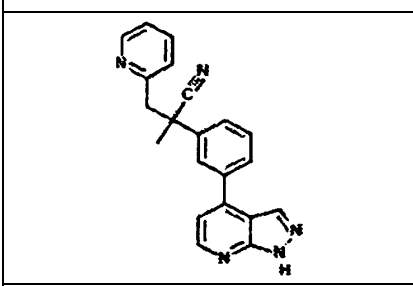
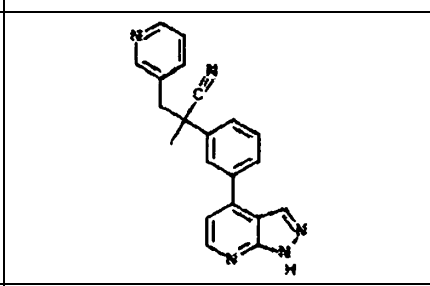
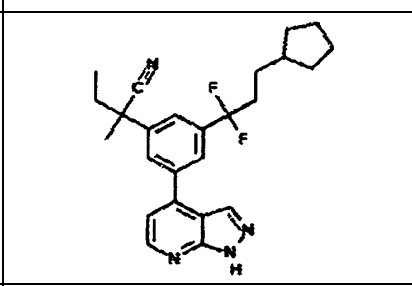
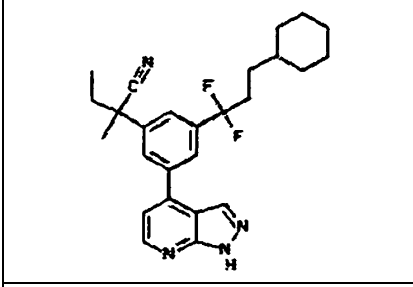
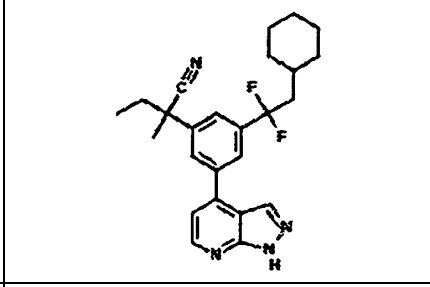
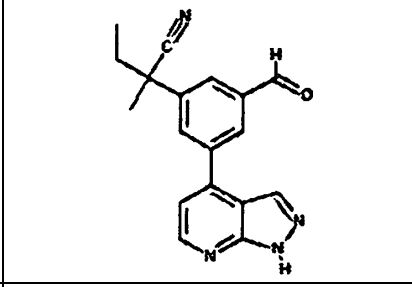


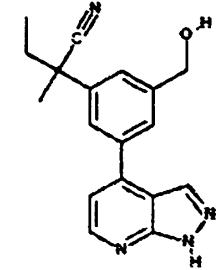
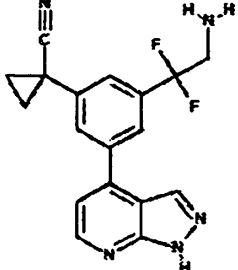
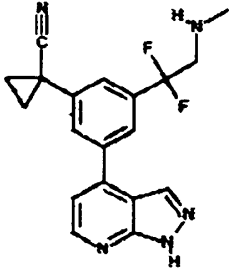
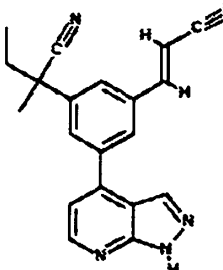
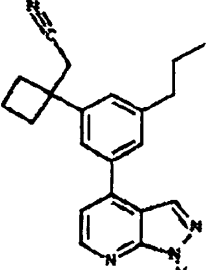
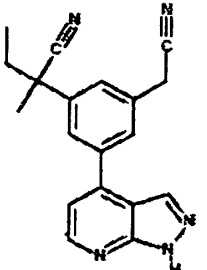
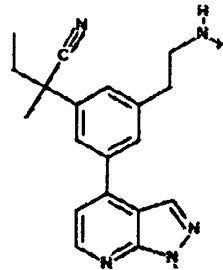
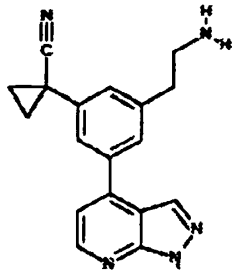
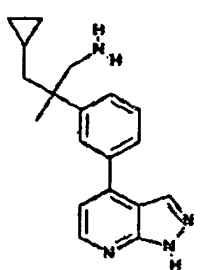
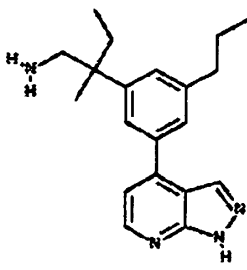
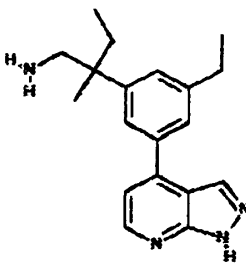
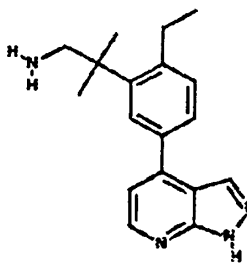
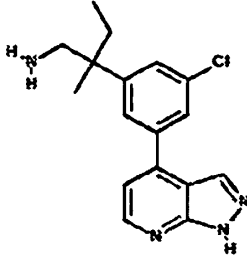
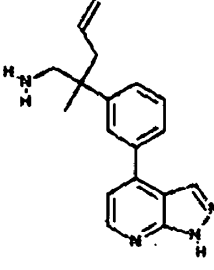
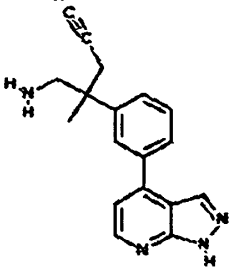


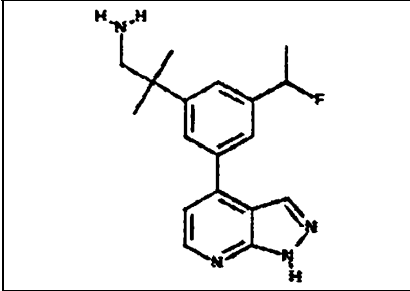
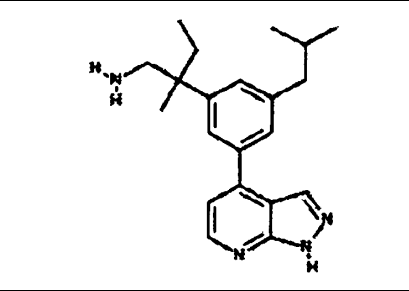
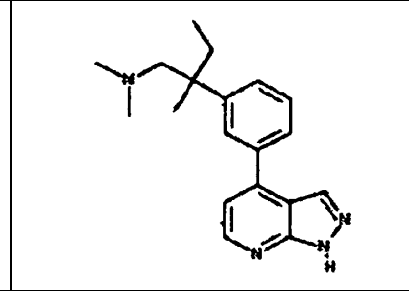
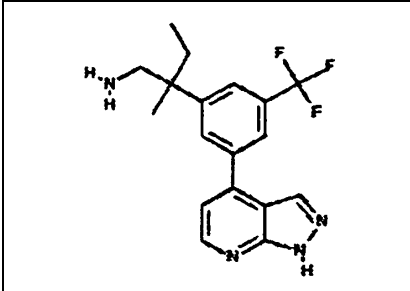
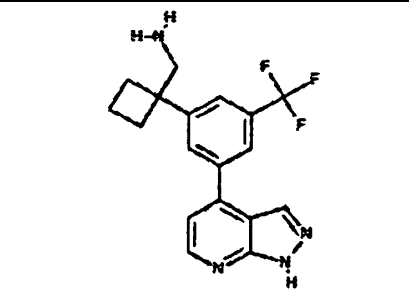
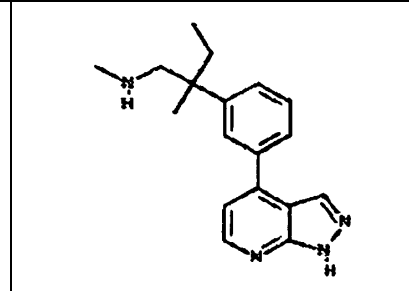
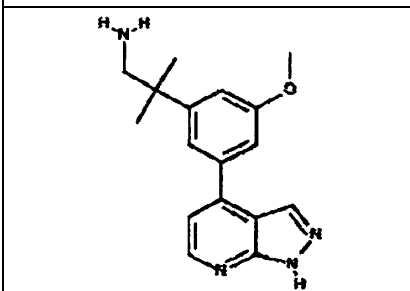
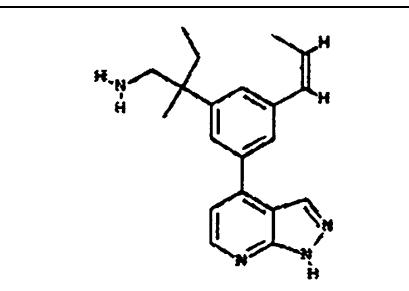
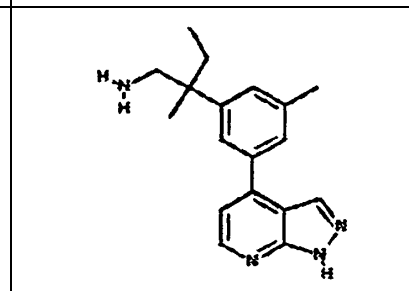
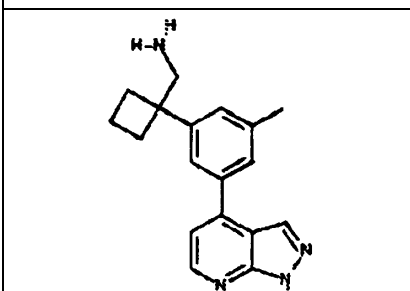
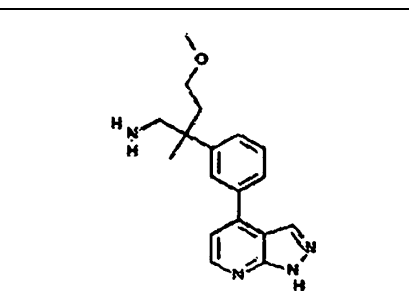
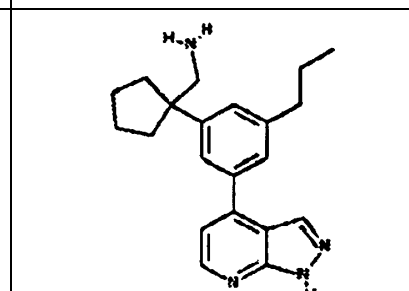
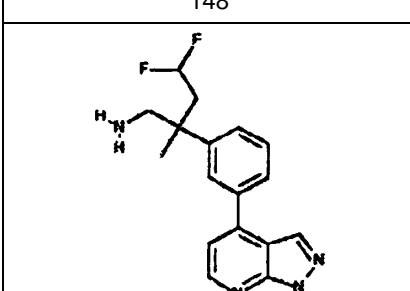
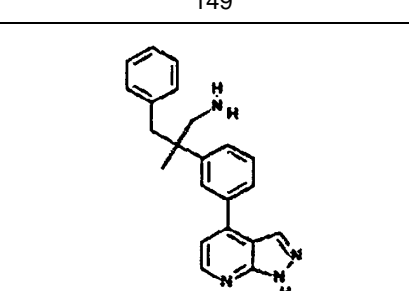
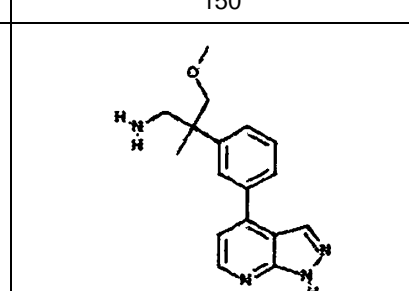


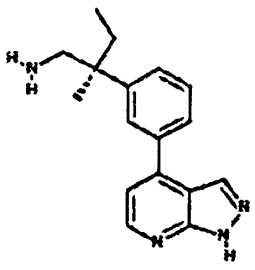
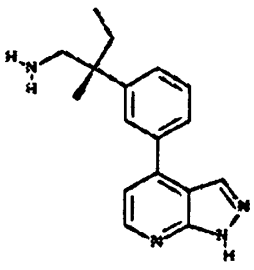
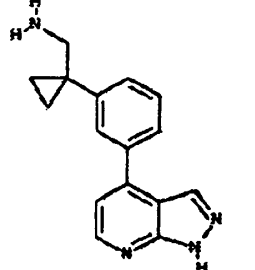
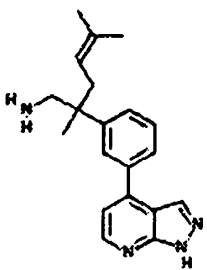
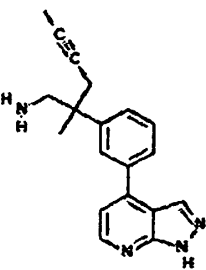
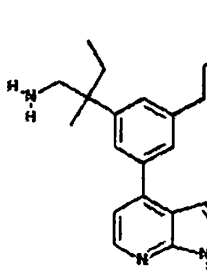
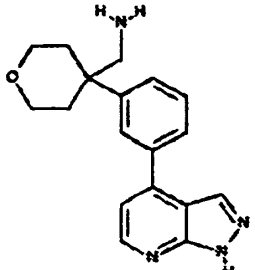
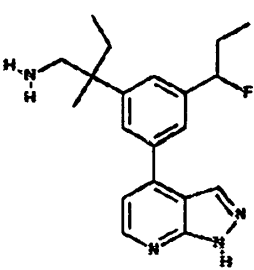
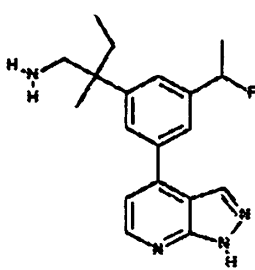
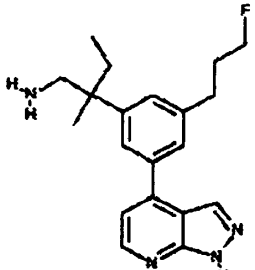
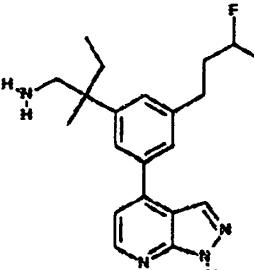
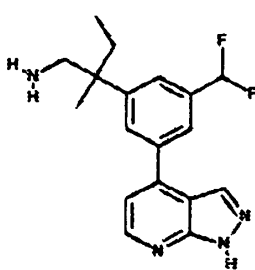
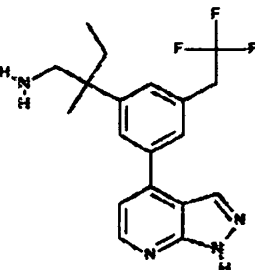
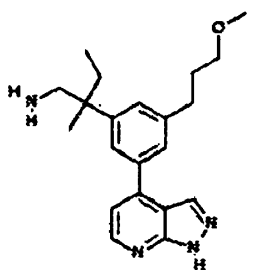
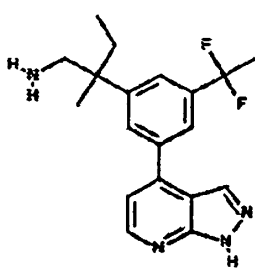
 79	 80	 81
 82	 83	 84
 85	 86	 87
 88	 89	 90
 91	 92	 93

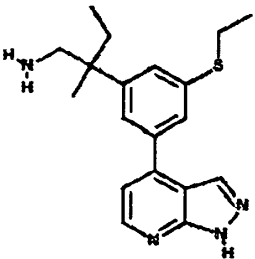
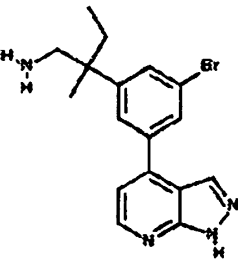
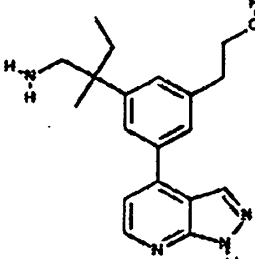
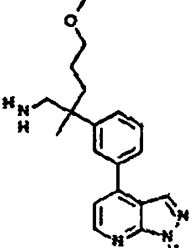
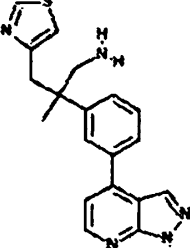
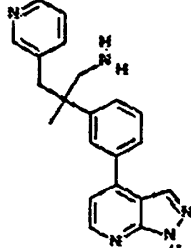
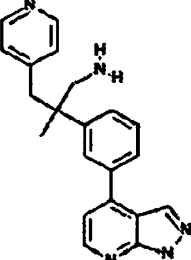
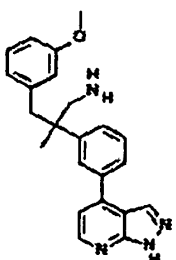
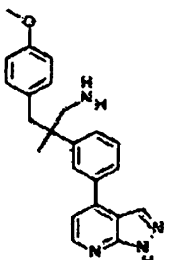
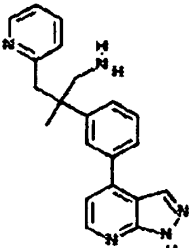
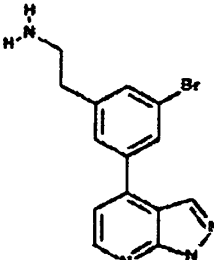
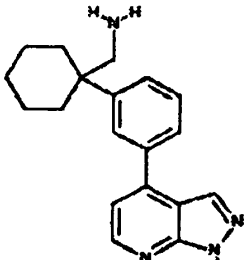
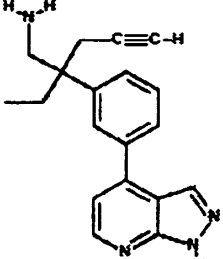
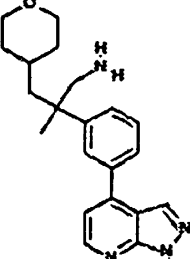
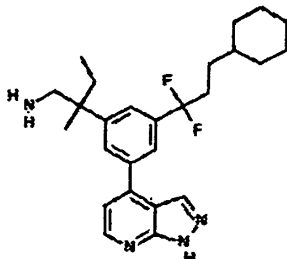
		
94	95	96
		
97	93	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108

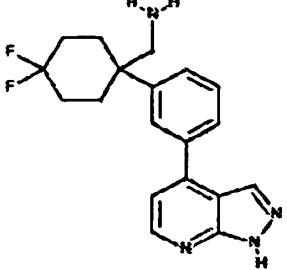
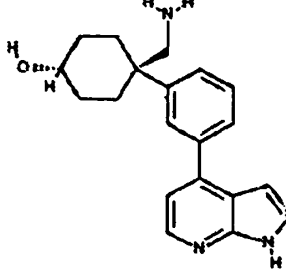
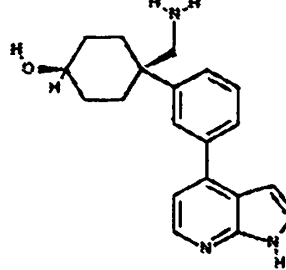
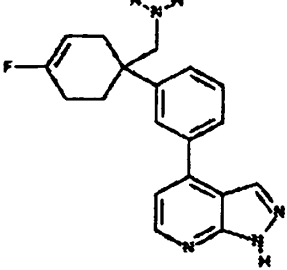
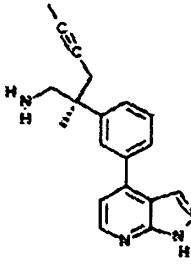
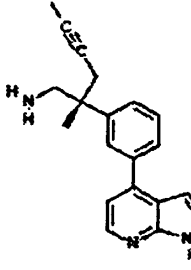
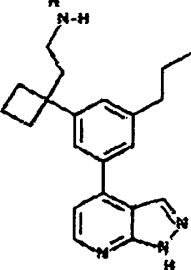
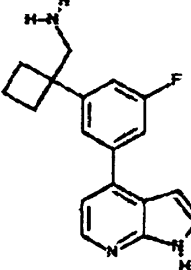
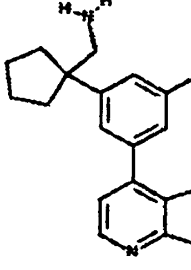
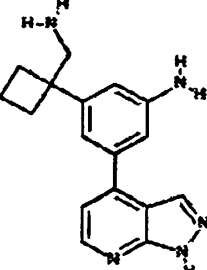
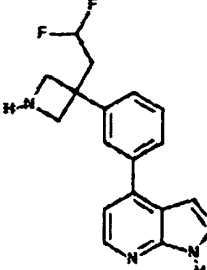
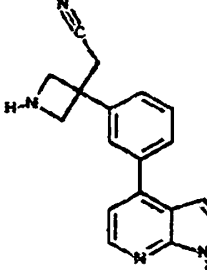
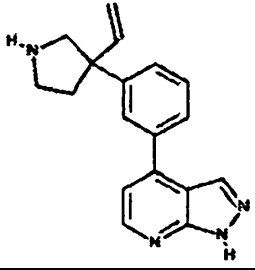
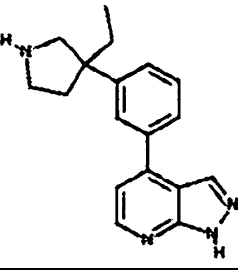
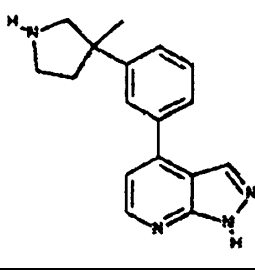
		
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		
121	122	123

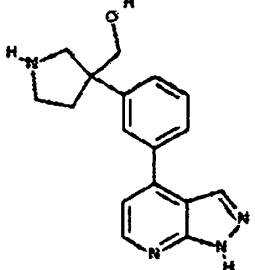
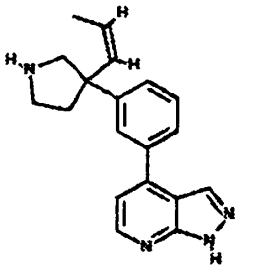
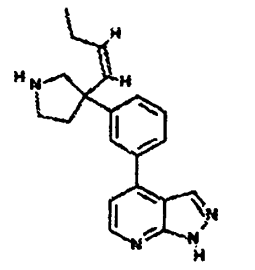
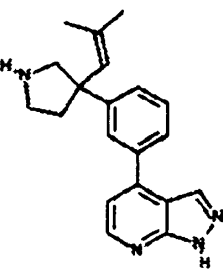
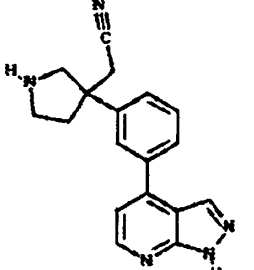
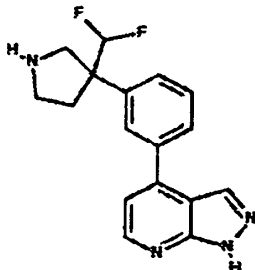
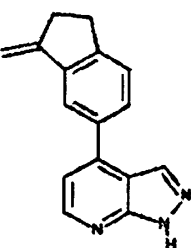
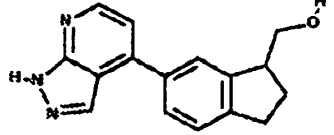
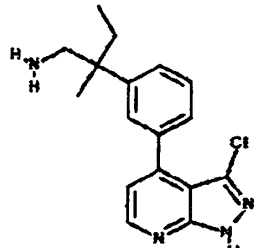
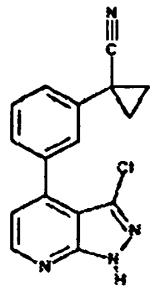
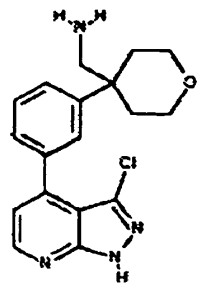
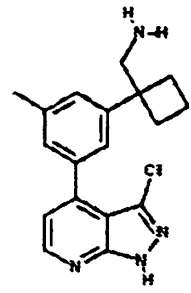
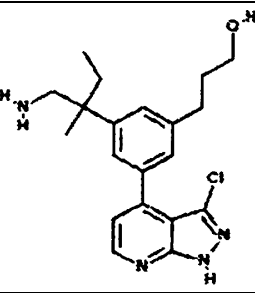
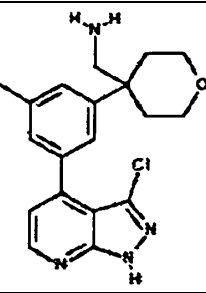
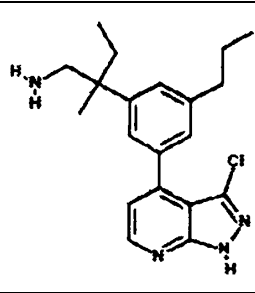
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		
133	134	135
		
136	137	138

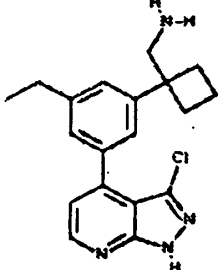
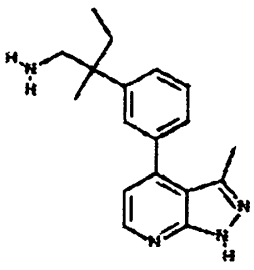
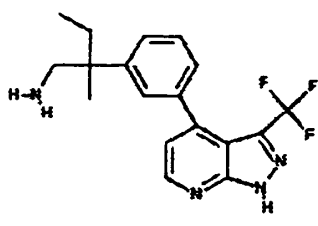
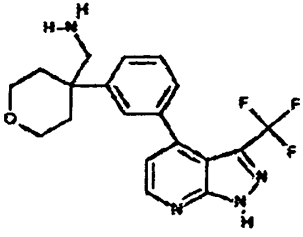
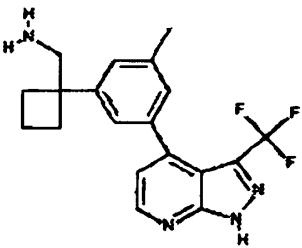
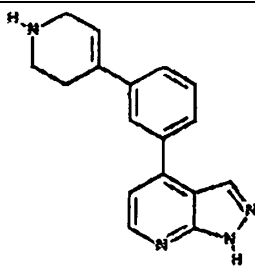
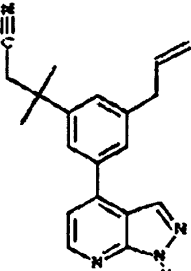
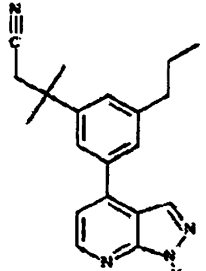
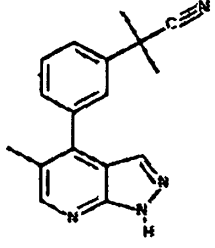
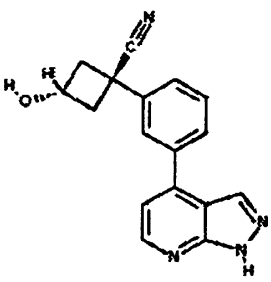
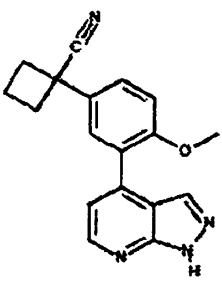
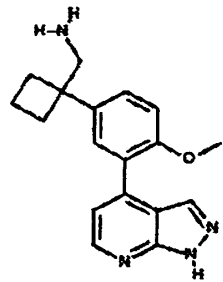
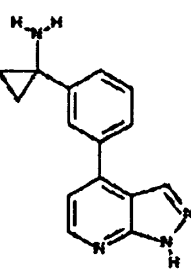
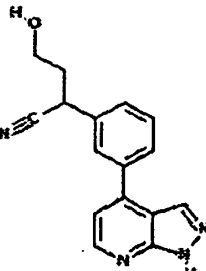
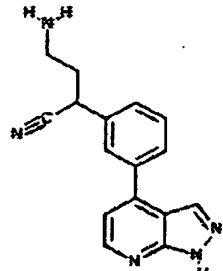
 139	 140	 141
 142	 143	 144
 145	 146	 147
 148	 149	 150
 151	 152	 153

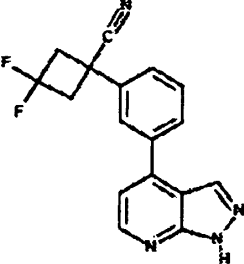
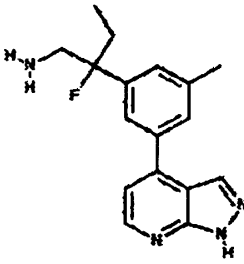
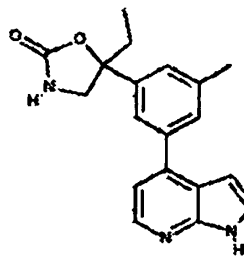
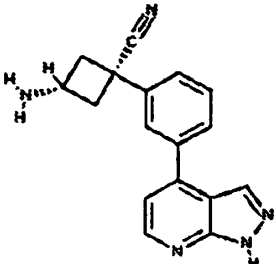
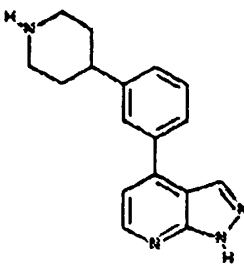
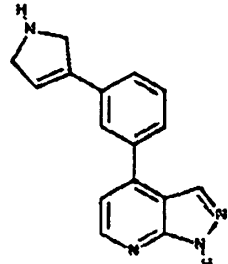
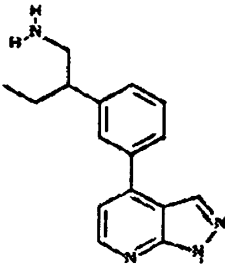
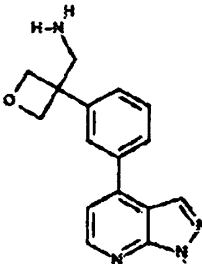
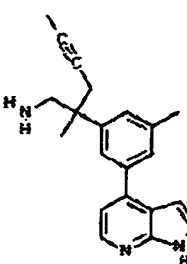
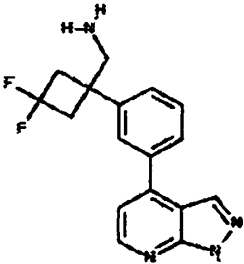
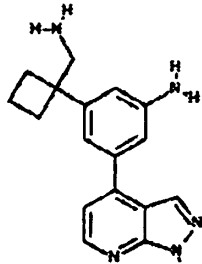
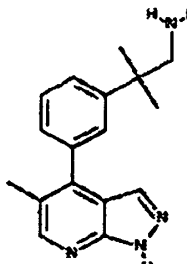
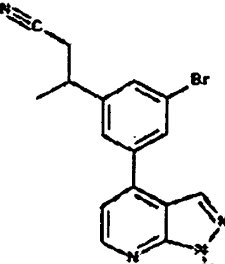
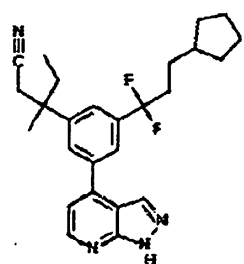
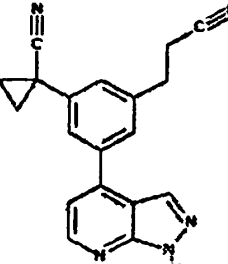
		
154	155	156
		
157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168

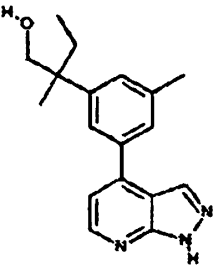
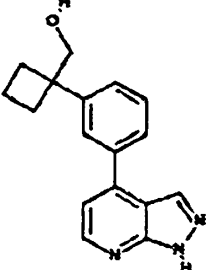
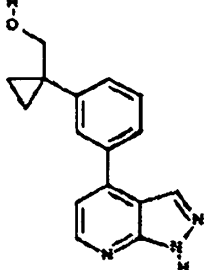
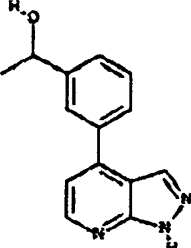
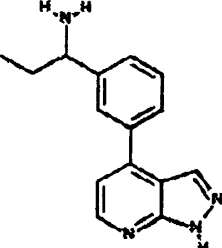
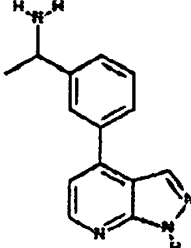
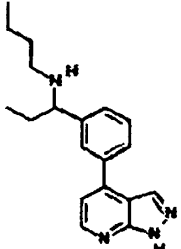
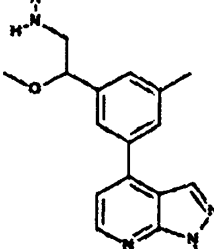
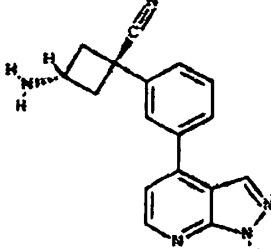
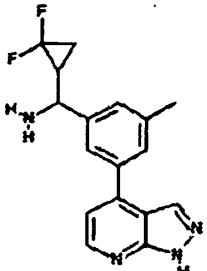
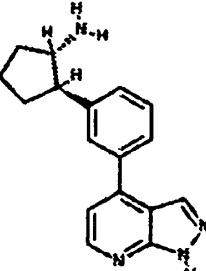
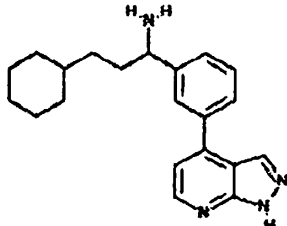
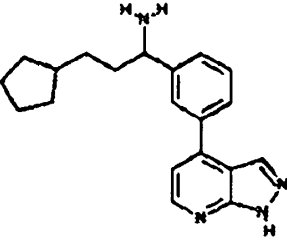
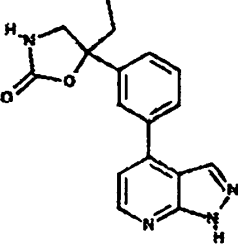
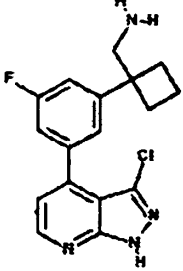
		
169	170	171
		
172	173	174
		
175	176	177
		
178	179	180
		
181	182	183

		
184	185	186
		
187	188	189
		
190	191	192
		
193	194	195
		
196	197	198

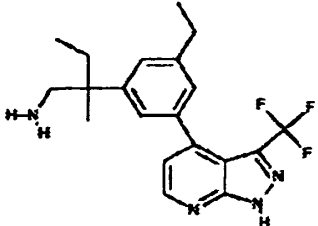
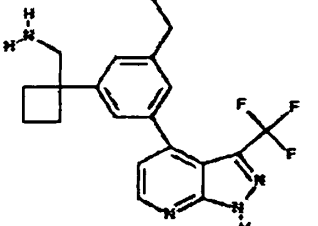
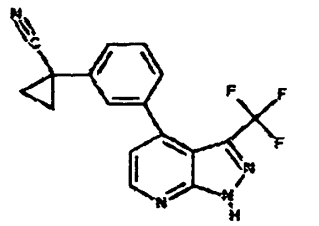
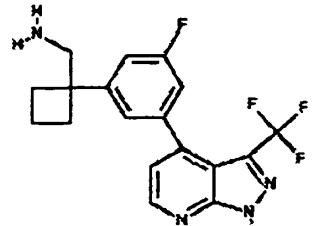
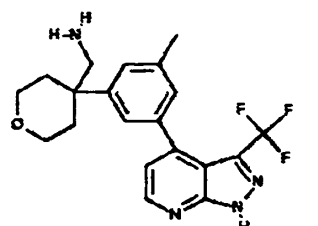
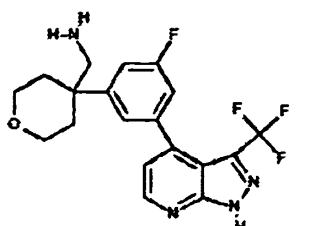
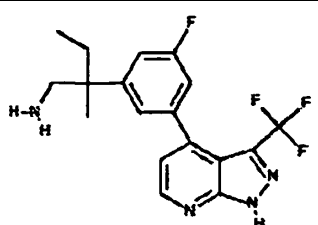
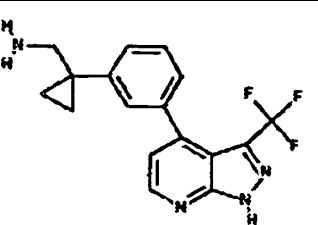
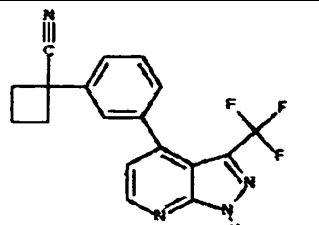
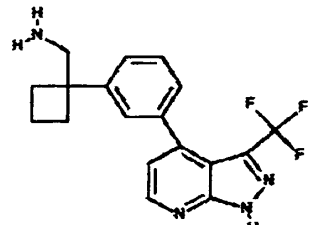
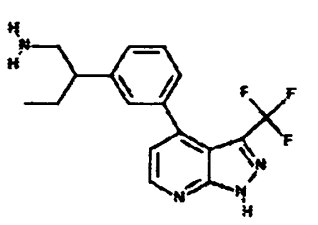
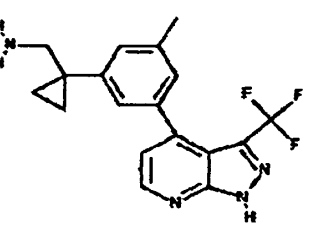
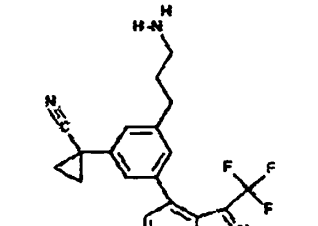
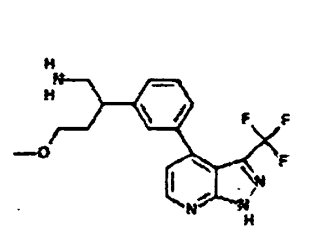
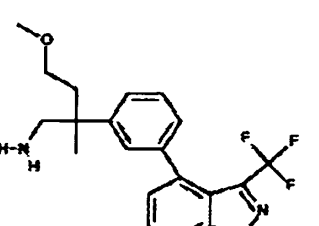
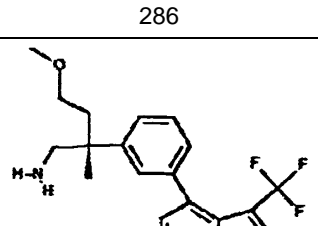
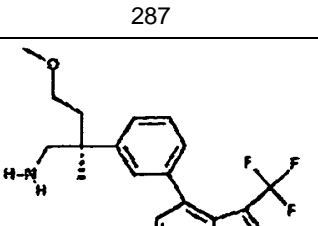
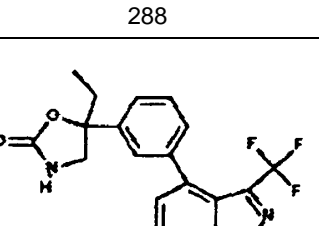
		
199	200	201
		
202	203	204
		
205	206	207
		
208	209	210
		
211	212	213

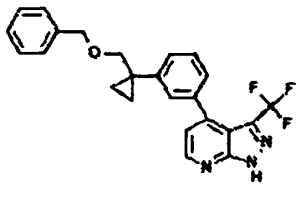
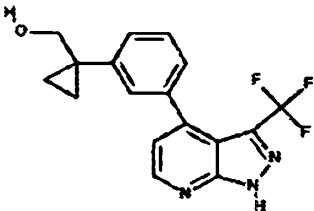
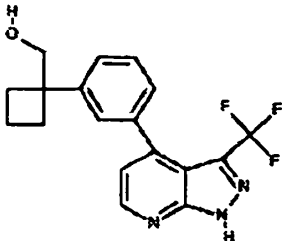
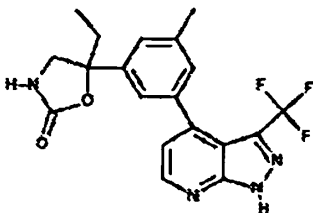
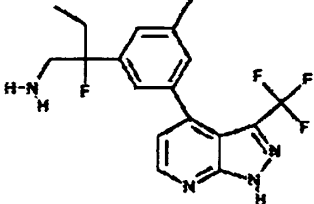
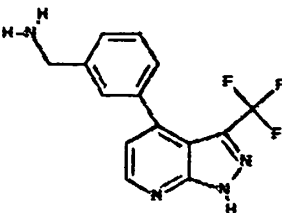
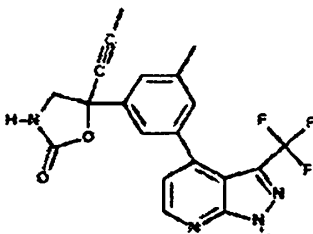
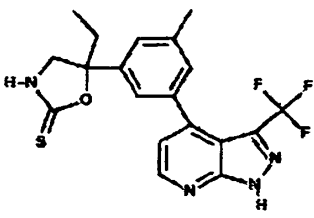
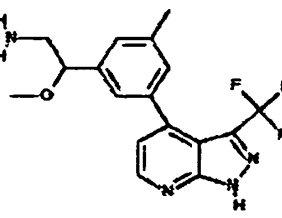
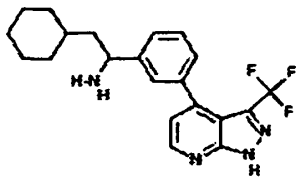
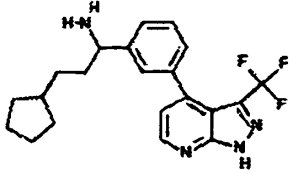
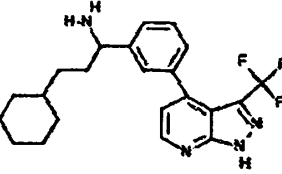
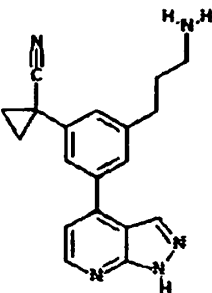
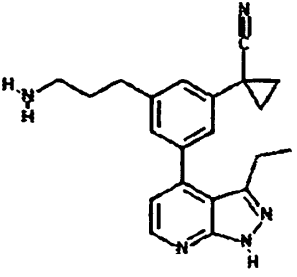
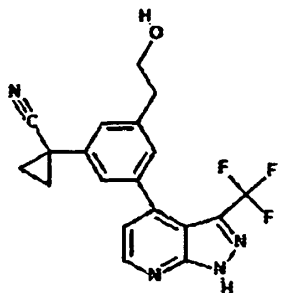
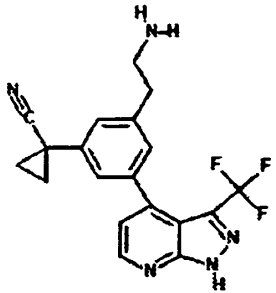
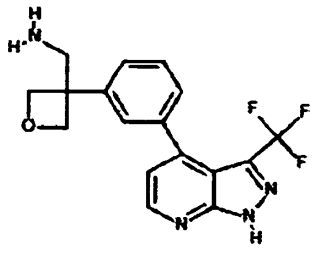
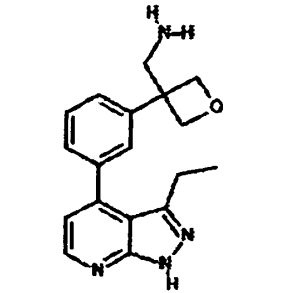
		
214	215	216
		
217	218	219
		
220	221	222
		
223	224	225
		
226	227	228

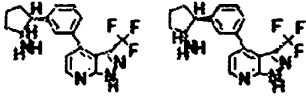
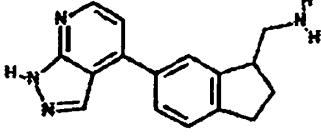
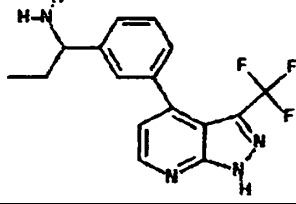
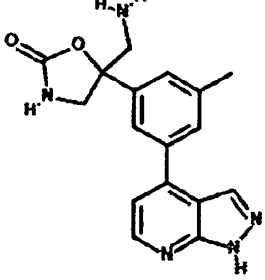
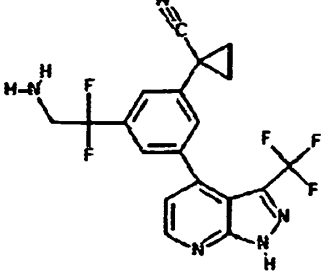
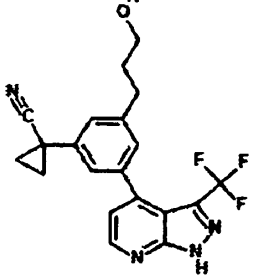
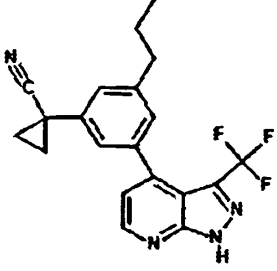
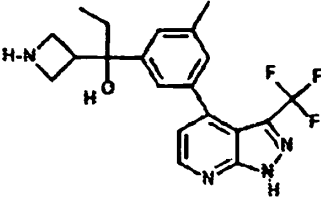
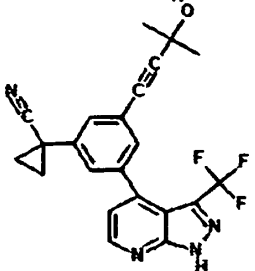
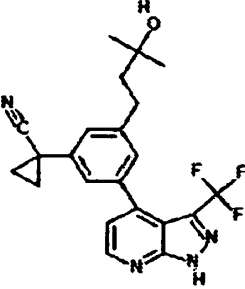
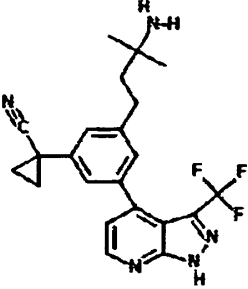
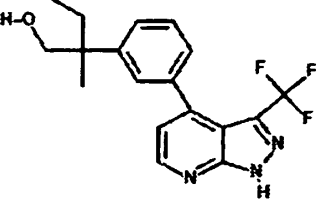
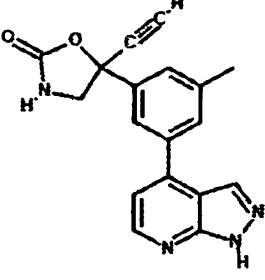
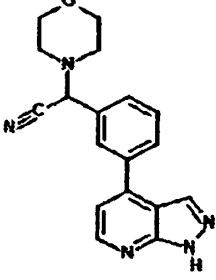
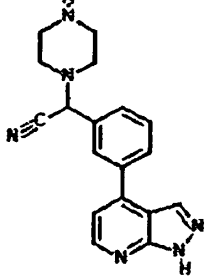
		
229	230	231
		
232	233	234
		
235	236	237
		
238	239	240
		
241	242	243

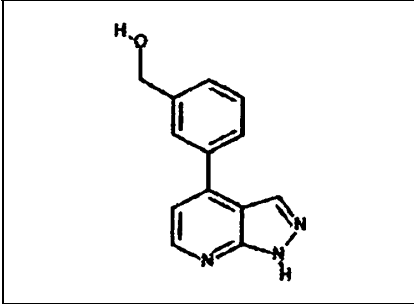
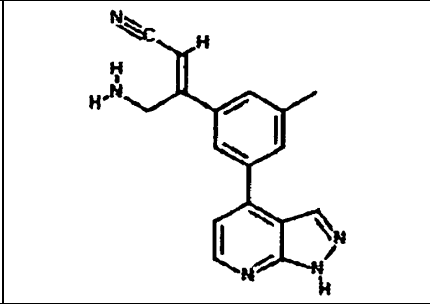
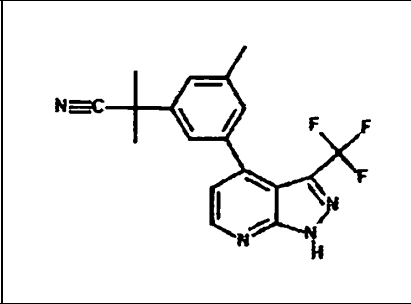
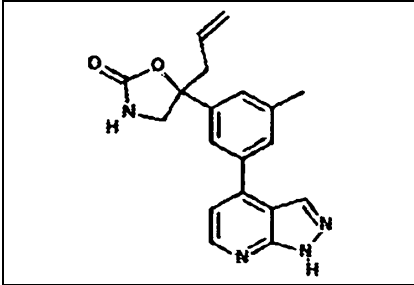
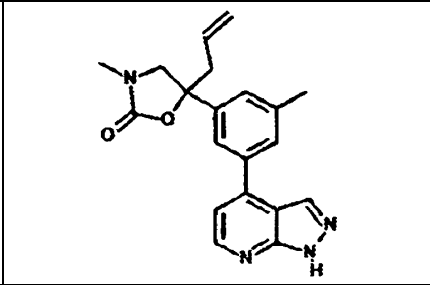
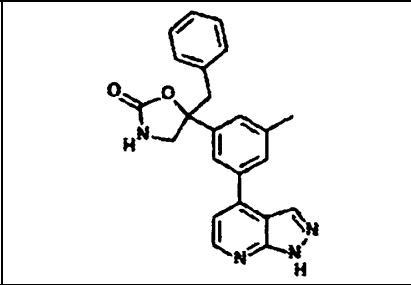
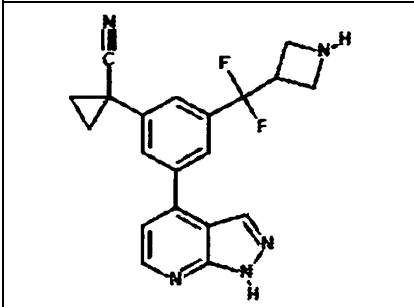
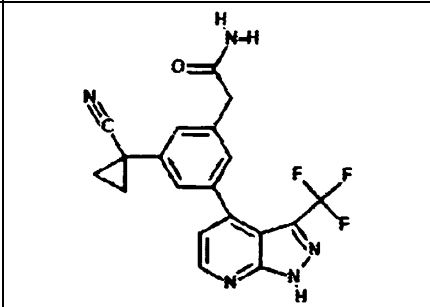
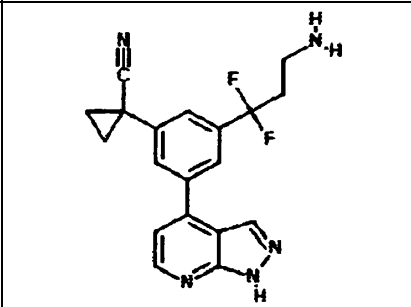
		
244	245	246
		
247	246	249
		
250	251	252
		
253	254	255
		
256	257	258

259	260	261
262	263	264
265	266	267
268	269	270
271	272	273

		
274	275	276
		
277	278	279
		
260	281	282
		
283	284	285
		
286	287	288
		
289	290	291

		
292	293	294
		
295	296	297
		
298	299	300
		
301	302	303
		
304	305	306
		
307	308	309

		
<p>310</p>	<p>311</p>	<p>312</p>
		
<p>313</p>	<p>314</p>	<p>315</p>
		
<p>316</p>	<p>317</p>	<p>318</p>
		
<p>319</p>	<p>320</p>	<p>321</p>
		
<p>322</p>	<p>323</p>	<p>324</p>

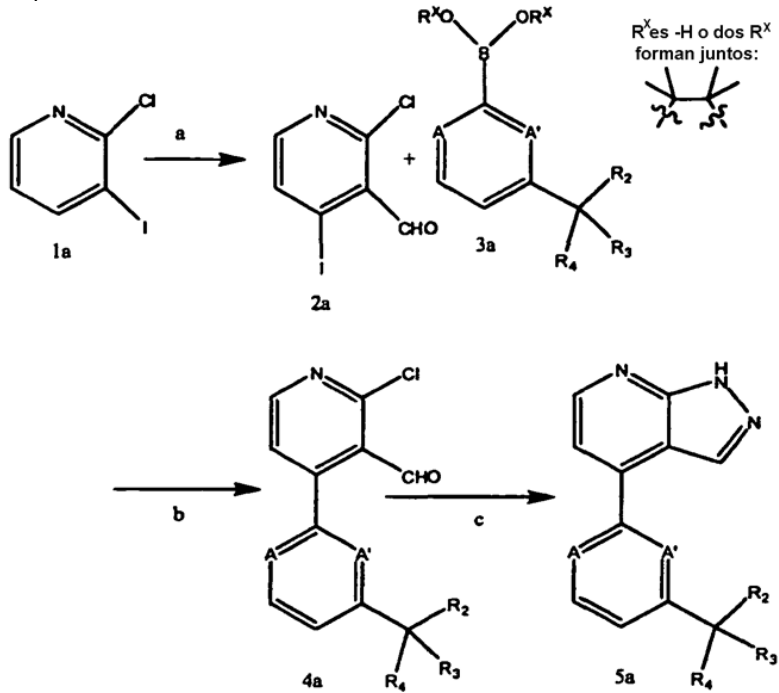
		
325	326	327
		
328	329	330
		

En algunas realizaciones las variables usadas en el presente documento, tal como, A, A', B, R₁, T₁, Q₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, J_{T1}, J_{Q1}, R⁺, R⁺⁺, R', R[^], R^o, R y R* son tal como se definen en la tabla 1.

5 Metodología sintética general

Los compuestos de esta invención pueden prepararse en vista de la memoria descriptiva usando etapas conocidas generalmente por los expertos habituales en la técnica. Esos compuestos pueden analizarse mediante métodos conocidos incluyendo, pero sin limitarse a, CL-EM (cromatografía de líquidos - espectrometría de masas), HPLC y RMN (resonancia magnética nuclear). Debe entenderse que las condiciones específicas mostradas a continuación son sólo ejemplos, y no pretenden limitar el alcance de las condiciones que pueden usarse para preparar los compuestos de esta invención. En su lugar, esta invención también incluye condiciones que serían evidentes para los expertos en esta técnica en vista de esta memoria descriptiva para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todas las variables en los siguientes esquemas son tal como se definen en el presente documento. Esquemas generales:

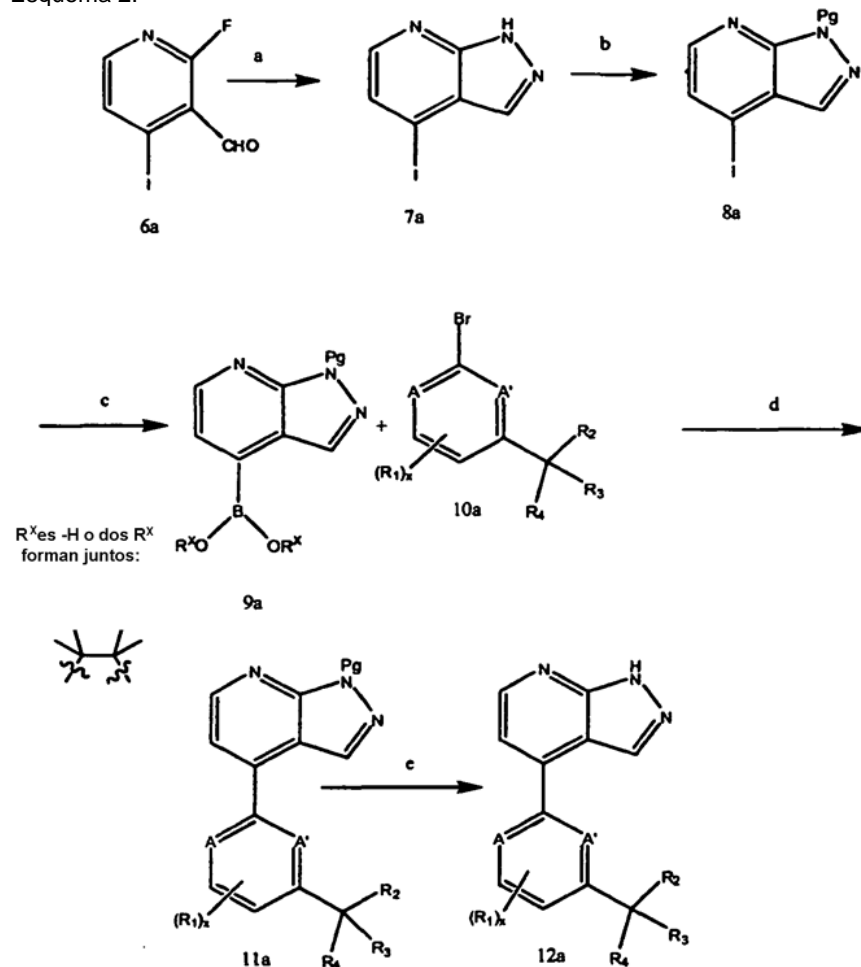
Esquema 1



5 Reactivos y condiciones: a) i) LDA, THF; ii) formiato de etilo; b) Pd(OAc)₂, CuI, Pd(*o*-tol)₃, K₂CO₃, THF, reflujo; c) N₂H₄, 160°C, microondas.

10 El esquema 1 anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de fórmula I, IA, IB o IC de esta invención en las que A, A', R₂, R₃ y R₄ son tal como se describen en el presente documento (se entiende que R₁, R₅ y R₆ también pueden estar presentes y que el anillo B sustituido con (R₇)_y puede reemplazar al grupo -CR₂R₃R₄). El producto intermedio 2a, preparado mediante ortolitiación dirigida de 1a seguido por reacción con formiato de etilo, participa en una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura para dar el derivado 4a. La ciclación en presencia de hidrazina produce los compuestos de fórmula 5a.

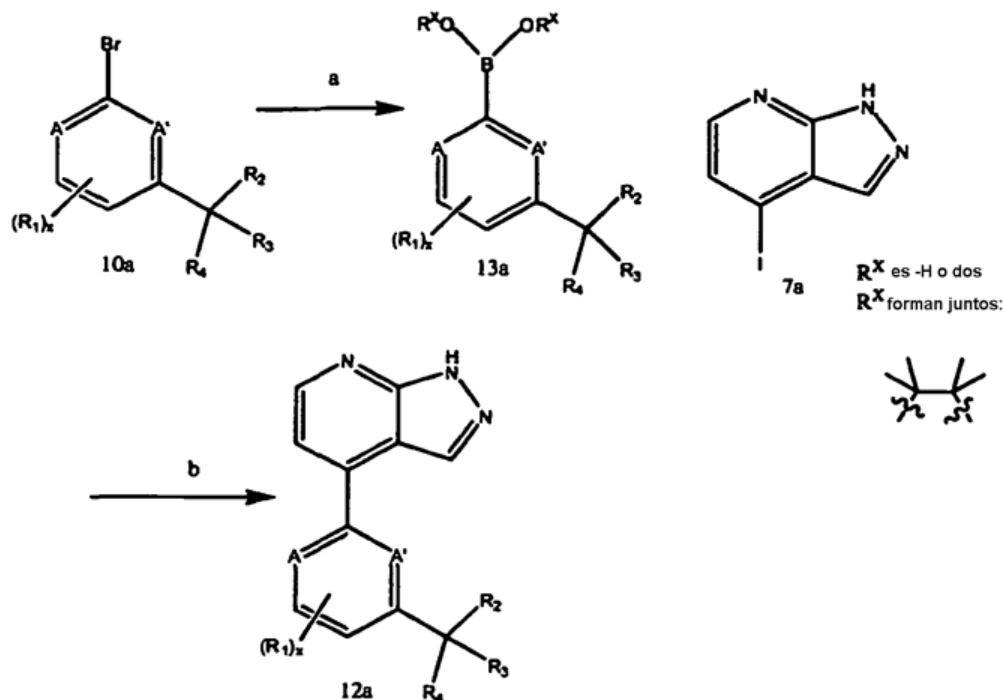
Esquema 2:



5 Reactivos y condiciones: a) N_2H_4 , THF, $90^\circ C$; b) NaH, PgCl, DMF; c) K_2CO_3 , $[B(OR^7)_2]_2$, $Pd(dpff)_2Cl_2 \cdot DMC$, dioxano, $120^\circ C$; d) Na_2CO_3 , $Pd[P(tBu)_3]_2$ dioxano; e) condiciones de desprotección.

El esquema 2 anterior describe una ruta sintética general para preparar compuestos de fórmula I, IA, IB o IC de esta invención en las que x , A, A', R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tal como se describen en el presente documento (se entiende que R_5 y R_6 también pueden estar presentes y que el anillo B sustituido con $(R_7)_y$ puede reemplazar al grupo $-CR_2R_3R_4$).
 10 La ciclación de 6a en presencia de hidrazina proporciona el producto intermedio 7a. La introducción de un grupo protector adecuado (por ejemplo tosilo, tritilo, Sem) seguido por boración del derivado de yodo 8a da 9a. El acoplamiento de tipo Suzuki del producto intermedio 9a con el derivado de bromo 10a [los materiales de partida para 10a están en general disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante reacciones bien conocidas en la técnica (por ejemplo Knochel, Buchwald)] conduce a 11a, que produce los compuestos 12a de esta invención tras la
 15 desprotección usando condiciones bien conocidas en la técnica.

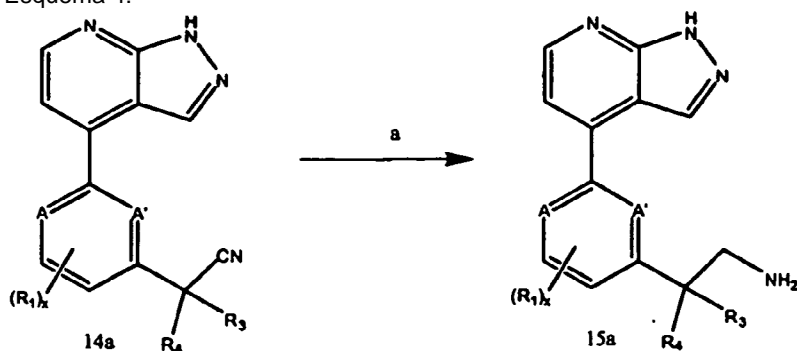
Esquema 3:



Reactivos y condiciones: a) K_2CO_3 , $[B(OR^7)_2]_2$, $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot DMC$, DME, $100^\circ C$; b) Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, irradiaciones por microondas, $150^\circ C$.

El esquema 3 anterior describe otra ruta sintética general para preparar compuestos de fórmula I, IA, IB o IC de esta invención en las que x, A, A', R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tal como se describen en el presente documento (se entiende que R_5 y R_6 también pueden estar presentes y que el anillo B sustituido con $(R_7)_y$ puede reemplazar al grupo $CR_2R_3R_4$). Los materiales de partida para 10a o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse mediante reacciones bien conocidas en la técnica (por ejemplo Knochel, Buchwald). La boración del derivado 10a, seguido por reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura con el producto intermedio 7a conduce a los compuestos 12a de esta invención.

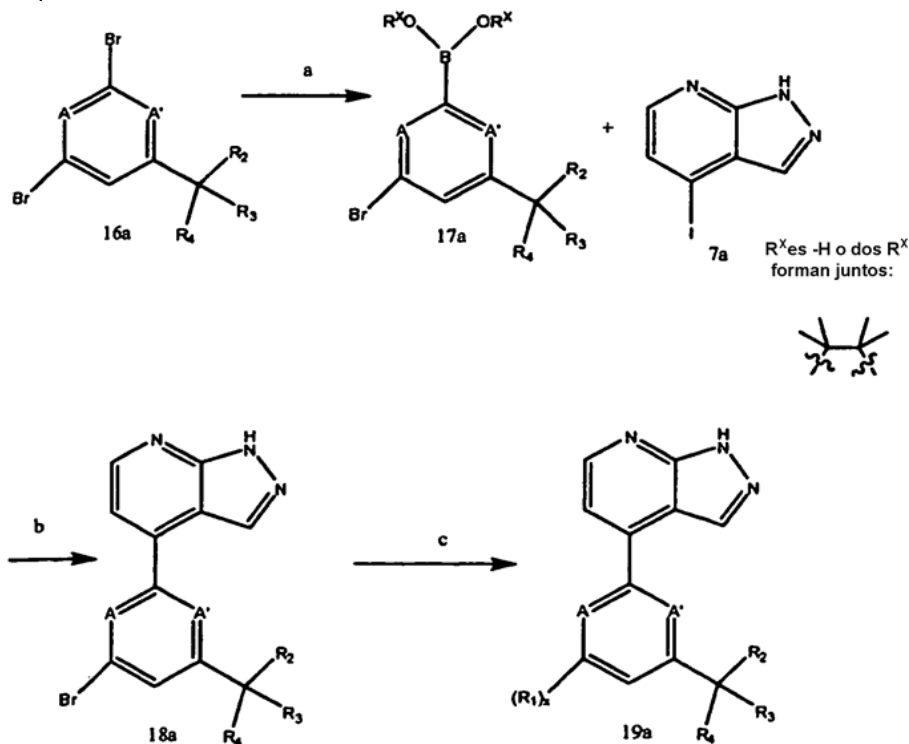
15 Esquema 4:



Reactivos y condiciones: a) $LiAlH_4$, THF.

El esquema 4 anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de fórmula I, IB o IC de esta invención en las que x, A, A', R_1 , R_3 y R_4 son tal como se describen en el presente documento y R_2 es CH_2NH_2 (se entiende que R_5 y R_6 también pueden estar presentes y que el anillo B sustituido con $(R_7)_y$ puede reemplazar al grupo $CR_2R_3R_4$). Los compuestos 15a de esta invención pueden prepararse mediante reducción de la funcionalidad ciano usando condiciones bien conocidas en la técnica.

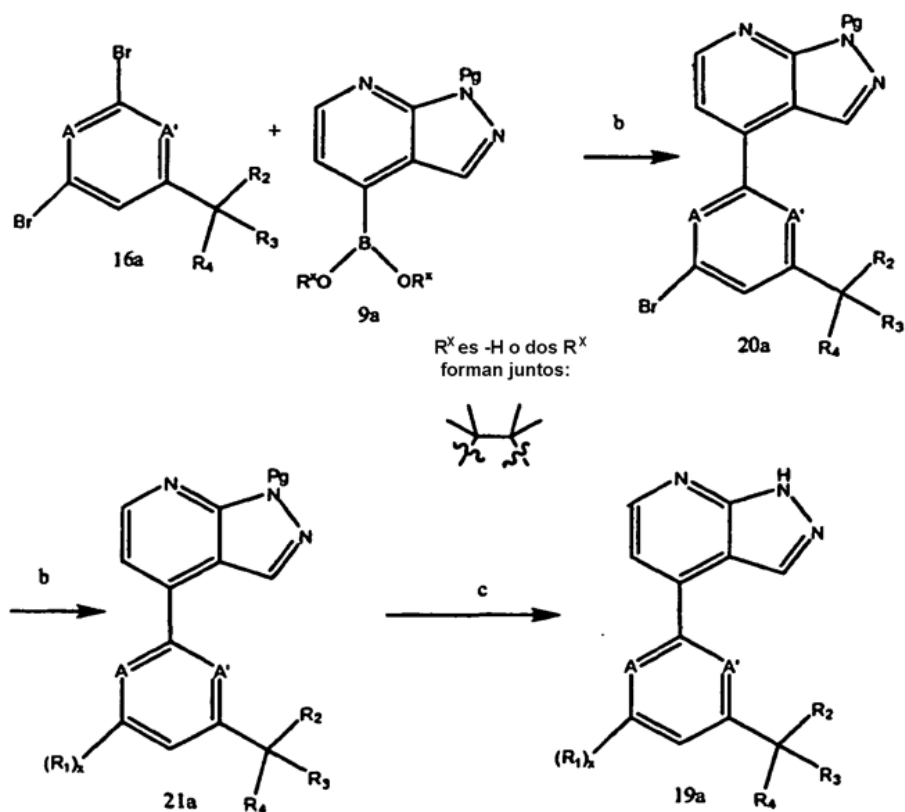
Esquema 5:



5 Reactivos y condiciones: a) $B(OR^x)_2(OMe)$, $iPrMgCl \cdot LiCl$, THF, $-20^\circ C$; b) Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, irradiaciones por microondas, $150^\circ C$; c) $R^1B(OH)_2$, Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, irradiaciones por microondas, $150^\circ C$.

10 El esquema 5 anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de fórmula I, IA, IB o IC de esta invención en las que x, A, A', R₁, R₂, R₃ y R₄ son tal como se describen en el presente documento (se entiende que R₅ y R₆ también pueden estar presentes y que el anillo B sustituido con (R₇)_y puede reemplazar al grupo CR₂R₃R₄). Los derivados 17a, obtenidos mediante boración de 16a, experimentan reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura para formar los compuestos de fórmula 18a. Tras introducir el sustituyente R₁ mediante reacciones bien conocidas en la técnica (por ejemplo Knochel o Suzuki-Miyaura), se obtuvieron los compuestos 19a de esta invención.

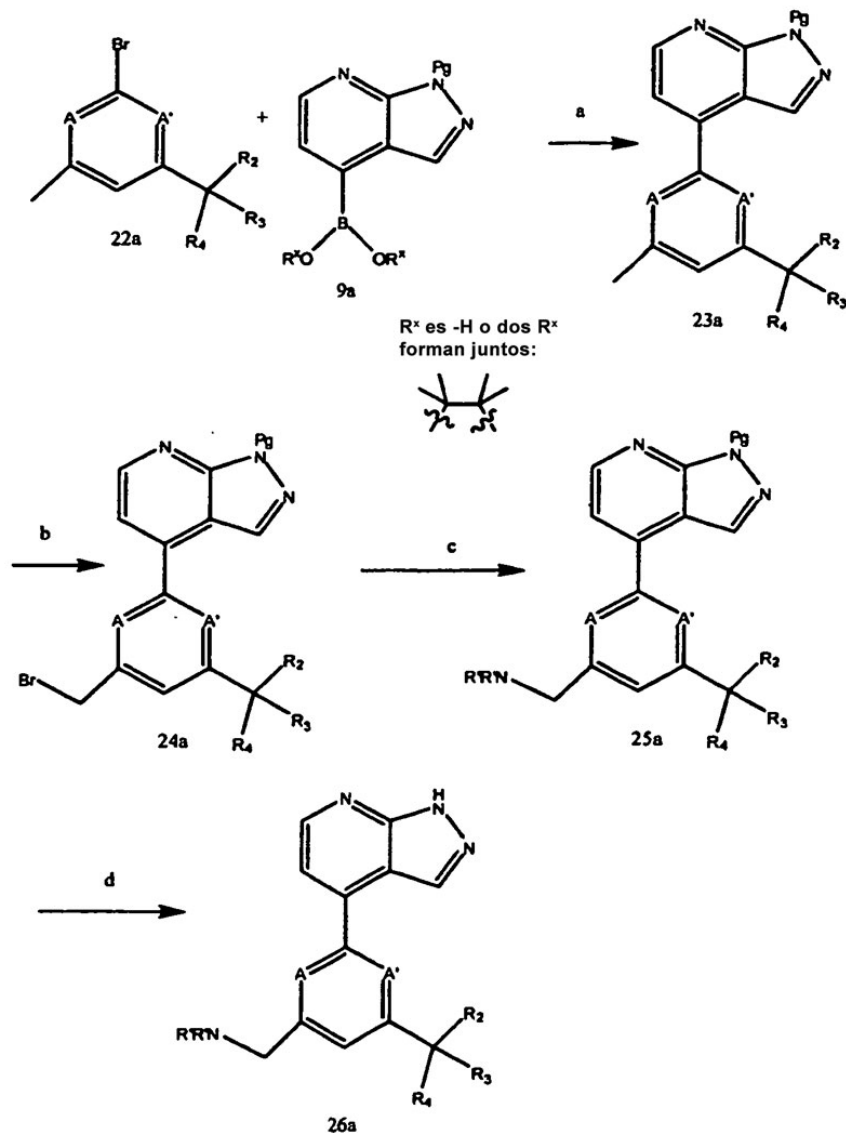
Esquema 6:



5 Reactivos y condiciones: a) $Pd(AcO)_2$, CuI , $Pd(o-tol)_3$, K_2CO_3 , THF, reflujo; b) $R^1B(OH)_2$, Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, irradiaciones por microondas, $150^\circ C$; c) condiciones de desprotección.

10 El esquema 6 anterior muestra otra ruta sintética general para preparar compuestos de fórmula I, IA, IB o IC de esta invención en las que x , A, A', R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tal como se describen en el presente documento (se entiende que R_5 y R_6 también pueden estar presentes y que el anillo B sustituido con (R_7) , puede reemplazar al grupo $CR_2R_3R_4$). El acoplamiento de tipo Suzuki del producto intermedio 9a con derivados de dibromo 16a conduce a los compuestos 20a. Los sustituyentes R_1 pueden introducirse mediante reacciones de acoplamiento cruzado bien conocidas en la técnica (por ejemplo de tipo Suzuki-Miyaura o Sonogashira). Finalmente se obtuvieron los compuestos 19a de esta invención tras la desprotección de los productos intermedios 21a.

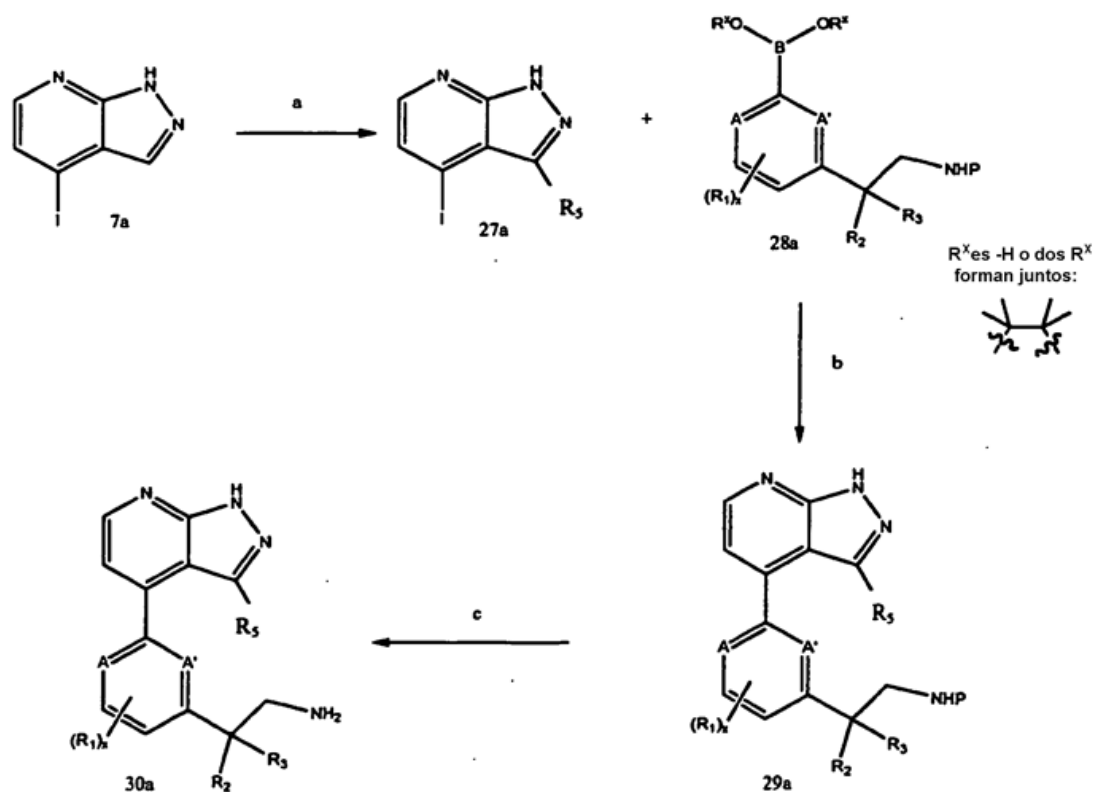
Esquema 7:



5 Reactivos y condiciones: a) $\text{Pd}(\text{AcO})_2$, CuI , $\text{Pd}(o\text{-tol})_3$, K_2CO_3 , THF, reflujo; b) bromación en condiciones de radicales; c) $\text{R}^8\text{R}^9\text{NH}$, THF; d) condiciones de desprotección.

10 El esquema 7 anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de fórmula I, IA, IB o IC de esta invención en las que A, A', R₂, R₃, R' y R₄ son tal como se describen en el presente documento y R₁ se representa como $\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}'$ (se entiende que R₁, R₅ y R₆ también pueden estar presentes y que el anillo B sustituido con (R₇)_y puede reemplazar al grupo $\text{CR}_2\text{R}_3\text{R}_4$). El acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura de los productos intermedios 9a con derivados 22a conduce a los compuestos 23a. La bromación del sustituyente de metilo de 23a seguido por desplazamiento con aminas $\text{HNR}'\text{R}'$ proporciona los compuestos 25a. Tras la desprotección en condiciones adecuadas bien conocidas en la técnica, se preparan los compuestos 26a de esta invención.

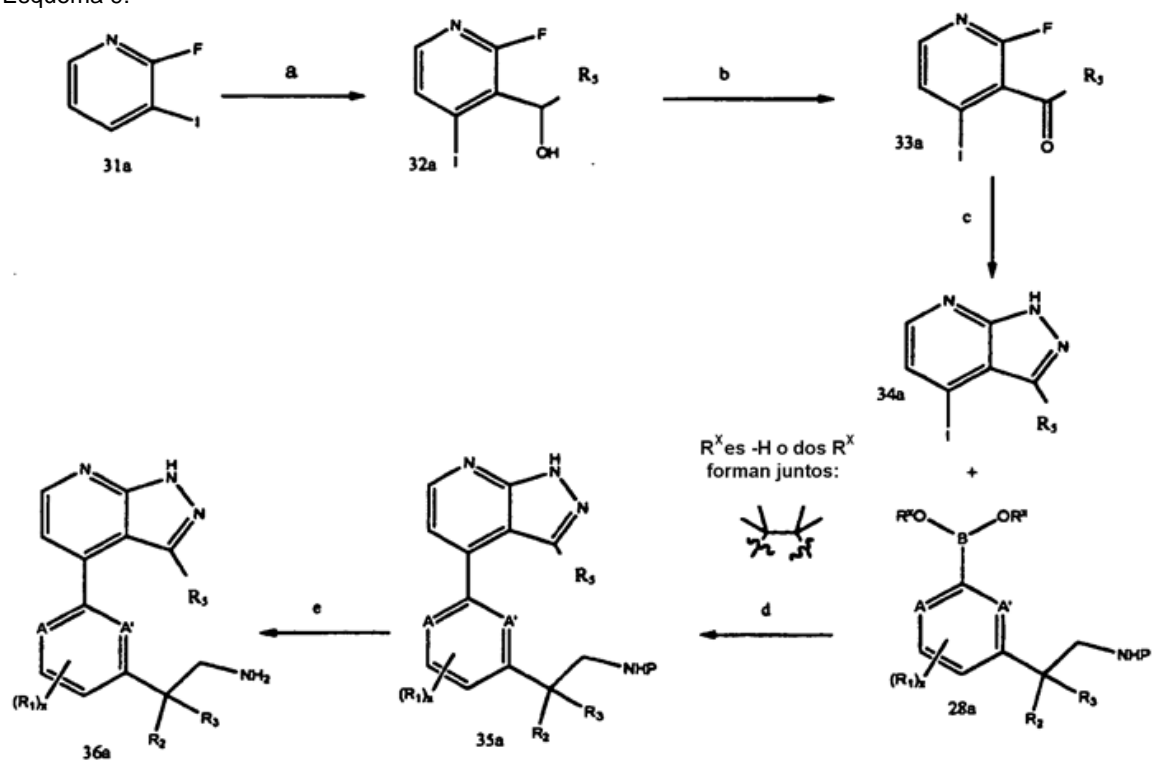
Esquema 8:



5 Reactivos y condiciones: a) NCS, MeCN, reflujo; b) Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dioxano, irradiaciones por microondas, 150°C ; c) condiciones de desprotección.

10 El esquema 8 anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de fórmula I o IA de esta invención en las que x, A, A', R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R' son tal como se describen en el presente documento (se entiende que R_6 también puede estar presente y que el anillo B sustituido con $(R_7)_y$ puede reemplazar al grupo $\text{CR}_2\text{R}_3\text{R}_4$). La cloración de los productos intermedios 7a conduce a los productos intermedios 27a. La reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura del producto intermedio 27a con derivados 28a produce los compuestos de tipo 29a. Tras la desprotección en condiciones adecuadas se prepararon los compuestos 30a de esta invención.

Esquema 9:



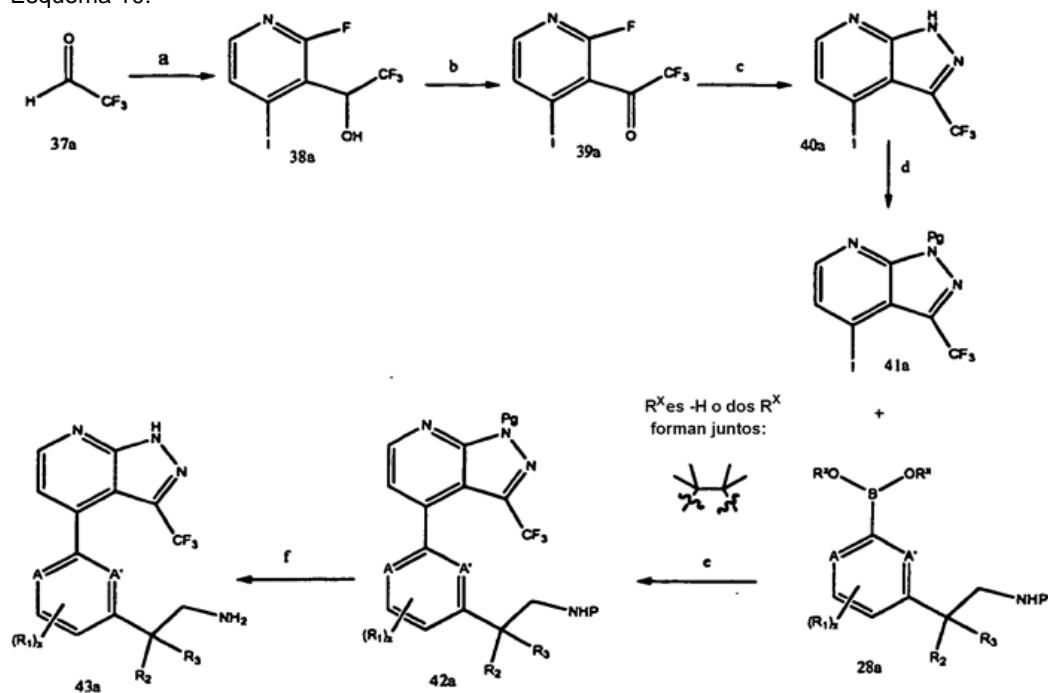
Reactivos y condiciones: a) LDA, THF, acetaldehído, 78°C; b) MnO₂, tolueno, reflujo; c) NH₂NH₂, THF, tubo de presión, 90°C; d) Na₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, dioxano, irradiación por microondas, 150°C; e) condiciones de desprotección.

5

El esquema 9 anterior muestra otra ruta sintética general para preparar compuestos de fórmula I o IA de esta invención en las que x, A, A', R₁, R₂, R₃, y R₅ son tal como se describen en el presente documento (se entiende que R₆ también puede estar presente). Se transformó el producto intermedio 31a en el alcohol 32a y entonces se oxidó para dar la cetona 33a. Se sometió ésta a ciclación usando hidrazina para dar 34a que se acopló con el producto intermedio 28a usando reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura para producir los compuestos 35a. Finalmente se obtuvieron los compuestos 36a de esta invención tras la desprotección.

10

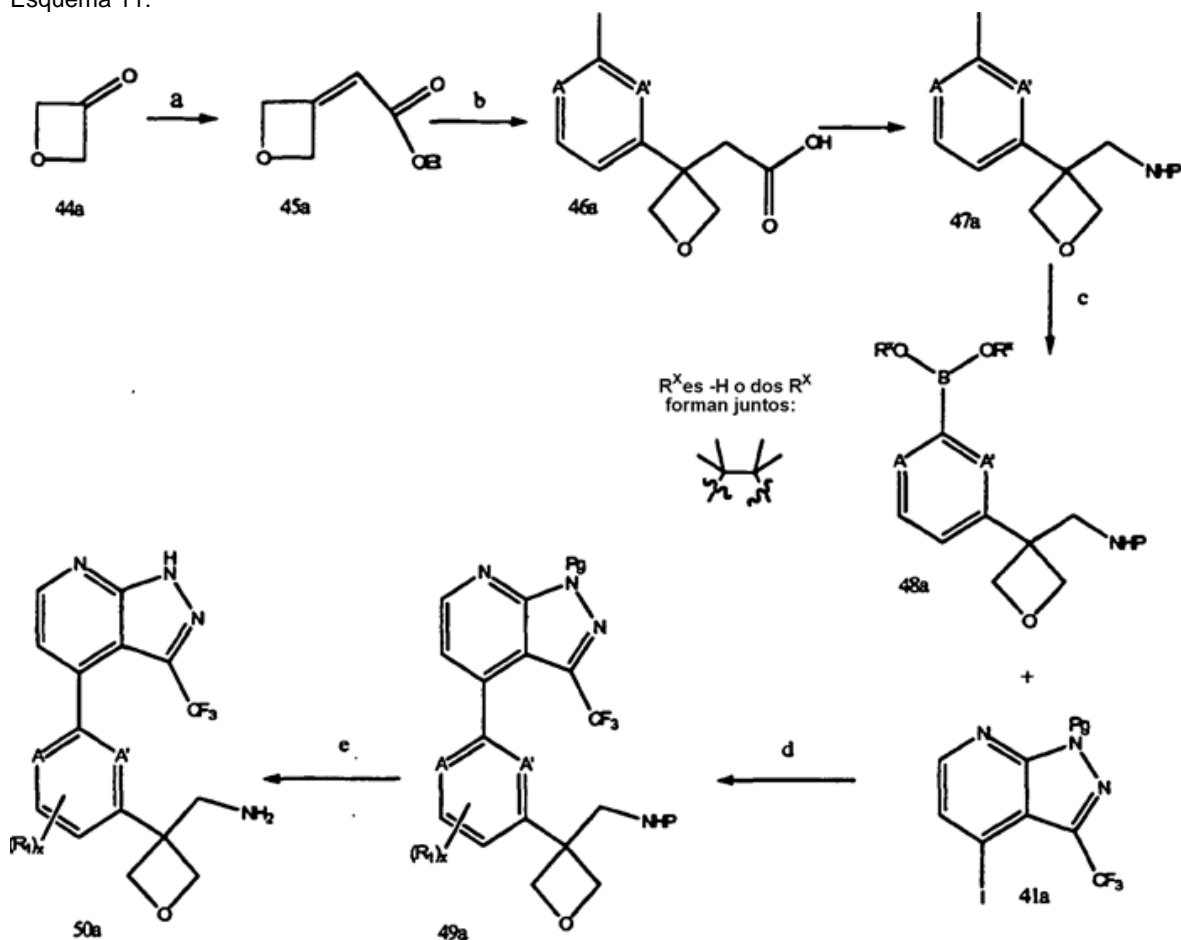
Esquema 10:



Reactivos y condiciones: a) LDA, THF, 2-fluoro-3-yodo-piridina, 78°C; b) MnO₂, tolueno, reflujo; c) NH₂NH₂, dioxano, tubo de presión, reflujo; d) NaH, DMF, PgCl, TA; e) Na₂CO₃, [P(tBu₃)₃]₂, dioxano, 60°C; f) condiciones de desprotección.

El esquema 10 anterior muestra otra ruta sintética general para preparar compuestos de fórmula I o IA de esta invención en las que x, A, A', R₁, R₂ y R₃ son tal como se describen en el presente documento (se entiende que R₆ también puede estar presente). Se hizo reaccionar el producto intermedio 37a con las especies de piridil-litio para producir el alcohol 38a. Entonces se oxidaron los compuestos para dar la cetona 39a, que posteriormente se cicló usando hidrazina para dar los derivados 40a. Se desprotegeron los compuestos de fórmula 40a y entonces se sometieron a una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura con el producto intermedio 28a para conducir a los compuestos 42a. Finalmente se obtuvieron los compuestos 43a de esta invención tras la desprotección.

Esquema 11:



Reactivos y condiciones: a) 2-trifenilfosforanilidenacetato, DMC, 0°C – TA; b) i) ácido 3-bromo-fenilborónico, [Rh(cod)Cl]₂, dioxano, KOH, 2-(oxetan-3-iliden)acetato de etilo, ii) NaOH, MeOH, 0°C; c) DPPA, trietilamina, tBuOH, 80°C; d) B(OR⁷)₂(OMe), Pd[dppf]Cl₂.DCM, dioxano, KOAc, 90°C; e) Na₂CO₃, [P(tBu)₃]₂, dioxano, 60°C; f) condiciones de desprotección.

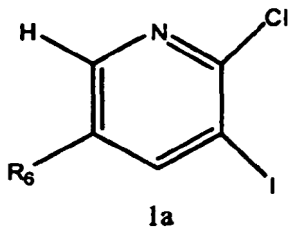
El esquema 11 anterior muestra otra ruta sintética general para preparar compuestos de fórmula I o IA de esta invención en las que x, A, A', y R₁ son tal como se describen en el presente documento (se entiende que R₆ también puede estar presente). Se convirtió el producto intermedio 44a en 45a en condiciones de reacción de Wittig y entonces se acopló para formar 46a, usando Rh como catalizador. Una reacción de Curtius dio 47a, que se convirtió en el boronato 48b y entonces se sometió a una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura con el producto intermedio 41a para conducir a los compuestos 49a. Se obtuvieron los compuestos finales 50a tras la desprotección.

Por consiguiente, esta invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de esta invención.

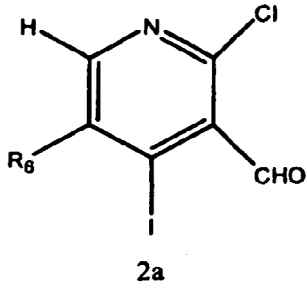
En una realización la presente invención es un método de preparación de los compuestos descritos en el presente documento.

En una realización la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de la presente invención, que comprende:

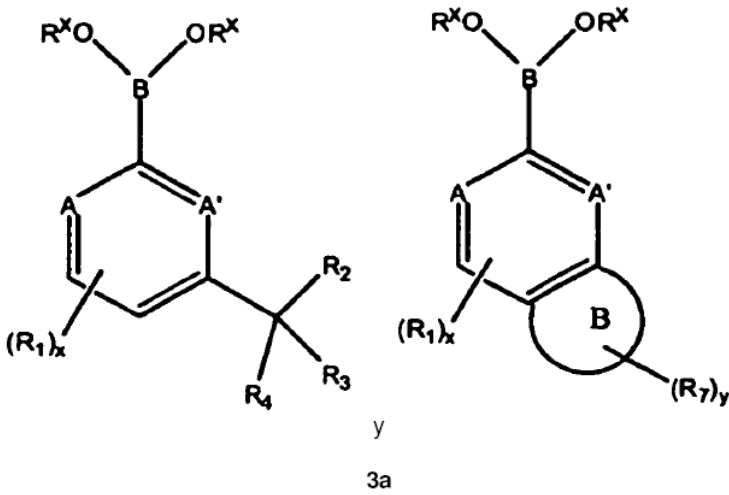
a) ortolitar el compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



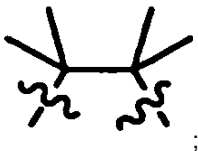
para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



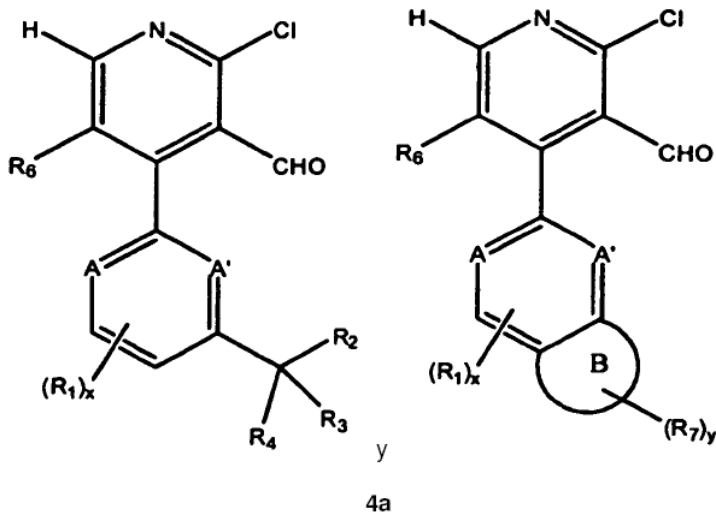
5 b) realizar un acoplamiento de tipo Suzuki-Miyaura del compuesto representado por la fórmula 2a con un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



10 en las que:
 15 cada R^x es -H o dos R^x forman juntos



para dar un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:

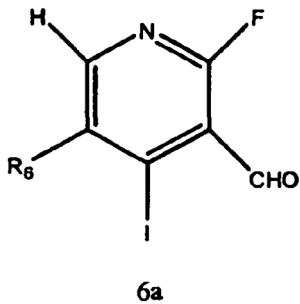


c) ciclar el compuesto representado por 4a en presencia de hidrazina para producir un compuesto de la presente invención, en el que las variables son tal como se definen en el presente documento.

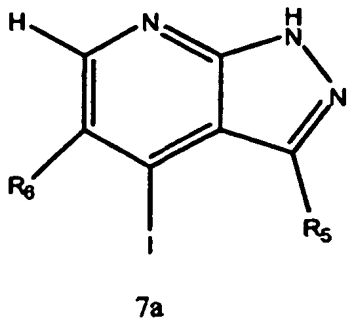
5 En determinadas realizaciones el procedimiento anterior se lleva a cabo con los siguientes reactivos y condiciones:
 a) i) LDA (diisopropilamida de litio), THF (tetrahidrofurano); ii) formiato de etilo; b) Pd(OAc)₂, CuI, Pd(o-tol)₃, K₂CO₃, THF, reflujo; c) N₂H₄ (hidrazina), 160°C, microondas.

10 En otra realización la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de la presente invención, que comprende:

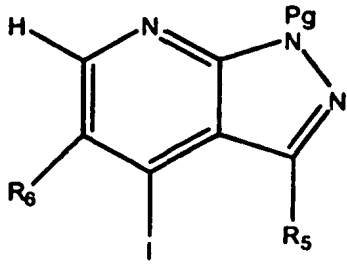
a) ciclar el compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



15 en presencia de hidrazina para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

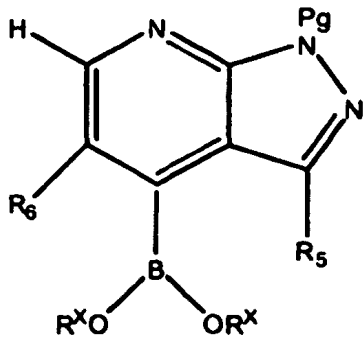


20 b) proteger un compuesto representado por 7a para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



8a

c) borrar un compuesto representado por 8a para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



9a

5

en la que:

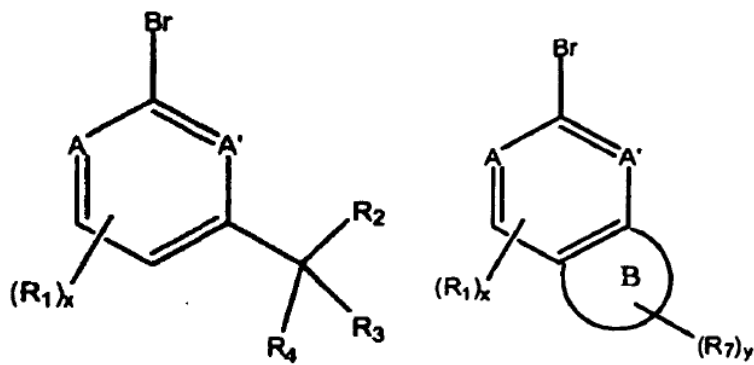
cada R^x es -H o dos R^x forman juntos

10



d) realizar un acoplamiento de tipo Suzuki del compuesto representado por la fórmula 9a con un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada de los grupos que consisten en:

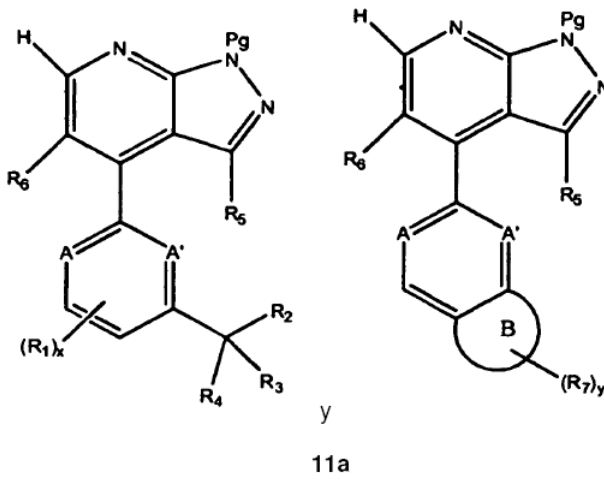
15



y

10a

para dar un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:

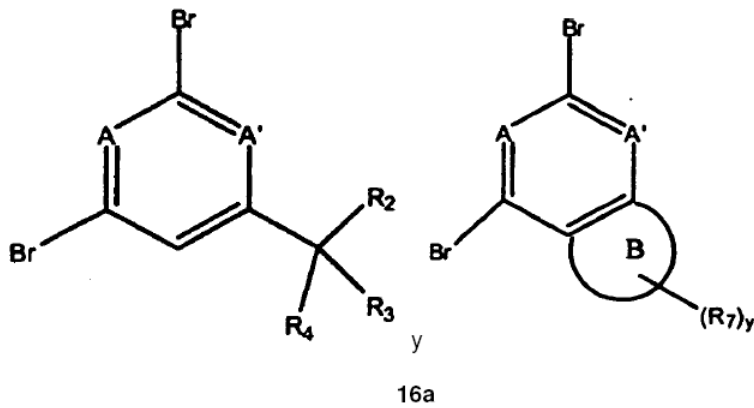


e) desproteger el compuesto representado por 11a en presencia de hidrazina para producir un compuesto de la presente invención, en el que las variables son tal como se definen en el presente documento.

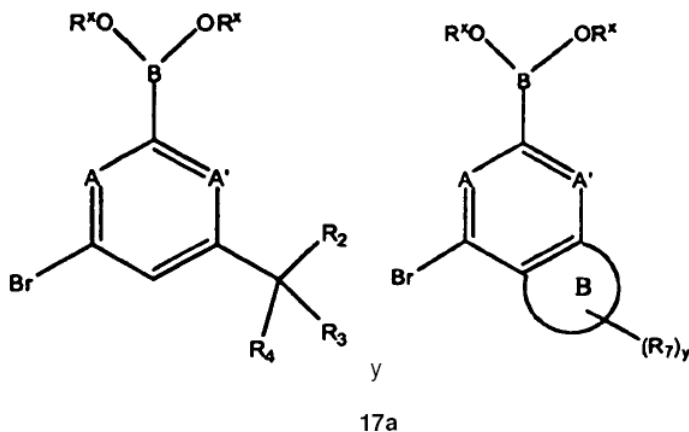
5 En determinadas realizaciones el procedimiento anterior se lleva a cabo con los siguientes reactivos y condiciones: a) N_2H_4 , THF, $90^\circ C$; b) NaH, PgCl, DMF; c) K_2CO_3 , $[B(OR^7)_2]_2$, $Pd(dppf)_2Cl_2$.DCM (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno de paladio-diclorometano), dioxano, $120^\circ C$; d) Na_2CO_3 , $Pd[P^tBu_3]_2$ dioxano; e) condiciones de desprotección.

10 En otra realización, la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de la presente invención, que comprende:

a) borrar un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



15 para dar un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



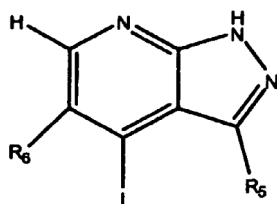
20

en las que:

cada R^x es -H o dos R^x forman juntos

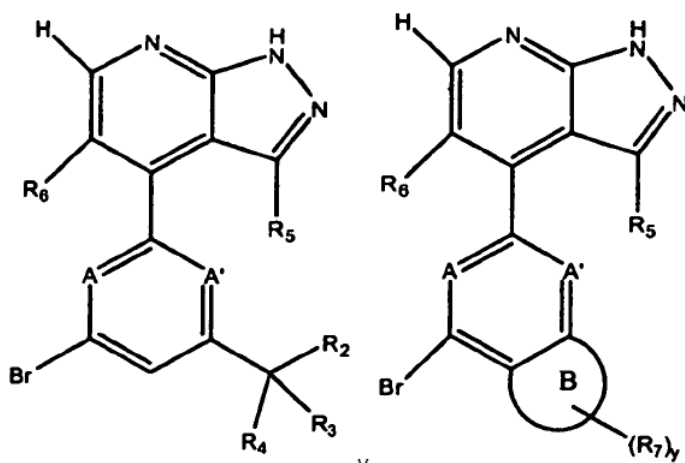


b) realizar un acoplamiento de tipo Suzuki del compuesto representado por la fórmula 17a con un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



7a

para dar un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



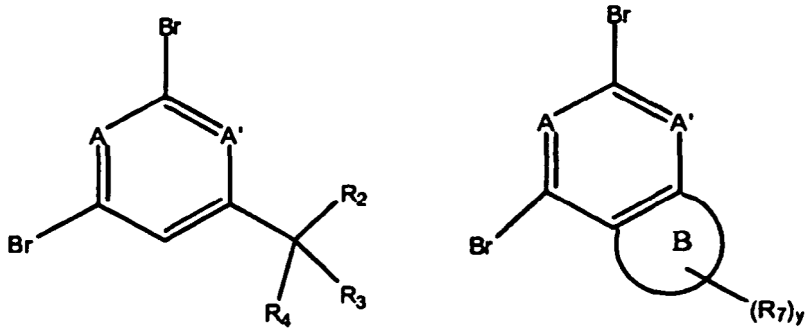
18a

c) introducir R_1 mediante reacciones bien conocidas en la técnica (por ejemplo, acoplamiento de tipo Suzuki o Knochel) para producir un compuesto de la presente invención, en el que las variables son tal como se definen en el presente documento.

20 En determinadas realizaciones el procedimiento anterior se lleva a cabo con los siguientes reactivos y condiciones: a) $B(OR^7)_2$ (OMe), $^iPrMgCl \cdot LiCl$, THF, $-20^\circ C$; b) Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, irradiaciones por microondas, $150^\circ C$; c) $R^1B(OH)_2$, Na_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DME, irradiaciones por microondas, $150^\circ C$.

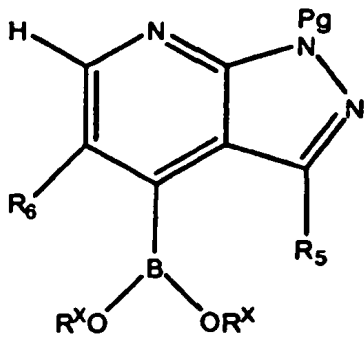
25 En otra realización la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de la presente invención, que comprende:

a) realizar un acoplamiento de tipo Suzuki de un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



16a

con un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



9a

5

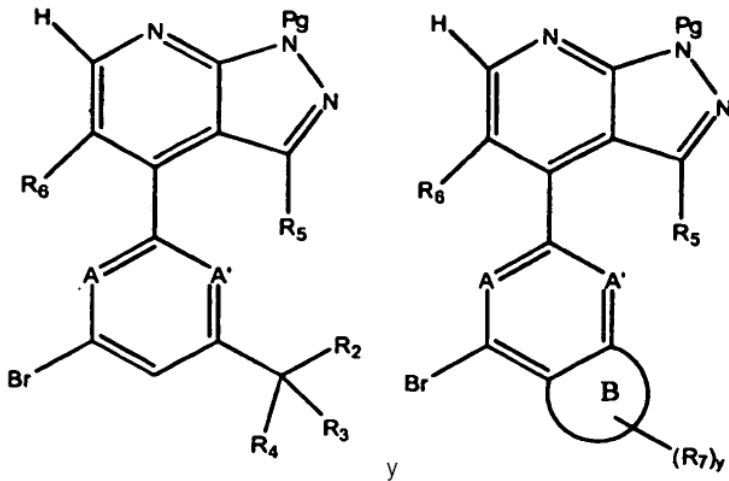
en la que:

cada R^x es -H o dos R^x forman juntos

10



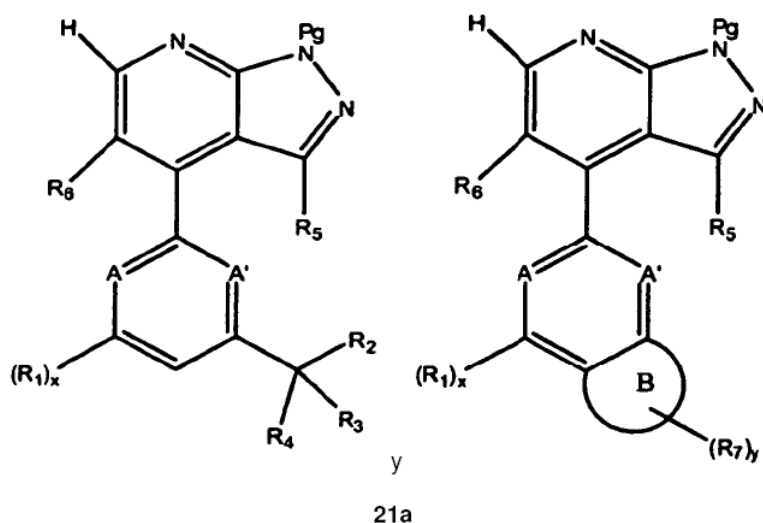
para dar un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada de los grupos que consisten en:



20a

15

c) introducir el sustituyente R_1 mediante reacciones de acoplamiento cruzado bien conocidas en la técnica (por ejemplo, de tipo Suzuki o Sonogashira) para dar un compuesto representado por la fórmula 21a:

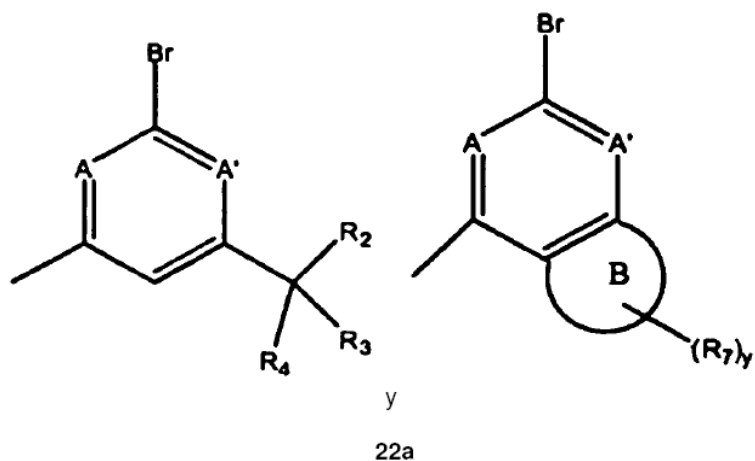


5 d) desproteger el compuesto representado por la fórmula 21a para producir un compuesto de la presente invención, en el que las variables son tal como se definen en el presente documento.

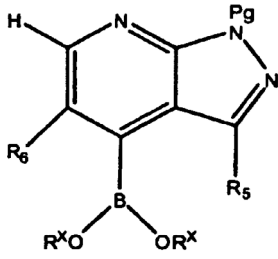
10 En determinadas realizaciones el procedimiento anterior se lleva a cabo con los siguientes reactivos y condiciones:
 a) $\text{Pd}(\text{AcO})_2$, CuI , $\text{Pd}(\text{o-tol})_3$, K_2CO_3 , THF, reflujo; b) $\text{R}^1\text{B}(\text{OH})_2$, Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DME, irradiaciones por microondas, 150°C ; c) condiciones de desprotección.

15 En otra realización, la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de la presente invención, que comprende:

a) realizar un acoplamiento de tipo Suzuki de un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



20 con un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



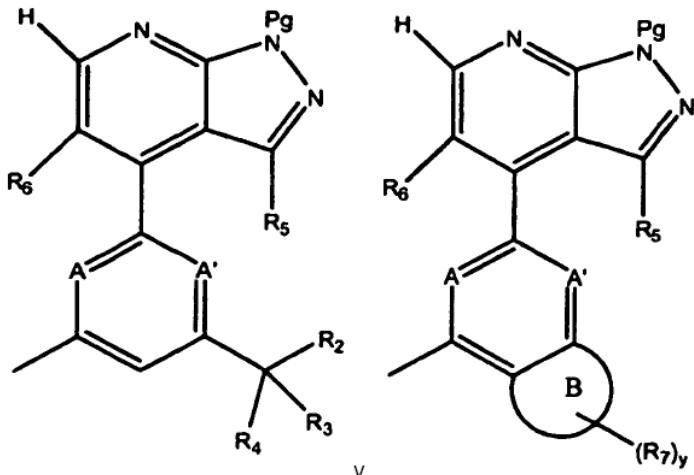
9a

en la que:

5 cada R^x es -H o dos R^x forman juntos

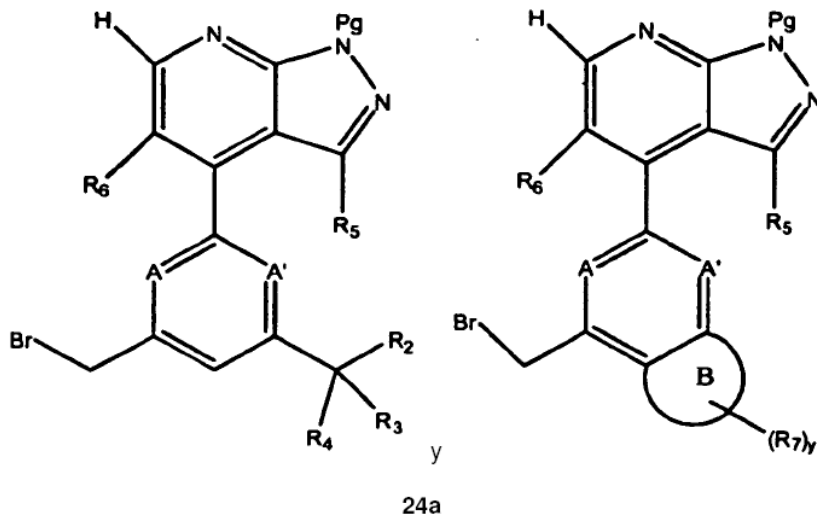


10 para dar un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:

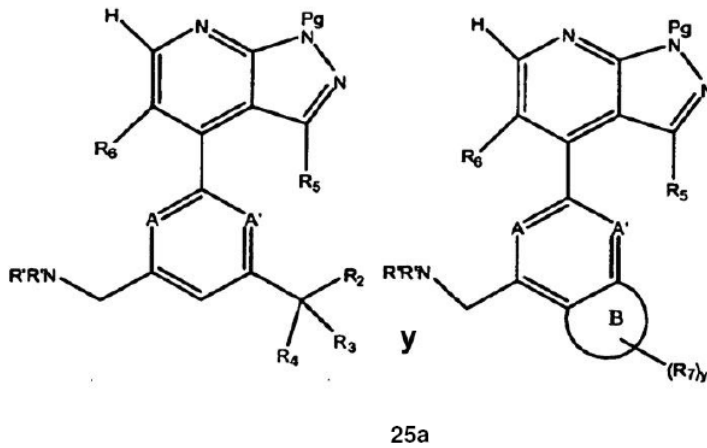


23a

15 c) bromar el compuesto representado por 23a para dar un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



d) desplazar la amina con HNR'R' para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



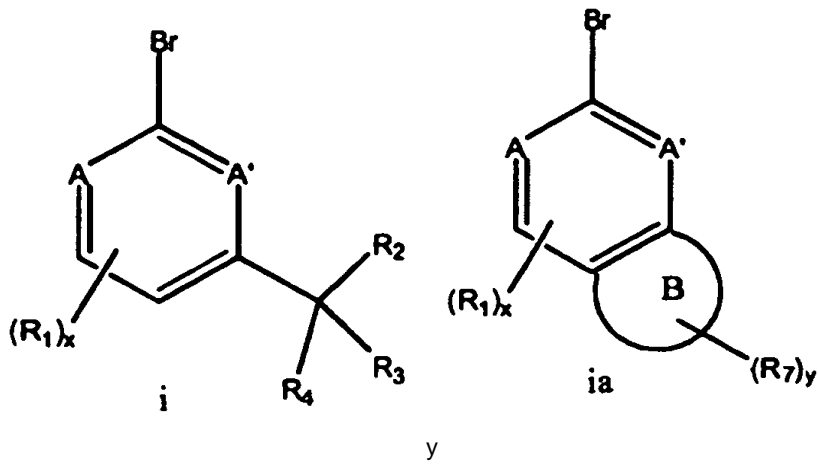
5

e) desproteger el compuesto representado por la fórmula 25a para producir un compuesto de la presente invención, en el que las variables son tal como se definen en el presente documento.

10 En determinadas realizaciones el procedimiento anterior se lleva a cabo con los siguientes reactivos y condiciones: a) Pd(AcO)₂, CuI, Pd(o-tol)₃, K₂CO₃, THF, reflujo; b) bromación en condiciones de radicales; c) R⁸R⁹NH, THF; d) condiciones de desprotección.

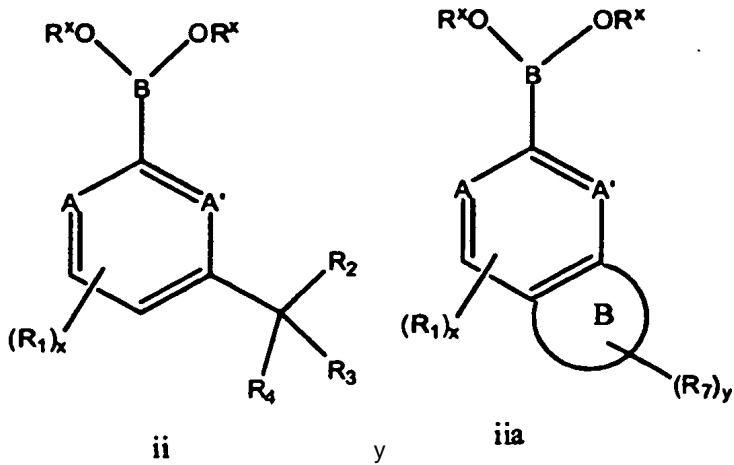
15 En otra realización, la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de la presente invención, que comprende:

a) borrar un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



en presencia de un agente de boración y un disolvente, para dar un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:

5



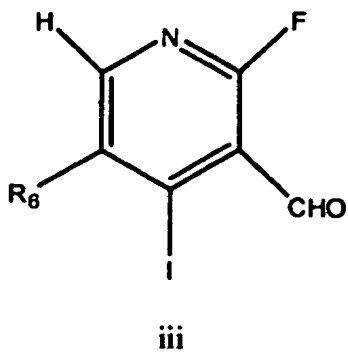
en las que:

10 cada R^x es -H o dos R^x forman juntos

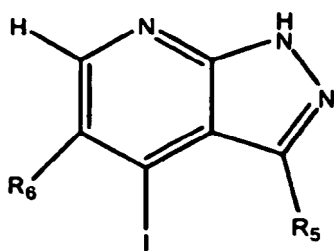


15

b) ciclar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



en presencia de hidrazina y un disolvente para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



iv

5 c) realizar un acoplamiento de tipo Suzuki del compuesto representado por la fórmula ii o iia con un compuesto representado por la fórmula iv en presencia de un disolvente, un complejo de catalizador y una base para dar un compuesto según la reivindicación 1 ó 2.

En una realización, el agente de boración en la etapa a) es bis(pinacolato)diboro, pinacol o 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

10 En otras realizaciones, el disolvente usado en la etapa a) se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dimetil éter, dioxano, dimetilsulfóxido y combinaciones de los mismos.

En otra realización, se usa un complejo de catalizador en la etapa a).

15 En una realización, el complejo de catalizador comprende al menos un metal y uno o más ligandos.

En otra realización, el complejo de catalizador es Pd(dppf)Cl₂.DCM, Pd(PPh₃)₄ o complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio.

20 En aún otra realización, el disolvente en la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, tolueno, etanol, metanol, etilenglicol, butanol y combinaciones de los mismos.

En otra realización, el disolvente en la etapa c) se selecciona del grupo que consiste en dioxano, dimetil éter, tolueno, etanol, dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, agua y combinaciones de los mismos.

25 En otra realización, el complejo de catalizador usado en la etapa c) comprende al menos un metal y uno o más ligandos. En una realización, el metal es Pd.

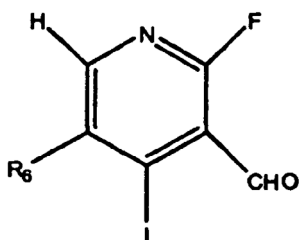
30 En una realización, cada ligando se selecciona independientemente del grupo que consiste en P(tBu)₃ ((tri-terc-butilfosfona), P(Cyc)₃ (triciclohexanofosfina), PPh₃, PPh₂^tBu, BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), dppf, dba (dibencilidenacetona) y combinaciones de los mismos.

En una realización, el complejo de catalizador se selecciona del grupo que consiste en Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(dppf)₂Cl₂, Pd₂(dba)₃ y Pd(P^tBu)₃.

35 En otra realización, la base en la etapa c) se selecciona del grupo que consiste en Na₂CO₃, NaHCO₃, Cs₂CO₃, CsF, KF, K₂CO₃, KOAc, K₃PO₄, NaOEt, KOH y CsOH.

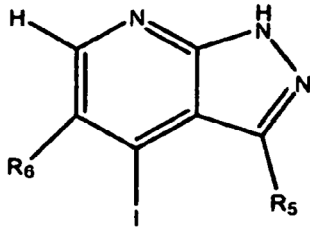
40 En otra realización, la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de la presente invención, que comprende:

a) ciclar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



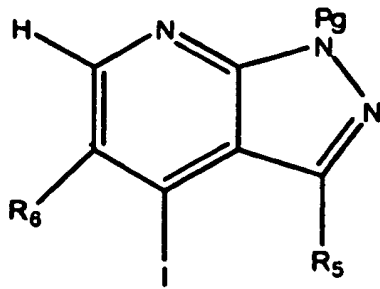
iii

45 en presencia de hidrazina y un disolvente para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



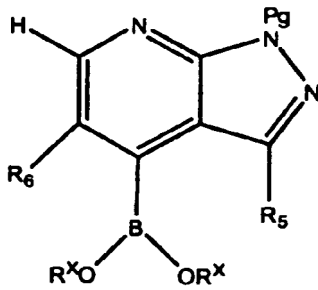
iv

5 b) proteger un compuesto representado por iv para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



v

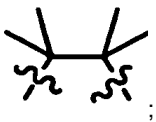
10 c) borar un compuesto representado por v en presencia de un agente de boración y un disolvente para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



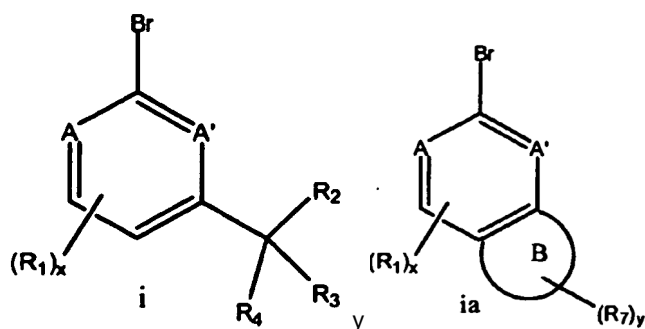
vi

en la que:

15 cada R^x es -H o dos R^x forman juntos

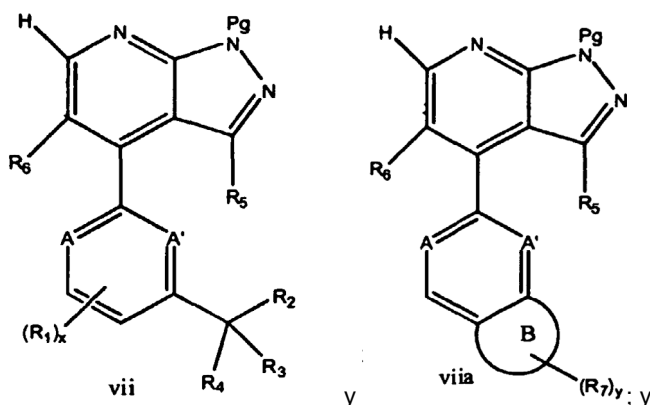


20 d) realizar un acoplamiento de tipo Suzuki del compuesto representado por la fórmula vi con un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada de los grupos que consisten en:



en presencia de un disolvente, un complejo de catalizador y una base para dar un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:

5



e) desproteger el compuesto representado por vii o viia en presencia de hidrazina para producir un compuesto según la reivindicación 1 ó 2.

10

En una realización, el disolvente en la etapa a) se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, tolueno, etanol, metanol, etilenglicol, butanol y combinaciones de los mismos.

15

En otra realización, el agente de boración en la etapa c) es bis(pinacolato)diboro, pinacol o 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

En otra realización, el disolvente usado en la etapa c) se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dimetil éter, dioxano, dimetilsulfóxido y combinaciones de los mismos.

20

En aún otra realización, también se usa un complejo de catalizador en la etapa a). En aún otra realización, el complejo de catalizador comprende al menos un metal y uno o más ligandos. En otra realización, el complejo de catalizador es Pd(dppf)Cl₂.DCM, Pd(PPh₃)₄ o complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio.

25

En otra realización, el disolvente en la etapa d) se selecciona del grupo que consiste en dioxano, dimetil éter, tolueno, etanol, dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, agua y combinaciones de los mismos.

30

En otra realización, el complejo de catalizador usado en la etapa d) comprende al menos un metal y uno o más ligandos. En una realización, el metal es Pd. En otra realización, cada ligando se selecciona independientemente del grupo que consiste en P(tBu)₃, P(Cyc)₃, PPh₃, PPh₂^tBu, BINAP, dppf, dba y combinaciones de los mismos. En aún otra realización, el complejo de catalizador se selecciona del grupo que consiste en Pd(PPh₃)₄, PdCh(PPh₃)₂, Pd(dppf)₂Cl₂, Pd₂(dba)₃ y Pd(P^tBu₃)₂.

35

En una realización, la base en la etapa d) se selecciona del grupo que consiste en Na₂CO₃, NaHCO₃, Cs₂CO₃, CsF, KF, K₂CO₃, KOAc, K₃PO₄, NaOEt, KOH y CsOH.

Ejemplos

Métodos de HPLC

40

Se analizaron muestras de espectrometría de masas sobre un espectrómetro de masas MicroMass Quattro Micro operado en modo de EM individual con ionización por electropulverización. Se introdujeron las muestras en el

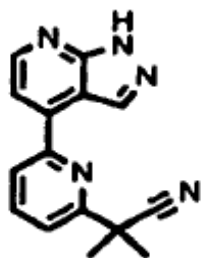
espectrómetro de masas usando cromatografía. La fase móvil para todos los análisis de espec. de masas consistía en acetato de amonio a pH 7 10 mM y una mezcla de acetonitrilo-metanol 1:1. Las condiciones del gradiente en columna eran del acetonitrilo-metanol al 5%-100% a lo largo del tiempo del gradiente de 3,5 min. y el tiempo de ejecución de 4,8 min. en una columna ACE5C8 3,0 x 75 mm. La velocidad de flujo era de 1,2 ml/min.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "Tr(min.)" se refiere al tiempo de retención de CL-EM, en minutos, asociado con el compuesto. A menos que se indique lo contrario, el método de CL-EM utilizado para obtener el tiempo de retención notificado es tal como se detalló anteriormente.

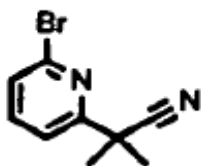
10 Se registraron espectros de ^1H -RMN a 400 MHz usando un instrumento Bruker DPX 400.

Se prepararon los siguientes compuestos de fórmula I, IA, IB o IC y se analizaron tal como sigue.

15 Ejemplo 1: 2-(6-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (Compuesto 1)

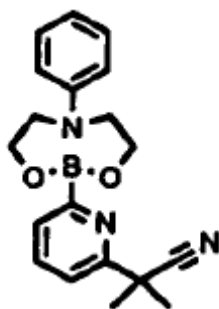


Etapa 1: 2-(6-Bromopiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo



20 Se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,5 M en tolueno, 200 ml, 100 mmol) a una disolución de isobutironitrilo (8,55 ml, 95,26 mmol) en tolueno (200 ml) enfriada hasta 0°C. Tras completarse la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 hora. Se añadió la mezcla resultante a una disolución de 2,6-dibromopiridina (56,42 g, 238,15 mmol) en tolueno (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó la mezcla bruta con éter, se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida produciendo el compuesto del título como un aceite (14,04 g, rendimiento del 65%). ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,69 (6H, s), 7,66 (2H, dd), 7,85 (1H, t).

Etapa 2: 2-Metil-2-(6-(6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)piridin-2-il)propanonitrilo

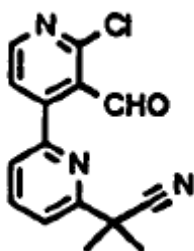


35 Se enfrió una disolución con agitación de 2-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (1 g, 4,44 mmol) y triisopropilborato (1,23 ml, 5,33 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) hasta -75°C. Se añadió una disolución 2,5 M de n-

BuLi en hexanos (2,31 ml, 5,77 mmol) a una velocidad tal que la temperatura no supere -67°C. Tras completarse la adición, se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. Tras este tiempo, se añadió una disolución de N-fenildietanolamina (805 mg, 4,44 mmol) en THF (8 ml) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 4 horas. Se concentró la mezcla a vacío, se diluyó con isopropanol (18 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se separó mediante filtración el sólido recién formado y se secó a vacío a 40°C produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (880 mg, rendimiento del 59%).

¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 1,79 (6H, s), 3,54 (4H, t), 3,73 (4H, t), 6,63 (1H, t), 6,75 (2H, d), 7,17 (2H, t), 7,32 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,60 (1H, t).

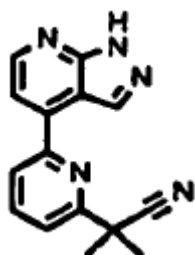
Etapa 3: 2-(2'-Cloro-3'-formil-2,4'-bipiridin-6-il)-2-metilpropanonitrilo



Se calentó a reflujo una suspensión de 2-cloro-4-yodonicotinaldehído (90,3 mg, 0,338 mmol)(preparado a través de J. Org. Chem., 1993, 58, 7832), 2-metil-2-(6-(6-fenil-1,3,6,2-dioxaborocan-2-il)piridin-2-il)propanonitrilo (226 mg, 0,675 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (21 mg, 0,068 mmol), acetato de paladio (5% en mol, 3,8 mg, 0,017 mmol), carbonato de potasio (93 mg, 0,675 mmol) y yoduro de cobre (I) (26 mg, 0,135 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) bajo nitrógeno durante 75 minutos. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida produciendo el compuesto del título como un sólido de color hueso (71 mg, rendimiento del 74%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ,76 (6H, s), 7,58 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,95 (1H, t), 8,60 (1H, d), 10,39 (1H, s).

Etapa 4: 2-(6-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo



Se calentó una mezcla de 2-(2'-cloro-3'-formil-2,4'-bipiridin-6-il)-2-metilpropanonitrilo (71 mg, 0,25 mmol) y una disolución 1 M de hidrazina en tetrahidrofurano (3 ml) con irradiación por microondas a 140°C durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con etanol (1 ml) y se añadió hidrazina hidratada (1 ml). Se calentó la mezcla de reacción con irradiación por microondas a 160°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (14,6 mg, rendimiento del 22%).

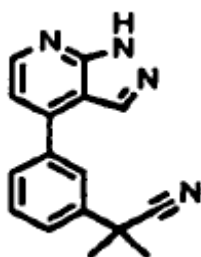
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,83 (6H, s), 7,73 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,12 (1H, t), 8,27 (1H, d), 8,67 (1H, d), 8,89 (1H, s), 13,80 (1H, s); EM (ES⁺) 264.

La tabla 2 a continuación representa datos para determinados compuestos a modo de ejemplo preparados en general mediante una ruta similar a la expuesta en el ejemplo 1.

Tabla 2

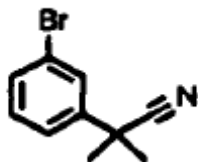
n.º	M+1 (obs)	TR (min.)	¹ H-RMN
1	264,09	2,73	(DMSO) 1,83 (6H, s), 7,73 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,12 (1H, t), 8,27 (1H, d), 8,67 (1H, d), 8,89 (1H, s), 13,80 (1H, s).
2	305,15	2,67	(DMSO) 2,55-2,46 (4 H, señal enmascarada), 3,21 (2 H, m), 3,62-3,59 (2 H, m), 7,78 (1 H, d), 7,84 (1 H, d), 8,19 (1 H, t), 8,32 (1 H, d), 8,68 (1 H, d), 8,79 (1 H, s), 8,90-8,84 (1 H, m a), 13,85 (1 H, s).
3	291,14	2,77	(DMSO) 2,84-2,76 (1 H, m), 2,99-2,93 (1 H, m), 3,59-3,52 (1 H, m), 3,69-3,63 (1 H, m), 4,03 (1 H, d), 4,23 (1 H, d), 7,84 (1 H, d), 7,89 (1 H, d), 8,20 (1 H, t), 8,33 (1 H, d), 8,68 (1 H, d), 8,73 (1 H, s), 9,87 (1 H, s a), 13,87 (1 H, s a).

Ejemplo 2: 2-(3-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo (Compuesto 4)



5

Etapa 1: 2-(3-Bromofenil)-2-metilpropanonitrilo



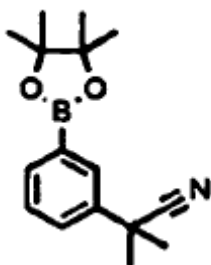
10

Se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en tetrahidrofurano, 58,7 ml, 58,7 mmol) a una disolución de 2-(3-bromofenil)acetonitrilo (5,75 g, 29,33 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) enfriada hasta 0°C. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 20 minutos adicionales. Entonces se añadió yoduro de metilo (9,14 ml, 146,82 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extinguió la mezcla bruta con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida produciendo el compuesto del título como un aceite incoloro (6,629 g, rendimiento cuantitativo).

15

20 ¹H-RMN (MeOH-d₄, 400 MHz) δ 1,57 (6H, s), 7,19 (1H, t), 7,33-7,38 (2H, m), 7,53 (1H, t); EM (ES⁺) 225.

Etapa 2: 2-Metil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanonitrilo



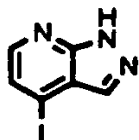
25

Se calentó una suspensión de 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanonitrilo (6,33 g, 28,25 mmol), bis(pinacolato)diboro

(8,61 g, 33,90 mmol), acetato de potasio (8,32 g, 84,80 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (692 mg, 0,85 mmol), en etilenglicol dimetil éter (120 ml) a 100°C bajo nitrógeno durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (6,39 g, rendimiento del 83%).

¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 1,37 (12H, s), 1,77 (6H, s), 7,42 (1H, t), 7,61 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,89 (1H, s); EM(ES⁺) 272.

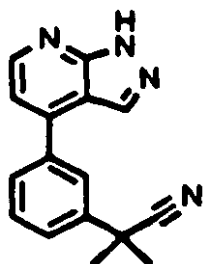
10 *Etapa 3: 4-Yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina*



A una disolución enfriada de 2-fluoro-4-yodonicotinaldehído (19,75 g, 78,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a 10°C se le añadió con cuidado hidrazina 1 M en tetrahidrofurano (100 ml, 100 mmol) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 30°C. Tras completarse la adición un precipitado empezó a formarse y se dejó que esto se agitara durante algunos minutos y entonces se selló el recipiente y se calentó hasta 90°C durante 2 horas detrás de un blindaje contra explosiones. Tras este tiempo, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. Se trituró el sólido amarillo resultante con una pequeña cantidad de acetato de etilo dando el producto como un polvo amarillo pálido (17,68 g, rendimiento del 92%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,7 (1H, d), 8,0 (1H, s), 8,2 (1H, d) y 12,0 (1H, s a); EM (ES⁺) 246, (ES-) 244.

25 *Etapa 4: 2-(3-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo*



Se calentó una suspensión de 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (50 mg, 0,204 mmol), 2-metil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanonitrilo (66 mg, 0,245 mmol), disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,31 ml, 0,612 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5% en mol, 12 mg, 0,01 mmol), en etilenglicol dimetil éter (2,5 ml) con irradiación por microondas a 150°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite y se evaporó hasta sequedad. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (28,4 mg, rendimiento del 53%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,79 (6H, s), 7,42 (1H, d), 7,67-7,72 (2H, m), 7,86 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,61 (1H, d), 13,85 (1H, s a); EM (ES⁺) 263.

La tabla 3 a continuación representa datos para determinados compuestos a modo de ejemplo preparados en general mediante una ruta similar a la expuesta en el ejemplo 2.

Tabla 3

n.º	M+1 (obs)	TR (min.)	¹ H-RMN
4	263,08	2,89	(DMSO) 1,79 (6H, s), 7,42 (1H, d), 7,67-7,72 (2H, m), 7,86 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,61 (1H, d), 13,85 (1H, s a).
5	277,1	3,06	(DMSO, 400 MHz) 1,77 (6H, s), 2,48 (3H, s), 7,40 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,60 (1H, d), 13,83 (1H, s a)

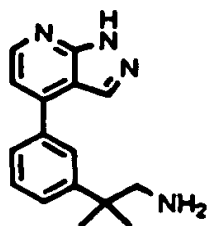
ES 2 389 992 T3

6			(DMSO, 400 MHz) 2,05-2,10 (2H, m), 2,18-2,22 (2H, m), 2,90 (2H, t), 3,15-3,18 (2H, m), 7,43 (1H, d), 7,67-7,70 (2H, m), 7,88-7,89 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,31 (1 H, s), 8,62 (1H, d), 13,86 (1H, s a).
7			(DMSO, 400 MHz) 1,78 (6H, s), 2,06 (3H, s), 3,27-3,35 (4H, m), 3,62-3,64 (4H, m), 7,23 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,41 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,59 (1H, d), 13,82 (1H, s a).
8	347,18	2,97	(DMSO, 400 MHz) 1,76 (6H, s), 2,88 (4H, s ap), 3,32-3,39 (4H, m), 7,18 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,40 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,58 (1H, d), 13,81 (1H, s a).
9			(DMSO, 400 MHz) 1,54-1,59 (2H, m), 1,63-1,68 (4H, m), 1,76 (6H, s), 3,29 (2H, t), 7,18 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,39 (1 H, d), 8,25 (1 H, s), 8,57 (1H, d), 13,80 (1H, s a),
10	354,23	3,75	(DMSO, 400 MHz) 1,77 (6H, s), 6,92 (1H, t), 7,20 (1H, d), 7,29-7,38 (5H, m), 7,45 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,59 (1H, t), 13,84 (1H, s a).
11	318,21	3,05	(DMSO, 400 MHz) 1,75 (6H, s), 2,35 (2H, t), 3,94 (4H, t), 6,63 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,36 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,58 (1H, d), 13,81 (1H, s).
12			(DMSO, 400 MHz) 1,70 (6H, s), 4,39 (2H, d), 6,80 (1H, t), 6,92 (2H, d), 7,05 (1H, s), 7,27 (2H, d), 7,34-7,43 (4H, m), 7,95 (1H, s), 8,53 (1H, d), 13,73 (1H, s a).
13	278,1	2,31	(DMSO, 400 MHz) 1,71 (6H, s), 5,56 (2H, s a), 6,88 (1H, s), 7,03 (2H, s), 7,30 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,56 (1H, s), 13,77 (1H, s a).
14			(DMSO, 400 MHz) 1,74 (6H, s), 3,74 (2H, t), 4,13 (2H, t), 4,45-4,51 (1H, m), 6,83-6,87 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,35 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,58 (1H, d), 13,82 (1H, s a).
15	369,23	3,01	(DMSO, 400 MHz) 1,77 (6H, s), 5,91 (1H, d), 6,16 (1H, d), 7,23 (1H, t), 7,32-7,38 (3H, m), 7,48 (2H, d), 7,78 (3H, s), 8,16 (1H, s), 8,60 (1H, d), 13,85 (1H, s a).
16	367,23	3,31	(DMSO, 400 MHz) 1,85 (6H, s), 7,49 (1H, d), 7,61 (2H, t), 7,73 (1H, t), 7,88 (2H, d), 8,05 (2H, d), 8,25 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,64 (1H, s), 13,98 (1H, s a).
17			(DMSO, 400 MHz) 1,73 (6H, s), 2,78 (2H, t), 3,14 (2H, t), 6,16 (1H, t), 6,86 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,34 (1H, d), 8,27 (1H, s), 8,57 (1H, d).
18	343	3,67	1H (DMSO) 1,80 (6H, s), 7,46 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,62 (1H, d), 14,05 (1 H, sa).
19	335,2	2,97	(DMSO, 400 MHz) 0,85 (3H, d), 0,89 (3H, d), 1,79 (6H, s), 1,89-1,93 (1H, m), 4,48 (1H, d), 5,35 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,61 (1H, s), 13,86 (1H, s a).
20	361,24	2,13	(DMSO, 400 MHz) 1,28-1,33 (2H, m), 1,72 (6H, s), 1,91 (2H, d), 2,63 (2H, t), 3,00 (2H, d), 3,40-3,44 (1H, m), 6,05 (1H, d), 6,87 (1H, s), 6,96 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,33 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,57 (1 H, d), 13,81 (1H, s a)
21	335,22	2,1	(DMSO, 400 MHz) 1,65-1,70 (2H, m), 1,73 (6H, s), 2,67 (2H, t), 3,14-3,18 (2H, m), 6,12 (1H, t), 6,85 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,34 (1H, d), 8,27 (1H, s), 8,57 (1H, d).
22	307,16	2,6	(DMSO, 400 MHz) 1,42 (3H, d), 1,79 (6H, s), 4,91 (1 H, d), 5,41 (1H, s a), 7,40 (1H, d), 7,68 (1H, s), 7,79 (2H, s), 8,30 (1H, s), 8,61 (1H, d), 13,85 (1H, s a).
23	235,07	3,04	(DMSO) 4,20 (2H, m), 7,39 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,67 (1H, m), 7,87 (2H, m), 8,36 (1H, m), 8,61 (1H, m)
24	305,14	2,86	(DMSO, 400 MHz) 1,83 (6H, s), 2,74 (3H, s), 7,46 (1H, d), 8,17 (1H, s), 8,21 (1 H, s), 8,34 (1H, s), 8,36 (1 H, s), 8,61 (1 H, d).
25	317	2,84	(400 MHz, DMSO) 2,29 (3H, s), 3,76 (2H, s), 7,36-7,43 (1H, m), 7,66-7,72 (1H, m), 7,79-7,88 (2H, m), 8,32-8,35 (1H, m), 8,57-8,64 (1H, m), 13,86 (1H, sa).
26	250,09	2,51	(DMSO, 400 MHz) 2,73 (2H, t), 3,24 (2H, t), 7,45 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,07 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,63 (1H, d), 13,89 (1H, s).
27	252,05	2,26	(DMSO, 400 MHz) 1,84-1,90 (1H, m), 2,37-2,43 (1H, m), 2,79-2,87 (1H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 5,13 (1H, s ap), 5,37 (1H, s a ap), 7,34 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,69-7,71 (2H, m), 8,31 (1H, s), 8,56 (1H, d), 13,77 (1H, s a).

ES 2 389 992 T3

28	250,06	2,49	(DMSO, 400 MHz) 2,72-2,76 (2H, m), 3,19-3,23 (2H, m), 7,43 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,60 (1H, d), 13,87 (1H, s a).
29	252,17	2,28	(DMSO, 400 MHz) 1,85-1,88 (1 H, m), 2,41-2,44 (1 H, m), 2,79-2,85 (1H, m), 2,97-3,00 (1H, m), 5,10-5,13 (1H, m), 5,38-5,40 (1H, m), 7,34 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,82 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,57 (1H, d), 13,78 (1H, s a).
30	357,1	3,79	1 H (DMSO) 0,92 (3H, t), 1,78 (3H, s), 2,09 (2H, dq), 7,43 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,62 (1H, d), 13,70 (1H, sa).
81	421,39	3,11	(DMSO) 1,37 (9H, s), 1,73 (6H, s), 3,13-3,19 (4H, m), 6,87 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,36 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,57 (1H, d), 13,79 (1H, s).
82	469,39	3,18	(DMSO, 400 MHz) 1,70-1,80 (8H, m), 3,12-3,19 (4H, m), 5,01 (2H, s), 6,11 (1H, t), 6,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,26-7,39 (7H, m), 8,26 (1H, s), 8,56 (1H, d), 13,79 (1H, s a).
88	309	3,38	(d6-DMSO, 400 MHz) 1,66 (1,5H, d), 1,72 (1,5H, d), 1,75 (6H, s), 5,86 (0,5H, q), 5,98 (0,5H, q), 7,45 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,63 (1H, d), 13,88 (1H, sa)
91	287,12	3,2	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,86 (s a, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 3,11 (s, 3H) y 1,84 (s, 3H) ppm
94	317,2	3,79	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,93 (dd, 3H), 2,03 - 2,12 (m, 2H), 5,95 (dd, J = 7,3, 11,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,7 Hz, 1H) y 13,86 (sa, 1H) ppm
97	331,3	3,92	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,68 (dt, J = 22,4, 7,4 Hz, 2H), 1,91 -1,95 (m, 4H), 2,18 -2,21 (m, 2H), 2,47 -2,51 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 7,39 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,9 Hz, 1H) y 13,71 (sa, 1 H) ppm.
101	321,2	3,1	1 H (DMSO) 0,93 (3H, t), 1,76 (3H, s), 2,06 (2H, dt), 2,90 (2H, t), 3,72 (2H, t), 4,73 (1H, sa, OH), 7,39 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,73 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,59 (1H, d).
102	337,2	3,79	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,03 -2,07 (m, 2H), 3,15 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H) y 13,80 (sa, 1 H) ppm.
103			¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,77 -1,85 (m, 2H), 2,00 -2,10 (m, 2H), 2,79 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,21 (sa, 1H, OH), 7,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H) y 13,75 (sa, 1H, NH) ppm.
112	397,2	3,84	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,71 (s, 9H), 1,79 (s, 6H), 7,33 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H) y 8,69 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ppm
216	277,21	2,86	(DMSO, 400 MHz) 2,42-2,45 (2H, s ap), 2,94 (2H, s ap), 3,40 (2H, s ap), 6,37 (1H, s ap), 7,40 (1 H, d), 7,54-7,59 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,81 (1H, s), 8,29 (1 H, s), 8,58 (1H, d), 13,83 (1H, s a)

Ejemplo 3: 2-(3-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)-2-metilpropan-1-amina (Compuesto 31)



5

A 2-(3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo (22 mg, 0,084 mmol) se le añadió lentamente una disolución 2 M de hidruro de aluminio y litio (167,70 ml, 0,336 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura

ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa en fase inversa [columna Waters Sunfire C18, 10 μ M, 100 A, gradiente del 10% - 95% B (disolvente A: TFA al 0,05% en agua; disolvente B: CH₃CN) a lo largo de 16 minutos a 25 ml/min.]. Se liofilizaron las fracciones dando el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg, rendimiento del 54%). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,44 (6H, s), 3,19 (2H, d), 7,41 (1H, d), 7,59 - 7,62 (2H, m), 7,70 (3H, s a), 7,78 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,3 (1H, s), 8,60 (1H, d), 13,81 (1H, s a); EM (ES⁺) 267, (ES) 265.

La tabla 4 a continuación representa datos para determinados compuestos a modo de ejemplo preparados en general mediante una ruta similar a la expuesta en el ejemplo 3.

Tabla 4

n.º	M+1 (obs)	TR (min.)	¹ H-RMN
31	267	2,9	(d6-DMSO, 400 MHz) 1,44 (6H, s), 3,19 (2H, d), 7,41 (1H, d), 7,59 -7,62 (2H, m), 7,70 (3H, sa), 7,78 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,60 (1H, d), 13,81 (1H, sa)
32	281	3,42	(d6-DMSO, 400 MHz) 1,40 (6H, s), 2,46 (3H, s), 3,17 (2H, d), 7,39 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,63 -7,67 (4H, m), 8,34 (1H, s), 8,59 (1H, d), 13,80 (1H, sa)
33	350	3,42	(d6-DMSO, 400 MHz) 1,42 (6H, s), 1,61 (2H, sa), 1,73 (4H, sa), 3,18 (2H, d), 3,36 (4H, sa), 7,12 -7,47 (4H, m), 7,66 (3H, sa), 8,32 (1H, s), 8,59 (1H, d), 13,82 (1 H, sa)
34	345,1	3,23	1H (DMSO) 1,28 (6H, d), 3,22 (2H, d), 7,34-7,40 (1H, m), 7,64 (1H, d), 7,79 (1H, s), 7,80 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,53-8,57 (1H, m).
35	343,2	3,54	1 H (DMSO) 1,37 (6H, s), 3,30 (2H, d), 7,41 (1H, t), 7,46-7,55 (3H, m), 7,72-7,88 (5H, m), 8,35 (1H, d), 8,57-8,62 (1H, m).
36	293,2	3,02	1H (DMSO) 1,31 (6H, d), 3,26 (2H, d), 5,34 (1H, dd), 5,98 (1H, dd), 6,89 (1H, ddd), 7,41 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,68-7,76 (2H, m), 8,29 (1H, d), 8,55-8,59 (1H, m).
37	347,3	3,6	1H (DMSO) 1,30 (6H, d), 1,59-1,66 (2H, m), 1,73-1,78 (2H, m), 2,18-2,26 (2H, m), 2,44-2,51 (2H, m), 3,23 (2H, d), 6,28 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,65 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,54-8,58 (1H, m).
38	332,2	3,09	1H (DMSO) 1,33 (6H, d), 3,32-3,36 (2H, m), 6,15 (1H, s), 6,65 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,73-7,88 (2H, m), 8,32 (1H, d), 8,59 (1H, t), 11,46 (1H, d), 13,78 (1H, sa).
39	311,15	1,97	(DMSO, 400 MHz) 1,30 (6H, s), 1,37-1,41 (3H, m), 2,72 (2H, s), 4,82-4,86 (1H, m), 5,28 (1H, s), 7,34-7,38 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,60-7,66 (2H, m), 8,27 (1H, s), 8,54-8,58 (1H, m).
40	291,2	2,95	1H (DMSO) 1,29 (6H, d), 3,24 (2H, d), 4,28 (1H, d), 7,40 (1 H, d), 7,58 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,82 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,55-8,59 (1H, m).
41	281	2,9	(d6-DMSO, 400 MHz) 0,66 (3H, t), 1,44 (3H, s), 1,64 - 1,71 (1H, m), 1,83 -1,90 (1H, m), 3,07 -3,11 (1H, m), 3,29 -3,33 (1H, m), 7,42 (1H, d), 7,56 -7,65 (5H, m), 7,79 (2H, s), 8,32 (1H, s), 8,61 (1H, d), 13,84 (1H, sa)
42	309,2	3,38	1H (DMSO) 0,95 (3H, t), 1,30 (6H, s), 1,67 (2H, dt), 2,68 (2H, t), 3,24 (2H, d), 7,33 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,59 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,56 (1H, d).
43	339,22	2,2	(DMSO, 400 MHz) 0,82 (3H, d), 0,89 (3H, d), 1,31 (6H, s), 1,32-1,41 (1H, m), 1,89 (2H, s), 4,38-4,42 (1H, m), 5,21-5,23 (1H, m), 7,34-7,69 (4H, m), 8,25 (1H, s), 8,58 (1H, d), 13,82 (1H, s a).
44	295,2	3,2	1H (DMSO) 1,26 (3H, t), 1,29 (6H, d), 2,72 (2H, q), 3,30 (2H, d), 7,34-7,39 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,59 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,56 (1H, t).
45	309,23	3,32	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,84 (s a, 1H), 8,61 (d, 1 H), 8,31 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,64 -7,60 (m, 4H), 7,41 (d, 1 H), 3,32 -3,27 (m, 1H), 3,06 -3,02 (m, 1H), 1,81 (dd, 1 H), 1,59 -1,45 (m, 5H), 0,82 (d, 3H) y 0,51 (d, 3H) ppm
46	321,23	3,35	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,84 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,81 -7,78 (m, 2H), 7,64 -7,57 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 3,09 -3,04 (m, 1H), 2,50 (señal enmascarada, 1H), 2,33 -2,23 (m, 1 H), 1,68 -1,65 (m, 1H), 1,52 -1,43 (m, 7H) y 1,39 -1,14 (m, 3H) ppm
47	295,17	3,1	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,84 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,65 -7,56 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 3,25 (señal parcialmente enmascarada, 2H), 1,85 - 1,81 (m, 4H) y 0,70 (t, 6H) ppm

ES 2 389 992 T3

48	295,21	3,09	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,84 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65 -7,52 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 3,21 -3,09 (m, 2H), 2,10 -2,07 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,90 (d, 3H) y 0,60 (d, 3H) ppm
49	279,21	2,9	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,82 (s, 1H), 8,61 - 8,58 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,69 -7,60 (m, 5H), 7,42 -7,38 (m, 2H), 3,32 (d, 2H), 2,45 -2,34 (m, 4H), 2,19 -2,08 (m, 1H) y 1,88 - 1,80 (m, 1H) ppm
50	293,2	3,09	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,83 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,63 -7,55 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 3,15 -3,13 (m, 2H), 2,09 -1,98 (m, 4H) y 1,77 - 1,66 (m, 4H) ppm
51	295,22	3,17	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,84 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,79 -7,77 (m, 2H), 7,65 -7,56 (m, 4H), 7,41 (d, 1H), 3,33 -3,28 (m, 1H), 3,11 -3,08 (m, 1H), 1,80 (td, 1H), 1,61 (td, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,22 -1,14 (m, 1H), 0,93 -0,88 (m, 1H) y 0,83 - 0,80 (m, 3H) ppm
52	307,2	3,23	1 H (DMSO) 1,29 (6H, d), 3,23 (2H, d), 3,51 (2H, d), 5,09 (1H, d), 5,17 (1H, d), 6,00-6,09 (1H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,48 (1H, d), 7,62 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,53-8,58 (1H, m), 13,80 (1H, sa).
129	307,16	3,72	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,83 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,66 -7,61 (m, 4H), 7,41 (d, 1H), 3,43 -3,39 (m, 1H), 3,16 -3,10 (m, 1H), 1,86 (dd, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,47 (dd, 1H), 0,42 -0,34 (m, 2H), 0,30 -0,23 (m, 1H), 0,06 - 0,02 (m, 1H) y -0,13 (m, 1H) ppm
130	323	3,27	(d6-DMSO, 400 MHz) 0,57 (3H, t), 0,88 (3H, t), 1,34 (3H, s), 1,52 -1,66 (3H, m), 1,73 -1,80 (1H, m), 2,63 (2H, t), 2,97 -3,01 (1H, m), 3,19-3,24 (1H, m), 7,29(1H, s), 7,32 (1H, d), 7,51 - 7,55 (5H, m), 8,22 (1H, s), 8,51 (1H, d), 13,74 (1H, sa)
131	309	3,07	(d6-DMSO, 400 MHz) 0,66 (3H, t), 1,29 (3H, t), 1,42 (3H, s), 1,63 -1,69 (1H, m), 1,84 - 1,91 (1H, m), 2,76 (2H, q), 3,05 -3,10 (1H, m), 3,28 - 3,37 (1H, m), 7,39 -7,41 (1H, m), 7,60 (5H, ma), 8,31 (1H, s), 8,59 (1H, d), 13,82 (1H, sa)
132	295,22	2,17	(DMSO, 400 MHz) 0,57 (3H, t), 0,83 (6H, s), 2,19 (2H, q), 2,60 (2H, s), 6,58 (1H, d), 6,76 (1H, d), 6,96-7,00 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,77 (1H, s).
133	315,1	3,05	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,68 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,57 (dt, J = 21,1, 7,0 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 7,2, 13,9 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,34 (s, 2H), 7,42 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 8,25 (s, 1H) y 8,60 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm
134	293,15	2,84	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 8,58 -8,55 (m, 1H), 8,31 -8,27 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 5,62 - 5,55 (m, 1H), 5,05 -4,92 (m, 2H), 2,85 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,36 (m, 1H) y 1,31 (s, 3H) ppm
135	291,15	2,63	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 8,58 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 -7,69 (m, 1H), 7,55 -7,52 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 2,88 -2,84 (m, 1H), 2,79 2,73 (m, 3H), 2,58 (dd, 1H) y 1,42 (s, 3H) ppm
136	313,1	2,79	1H (DMSO) 1,32 (6H, s), 1,62-1,66 (1,5H, m), 1,68-1,72 (1,5H, m), 3,26 (2H, d), 5,77-5,82 (0,5H, m), 5,89-5,94 (0,5H, m), 7,40 (1H, d), 7,53 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,57-8,61 (1H, m).
137	337,2	3,5	1 H (DMSO) 0,63-0,70 (3H, m), 0,92 (6H, d), 1,29 (3H, s), 1,52-1,58 (1H, m), 1,78-1,94 (2H, m), 2,59 (2H, d), 3,33 (2H, d, oculto bajo el pico de agua), 7,24 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,56 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,55-5,58 (1H, m).
139	349	3,38	(400 MHz, DMSO) 0,69 (3h, t), 1,34 (3H, s), 1,54-1,67 (1 H, m), 1,82-1,95 (1H, m), 2,67-2,74 (1H, m), 2,85-2,93 (1H, m), 7,44-7,53 (1H, m), 7,72-7,77 (1H, m), 7,90-7,98 (1H, m), 8,03-8,09 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,59-8,70 (1H, m).
140	347	3,2	(400 MHz, DMSO) 1,76-1,89 (1H, m), 1,99-2,13 (1H, m), 2,21-2,35 (4H, m), 2,90 (2H, s), 7,44-7,49 (1H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,78-7,82 (1H, m), 7,90-7,94 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,60-8,64 (1H, m).
142	297	2,63	(400 MHz, DMSO) 1,29 (6H, s), 2,72 (2H, s), 3,87 (3H, s), 7,00-7,06 (1H, m), 7,15-7,20 (1H, m), 7,33-7,41 (2H, m), 8,26-8,30 (1H, m), 8,55-8,60 (1H, m).

ES 2 389 992 T3

143	321,2	3,22	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,68 (t, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,55 -1,61 (m, 1H), 1,78 - 1,86 (m, 1H), 1,94 (dd, J = 1,5, 7,1 Hz, 3H), 2,68 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,83 -5,90 (m, 1H), 6,56 -6,61 (m, 1H), 7,37 -7,39 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,62 (s, 1 H), 8,26 (d, 1H) y 8,57 (dd, J = 4,8, 8,7 Hz, 1H) ppm
144	295	2,92	(400 MHz, DMSO) 0,68 (3H, t), 1,29 (3H, s), 1,49-1,63 (1H, m), 1,74-1,87 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,63-2,69 (1H, m), 2,80-2,88 (1H, m), 7,25-7,38 (2H, m), 7,44-7,55 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,53-8,60 (1H, m), 13,70 (1H, sma).
145	293	2,87	(400 MHz, DMSO) 1,74-1,86 (1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,17-2,32 (4H, m), 2,43 (3H, s), 2,83 (2H, s), 7,02-7,10 (1H, m), 7,28-7,37 (2H, m), 7,43-7,49 (1H, m), 8,28 (H, s), 8,53-8,60 (1H, m), 13,80 (1H, sma).
146	311,17	2,52	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,80 (s a, 1H), 8,59 - 8,57 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 -7,49 (m, 2H), 7,40 -7,38 (m, 1H), 3,35 -3,20 (señal enmascarada, 2H), 3,13 - 3,07 (m, 5H), 2,82 (d, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 1 H), 1,89 - 1,82 (m, 1H) y 1,34 (s, 3H) ppm
147	335,2	3,43	1 H (DMSO) 0,95 (3H, t), 1,59-1,72 (6H, m), 1,73-1,85 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,64-2,71 (2H, m), 3,28-3,39 (2H, m, oculto por el pico de agua), 7,24 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,51 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,53-8,57 (1H, m) y 13,75 (1H, sa).
148	317,08	2,8	(DMSO) 1,44 (s, 3H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,54-2,41 (señal enmascarada, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 3,32 (señal enmascarada, 2H), 6,07-5,77 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,73-7,72 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,31-8,28 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 13,79 (sa, 1H).
149	343,17	3,2	(DMSO) 1,28 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 2,79 (d, 1H), 2,93 (d, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 3,17 (d, 1H), 6,87-6,81 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 13,77 (s a, 1H).
150	297,17	2,65	(DMSO) 1,32 (s, 3H), 2,85 (q, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,32 (señal enmascarada, 2H), 3,53 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,69-7,68 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 13,81 (s a, 1H).
153	265,2	2,54	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,80 -0,92 (m, 4H), 3,29 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 2,2, 4,7 Hz, 1 H) y 13,75 (sa, 1H) ppm.
154	321,24	3,34	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,29 (d, 3H), 1,52 (d, 3H), 1,59 (d, 3H), 2,28 -2,33 (m, 1H), 2,48 - 2,51 (señal enmascarada, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 3,35 (señal enmascarada, 2H), 4,93 -4,95 (m, 1H), 7,36 -7,38 (m, 1H), 7,49 -7,55 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,56 -8,58 (m, 1H) y 13,80 (s a, 1H) ppm
155	305,18	2,92	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,39 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,50 - 2,55 (señal enmascarada, 1H), 2,64 -2,68 (m, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,68 -7,70 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,59 (d, 1H) y 13,77 (s a, 1H) ppm
156	339,3	2,08	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,68 (t, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,77 -1,81 (m, 4H), 2,66 (d, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,83 (d, 1H), 3,46 (t, 2H), 4,52 (sa, 1H, OH), 7,29 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,57 (d, 1H) y 13,80 (sa, 1H, NH) ppm.
157	309,13	1,92	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,85 - 1,91 (m, 2H), 2,09 -2,15 (t, 2H), 2,74 (s, 2H), 3,25 -3,48 (señal enmascarada, 4H), 3,69 -3,74 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,50 -7,52 (m, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,58 (d, 1H) y 13,79 (s a, 1H) ppm
158	341	2,35	400 MHz, DMSO, 0,58-0,73 (3H, m), 0,92-1,02 (3H, m), 1,20-1,37 (3H, m), 1,52-2,08 (4H, m), 2,81-3,17 (2H, m), 5,52-5,73 (1H, m), 7,23-7,49 (3H, m), 7,60-7,77 (2H, m), 7,84-7,91 (1H, m), 8,21-8,27 (1H, m), 8,53-8,61 (1H, m).
159	327	2,24	400 MHz, DMSO, 0,61-0,72 (3H, m), 1,26-1,36 (3H, m), 1,53-1,88 5H, m), 2,90-3,30 (2H, m), 5,73-5,97 (1H, m), 7,22-7,52 (3H, m), 7,62-7,77 (2H, m), 7,84-7,90 (1H, m), 8,24-8,28 (1H, m), 8,53-8,61 (1H, m).
160	341,2	2,34	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,69 (t, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,57 (dd, J = 7,3, 13,8 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 7,4, 13,8 Hz, 1H), 1,99 -2,09 (m, 2H), 2,66 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,77 -2,85 (m, 3H), 4,44 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,38 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,28 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 8,52 - 8,58 (m, 1H) y 13,80 (sa, 1H) ppm

ES 2 389 992 T3

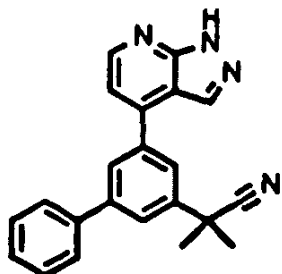
161	359,2	2,4	1H (DMSO) 0,63-0,71 (3H, m), 1,28 (3H, d), 1,53-1,60 (1H, m), 1,77-1,86 (1H, m), 2,19-2,28 (2H, m), 2,82-2,87 (2H, m), 3,30-3,40 (2H, m, oculto bajo el pico de agua), 5,98-6,30 (1 H, m), 7,35 (1H, s), 7,36-7,40 (1H, m), 7,55 (1H, d), 7,58 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,54-8,58 (1H, m).
162	331	2,23	(400 MHz. DMSO) 0,64-0,73 (3H, m), 1,33 (3H, s), 1,54-1,67 (1H, m), 1,79-1,93 (1H, m), 2,66-2,91 (2H, m), 6,99-7,33 (1H, t), 7,41-7,46 (1H, m), 7,63-7,69 (1H, m), 7,82-7,94 (2H, m), 8,28 (1H, s), 8,60-8,63 (1H, m).
163	363,3	3,09	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,68 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,57 -1,61 (m, 1H), 1,79 (s, 1H), 2,67 (d, J = 12,9 Hz, 1 H), 2,84 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 7,38 - 7,40 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,70 - 7,73 (m, 2H), 8,29 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 8,59 (dd, J = 4,8, 7,9 Hz, 1H) y 13,80 (sa, 1H) ppm
164	353,3	2,97	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,68 (t, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,55 - 1,59 (m, 1H), 1,81 - 1,89 (m, 3H), 2,65 (d, 1H), 2,72 - 2,76 (m, 2H), 2,83 (d, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,31 -3,37 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,27 (d, 1H) y 8,56 (dd, 1H) ppm
165	345	2,36	(400 MHz, DMSO) 0,64-0,73 (3H, m), 1,33 (3H, s), 1,54-1,66 (1H, m), 1,80-1,93 (1H, m), 1,93-2,15 (3H, m), 2,65-2,74 (1 H, m), 2,84-2,91 (1H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 7,77-7,80 (1H, m), 7,86-7,89 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,59-8,63 (1H, m).
166	341,3	3,23	1H (DMSO) 0,69 (3H, t), 1,23-1,31 (6H, m), 1,56 (1H, dt), 1,81 (1H, dt), 2,66 (1H, d), 2,83 (1H, d), 3,08 (2H, dq), 7,34 (1H, t), 7,39 (1H, d), 7,51-7,54 (2H, m), 8,24 (1H, d), 8,56-8,59 (1H, m).
167	359,2	3,1	1H (DMSO) 0,68 (3H, t), 1,29 (3H, s), 1,57 (1 H, dt), 1,81 (1 H, dt), 2,66 (1H, d), 2,84 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,62 (1H, t), 7,74 (1H, t), 7,81 (1H, t), 8,27 (1H, d) 8,60 (1H, d).
168	325,1	2,55	1H (DMSO) 0,69 (3H, t), 1,29 (3H, s), 1,56 (1H, dq), 1,81 (1H, dq), 2,65 (1H, d), 2,82 (1H, d), 2,81-2,87 (2H, m), 3,69 (2H, t), 4,70 (1H, sa, OH), 7,32 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,56 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,57 (1H, d), 13,80 (1H, sa, NH).
169	325,26	2,63	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 8,59 - 8,57 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 -7,52 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,39 -7,37 (m, 1H), 3,25 -3,21 (m, 3H), 3,16 - 3,14 (m, 4H), 2,84 (d, 1H), 2,68 (d, 1H), 1,88 -1,81 (m, 1H), 1,59 -1,52 (m, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 4H) y 1,22 -1,11 (m, 1H) ppm
170	350,22	2,57	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,84 (s a. 1H), 8,94 (m, 1H). 8,58 -8,55 (m, 1 H), 8,24 (s, 1H), 7,79 -7,78 (m, 1H), 7,68 -7,64 (m, 1H), 7,55 -7,47 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,06 -7,05 (m, 1H), 3,43 -3,15 (señales enmascaradas, 4H), 2,88 (d, 1H), 2,78 (d, 1 H) y 1,34 (s. 3H) ppm
171	344,06	2,42	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,27 (s, 3H), 2,78 (d, 1H), 2,89 - 3,07 (m, 3H), 3,35 (señal enmascarada, 2H), 7,12 - 7,25 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,45 - 7,57 (m, 2H), 7,66 -7,71 (m, 2H), 8,00 -8,12 (m, 2H), 8,29 -8,32 (m, 1H), 8,55 -8,58 (m, 1H) y 13,82 (s a, 1H) ppm
172	344,12	2,48	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,74 (s a, 1 H), 8,57 (d, 1H), 8,31 - 8,28 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,71 -7,69 (m, 2H), 7,57 -7,47 (m, 2H), 7,35 -7,34 (m, 1H), 6,87 - 6,85 (m, 2H), 3,07 (d. 1 H), 2,97 (t, 2H), 2,78 (d, 1H) y 1,28 (s, 3H) ppm
173	373,19	2,33	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,75 (s a, 1 H), 8,57 -8,55 (m, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,70 -7,64 (m, 2H), 7,58 -7,50 (m, 2H), 7,33 -7,32 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,05 -2,97 (m, 2H), 2,89 -2,76 (m, 2H) y 1,28 (s, 3H) ppm
174	373,19	2,34	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,26 (s, 3H), 2,73 - 3,02 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 6,68 - 6,72 (m, 2H), 6,74 -6,78 (m, 2H), 7,32 -7,34 (m, 1 H), 7,49 -7,57 (m, 2H), 7,63 - 7,69 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,55 - 8,57 (m, 1 H) y 13,83 (s a, 1H) ppm
175	344,06	2,62	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,32 (s, 3H), 2,81 (d, 1H), 2,89 (d, 1H), 3,16 -3,17 (m, 2H), 3,35 (señal enmascarada, 2H), 6,88 (d, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 7,34 (d, 1H), 7,47 -7,56 (m, 3H), 7,64 -7,68 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,41 -8,45 (m, 1H) y 8,57 (d, 1H) ppm
176	317	2,14	(400 MHz, DMSO) 2,75-2,89 (2H, m), 3,17-3,25 (2H, m), 7,23-7,39 (1H, m), 7,54-7,61 (1H, m), 7,66-7,74 (1H, m), 7,78-7,89 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,52-8,59 (1H, m).

ES 2 389 992 T3

177	307,04	3,04	(DMSO) 1,36-1,27 (m, 3H), 1,61-1,47 (m, 5H), 2,18-2,15 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 3,10 (d, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,29-8,26 (m, 1H), 8,59-8,56 (m, 1H).
178	305,02	2,87	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,69 (t, 3H), 1,79 -1,85 (m, 2H), 2,68 -2,83 (m, 3H), 2,93 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,70 - 7,72 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,59 (d, 1H) y 13,81 (s a, 1H) ppm
179	351,1	2,59	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,90 - 1,07 (m, 2H), 1,13 -1,21 (m, 1H), 1,38 -1,54 (m, 6H), 1,74 -1,82 (m, 1H), 2,63 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 3,01 -3,08 (m, 1H), 3,11 - 3,21 (m, 2H), 3,31 - 3,36 (señal enmascarada, 2H), 3,56 - 3,59 (m, 1H), 3,68 -3,71 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,27 (s, 1H) y 8,58 (d, 1 H) ppm
180	441	3	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,80 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 2,40 -2,23 (m, 2H), 1,93 -1,78 (m, 1H), 1,73 -1,52 (m, 6H), 1,39 -1,03 (m, 9H), 0,95 - 0,76 (m, 2H) y 0,68 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm
181	343,08	2,92	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,64 -1,72 (m, 2H), 1,84 (t, 2H), 2,00 -2,08 (m, 2H), 2,30 - 2,34 (m, 2H), 2,66 (s, 2H), 7,38 - 7,41 (m, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,57 -8,59 (m, 1H) y 13,78 (s a, 1H) ppm
182	323,05	2,05	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,10 -1,18 (m, 2H), 1,43 -1,55 (m, 2H), 1,71 (s a, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,54 (s, 2H), 3,05 (d, 1H), 3,47 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,58 - 8,60 (m, 1H) y 13,79 (s a, 1H) ppm
183	323,05	2,34	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 8,58 -8,56 (m, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,69 - 7,67 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,37 - 7,35 (m, 1 H), 4,43 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,32 - 3,20 (señal enmascarada, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,07 - 2,01 (m, 2H), 1,82 -1,80 (m, 2H) y 1,51 (m, 4H) ppm
184	323,05	2,8	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,82 (s a, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,79 (s, 1 H), 7,70 (m, 1H), 7,56 -7,52 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 2,69 -2,67 (d, 1H), 2,36 -2,33 (m, 1H), 2,20 -2,09 (m, 2H), 2,05 -1,98 (m, 1 H) y 1,87 - 1,76 (m, 1 H) ppm
185	305,1	2,8	1 H (DMSO) 1,38 (3H, s), 1,71 (3H, s), 2,55-2,68 (2H, m), 2,77 (1 H, d), 2,84 (1H, d), 7,37 (1 H, s), 7,53 (2H, sa), 7,68 (1 H, s), 7,83 (1H, s), 8,32 (1H, d), 8,57 (1H, s).
186	305	2,8	1H (DMSO) 1,38 (3H, s), 1,71 (3H, s), 2,53-2,68 (2H, m), 2,77 (1H, d), 2,85 (1H, d), 7,38 (1 H, t), 7,53-7,56 (2H, m), 7,68 (1 H, d), 7,83 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,58 (1H, d), 13,82 (1H, sa, NH).
187	335	2,54	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 8,56 (m, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1 H), 7,39 -7,30 (m, 2H), 7,13 -7,04 (m, 1 H), 3,14 -2,80 (m, 2H), 2,69 -2,65 (m, 2H), 2,41 - 1,56 (m, 10H) y 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm
188	297,05	2,87	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,49 (s a, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,99 -2,06 (m, 1H), 2,20 -2,31 (m, 4H), 2,87 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,30 (s, 1H) y 8,59 (d, 1H) ppm
189	307,1	3,04	1 H (DMSO) 1,55-1,85 (6H, m), 1,97-2,06 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,16 (2H, d), 7,24 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,49 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,55 (1H, d), 13,75 (1H, sa, NH).
190	294,07	2,35	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,79 - 1,86 (m, 1H), 2,04 -2,15 (m, 1H), 2,28 -2,40 (m, 4H), 3,24 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,69 (s a, 3H), 8,33 (s, 1H), 8,57 (d, 1H) y 13,84 (s a, 1H) ppm
232	267,06	2,59	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,79 (t, 3H), 1,52 -1,63 (m, 1H), 1,76 -1,86 (m, 1H), 2,51 -2,62 (m, 1H), 2,76 -2,85 (m, 2H), 7,35 -7,38 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,69 - 7,71 (m, 1H), 8,29 (s, 1H) y 8,58 (d, 1H) ppm
234	319,09	2,26	(DMSO, 400 MHz) 1,30 (3H, s), 1,72 (3H, s), 2,40-2,70 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,75 (1H, d), 2,85 (1H, d), 7,35-7,36 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,62 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,57 (1H, d), 13,80 (1H, s a).
235	315,1	2,82	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 2,82 - 2,84 (m, 2H), 2,87 -3,06 (m, 4H), 7,37 -7,41 (m, 2H), 7,55 - 7,60 (m, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,76 (m, 1H), 8,31 - 8,34 (m, 1H), 8,57 -8,60 (m, 1H) y 13,81 (sa, 1H, NH) ppm

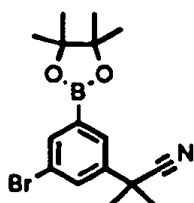
236	294,07	2,35	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) δ 1,79 - 1,86 (m, 1H), 2,04 - 2,15 (m, 1H), 2,28 - 2,40 (m, 4H), 3,24 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,69 (s a, 3H), 8,33 (s, 1H), 8,57 (d, 1H) y 13,84 (s a, 1H) ppm
-----	--------	------	--

Ejemplo 4: 2-(5-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)bifenil-3-il)-2-metilpropanonitrilo (Compuesto 53)



5

Etapa 1: 2-(3-Bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo

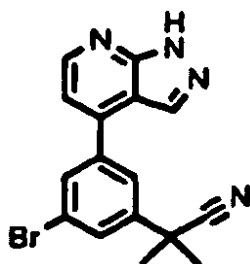


- 10 Se enfrió una disolución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1,71 ml, 1,65 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) hasta -20°C. Se añadió en una porción 2-(3,5-dibromofenil)-2-metilpropanonitrilo (500 mg, 1,65 mmol, preparación tal como se describe en el ejemplo 2 etapa 1) y se agitó la reacción durante 1,5 horas a de -15 a -5°C. Se añadió 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (260,7 mg, 269,9 µl, 1,65 mmol) y se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente
- 15 durante 18 horas. Se repartió la mezcla entre una disolución diluida de cloruro de amonio y acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a presión reducida produciendo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (551 mg, rendimiento del 95%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,36 (12H, s), 1,77 (6H, s), 7,72 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,90 (1H, s); EM (ES⁺) 351.

20

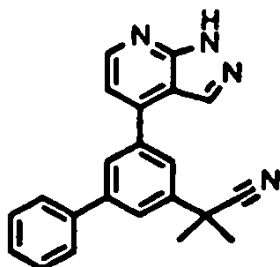
Etapa 2: 2-(3-Bromo-5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo



- 25 Se calentó una suspensión de 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (116 mg, 0,47 mmol), 2-(3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo (137 mg, 0,39 mmol), disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,79 ml, 1,58 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5% en mol, 23 mg, 0,02 mmol), en etilenglicol dimetil éter (4 ml) con irradiación por microondas a 150°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite y se evaporó hasta sequedad. Se repartió el residuo
- 30 entre acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (102,5 mg, rendimiento del 77%).

35 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,84 (6H, s), 7,35 (1H, d), 7,79 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,72 (1H, d); EM (ES⁺) 341.

Etapa 3: 2-(5-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)bifenil-3-il)-2-metilpropanonitrilo



- 5 Se colocaron una mezcla de 2-(3-bromo-5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo (50 mg, 0,147 mmol) y ácido fenilborónico (26,76 mg, 0,220 mmol) en un vial de microondas. Entonces se añadió etilenglicol dimetil éter (1,5 ml) seguido por carbonato de sodio (269,0 mg, 243,9 μ l de 2 M, 0,488 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (14,2 mg, 0,012 mmol). Se calentó la mezcla de reacción con irradiación por microondas a 150°C durante 60 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa en fase inversa [columna Waters Sunfire C18, 10 μ M, 100 Å, gradiente del 10% - 95% B (disolvente A: TFA al 0,05% en agua; disolvente B: CH₃CN) a lo largo de 16 minutos a 25 ml/min.]. Se recogieron las fracciones, se hicieron pasar a través de un cartucho de bicarbonato de sodio y se liofilizaron dando el compuesto del título como un sólido blanco (17 mg, rendimiento del 34%).

- 15 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,81 (6H, s), 7,30 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,45 (2H, t), 7,59 (2H, d), 7,74-7,79 (2H, m), 7,86 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,63 (1H, d); EM (ES⁺) 339, (ES⁻) 337.

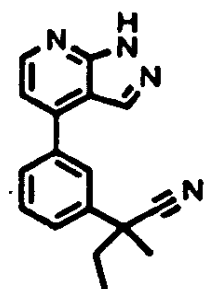
- 20 La tabla 5 a continuación representa datos para determinados compuestos a modo de ejemplo preparados en general mediante una ruta similar a la expuesta en el ejemplo 4.

Tabla 5

n.º	M+1 (obs)	TR (min.)	¹ H-RMN
53	339,2	3,8	1H (CDCl ₃) 1,81 (6H, s), 7,30 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,45 (2H, t), 7,59 (2H, d), 7,74-7,79 (2H, m), 7,86 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,63 (1H, d).
54	303,1	3,73	1H (CDCl ₃) 1,84 (6H, s), 1,97 (3H, d), 6,37-6,49 (1H, m), 6,51-6,58 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,68 (2H, d), 8,27 (1H, s), 8,68 (1H, d), 11,69 (1H, sa).
55	289,1	3,63	1H (CDCl ₃) 1,86 (6H, s), 5,46 (1H, d), 5,93 (1H, d), 6,86 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,77 (2H, d), 8,28 (1H, s), 8,71 (1H, d).
56	343,2	3,98	1H (CDCl ₃) 1,65-1,76 (4H, m), 1,85 (6H, s), 2,25-2,33 (2H, m), 2,47-2,55 (2H, m), 6,28 (1H, s), 7,33 (1H, d), 7,65 (1H, s), 7,72 (2H, d), 8,28 (1H, s), 8,70 (1H, d), 12,15 (1H, sa).
57	305,2	3,79	1 H (DMSO) 0,96 (3H, t), 1,68 (2H, q), 1,78 (6H, s), 2,73 (2H, t), 7,38 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,58 (1H, d).
58	345,2	4,03	1 H (DMSO) 1,24-1,60 (5H, m), 1,68-1,93 (5H, m), 1,78 (6H, s), 2,64-2,73 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,53 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,58 (1H, d).
59	328,1	3,54	1H (DMSO) 1,83 (6H, s), 6,18 (1 H, d), 6,74 (1 H, s), 6,96 (1 H, s), 7,47 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,63 (1H, d), 11,56 (1H, s), 13,70 (1H, sa).
60	279	2,9	(400 MHz, DMSO) 1,85-1,91 (3H, m), 2,36 (3H, s), 3,82 (2H, s), 6,36-6,62 (2H, m), 7,29-7,43 (1H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,65-7,74 (2H, m), 8,35 (1H, s), 8,53-8,62 (1H, m), 13,85 (1H, sa).
61	287,1	3,5	1H (DMSO) 1,80 (6H, s), 4,44 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,62 (1H, d), 13,90 (1H, s).
62	291,2	3,68	1H (DMSO) 1,28 (3H, t), 1,78 (6H, s), 2,78 (2H, t), 7,40 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,60 (1H, d).
63	279	2,87	(400 MHz, DMSO) 2,37 (3H, s), 3,51-3,60 (2H, m), 3,80 (2H, s), 5,09-5,29 (2H, m), 6,03-6,18 (1H, m), 7,22-7,45 (2H, m), 7,54-7,77 (2H, m), 8,33-8,40 (1H, m), 8,60-8,68 (1H, m), 13,88 (1H, sa).

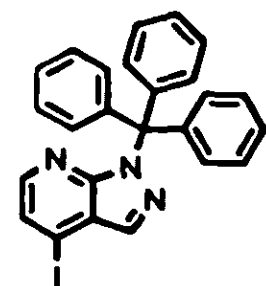
238	342	3,13	(400 MHz, DMSO) 13,89 (1H, sa), 8,67-8,56 (1H, m), 8,35 (1H, s), 7,95-7,72 (3H, m), 7,45-7,38 (1H, m), 3,42-3,27 (1H, m), 3,00-2,94 (2H, m), 1,42-1,35 (3H, m).
239	437	4,12	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,72 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,40 - 2,20 (m, 2H), 2,00 - 1,61 (m, 5H), 1,58 -1,31 (m, 8H), 1,10 - 0,95 (m, 2H) y 0,70 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm

Ejemplo 5: 2-(3-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)-2-metilbutanonitrilo (Compuesto 64)



5

Etapa 1: 4-Yodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

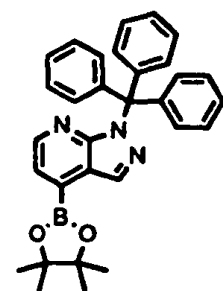


- 10 Se disolvió 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (15 g, 61,22 mmol) en dimetilformamida (300 ml) y se enfrió la disolución en un baño de hielo hasta 5°C. Se añadió en porciones hidruro de sodio (60%, 2,938 g, 73,46 mmol) y se dejó que se agitara a esta temperatura durante 2 horas. Tras este tiempo se añadió gota a gota una disolución de cloruro de tritilo (18,77 g, 67,34 mmol) en dimetilformamida (150 ml) a lo largo de 30 minutos. Tras 2 horas adicionales de agitación, se eliminó el disolvente mediante evaporación, y se repartió el residuo entre acetato de etilo y bicarbonato saturado (2 x 100 ml). Se lavó adicionalmente la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando un aceite marrón. Se purificó este residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (fracción menos polar: 2-regioisómero, 13,71 g, rendimiento del 46%; fracción más polar: 3-regioisómero, sólido amarillo pálido, 8,06 g, rendimiento del 27%).

15

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,16-7,31 (15H, m), 7,59 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,10 (1H, s); EM (ES⁺) 488.

Etapa 2: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



25

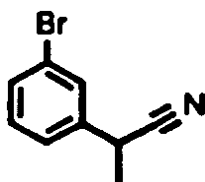
- 30 Se disolvió una mezcla de 4-yodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (9,61 g, 19,72 mmol), acetato de potasio (5,806 g, 59,16 mmol) y bis(pinacol)diboro (6,008 g, 23,66 mmol) en dioxano (100 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 20 minutos, entonces se añadió en una porción el complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (805,2 mg, 0,99 mmol) y se selló la mezcla de reacción y se

calentó hasta 120°C detrás de un blindaje contra explosiones durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida produciendo el compuesto del título como un sólido beis (7,08 g, rendimiento del 74%).

5

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,35 (12H, s), 7,19-7,32 (16H, m), 8,25-8,29 (2H, m); EM (ES^+) 488.

Etapa 3: 2-(3-Bromofenil)propanonitrilo



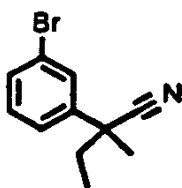
10

A una disolución de 3-bromofenilacetronitrilo (12 g, 61,2 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) enfriada hasta 0°C, se le añadió en porciones hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (2,25 g, 56,3 mmol) a lo largo de 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 40 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (5,71 ml, 91,8 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora adicional. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna ISCO Companion, 330 g, EtOAc/petról. al 0-20%) produciendo el compuesto del título como un aceite incoloro (7,06 g, rendimiento del 55%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,55 (3H, d), 4,35 (1H, q), 7,37-7,46 (2H, m), 7,56 (1H, d), 7,63 (1H, t).

15

20

Etapa 4: 2-(3-Bromofenil)-2-metilbutanonitrilo



25

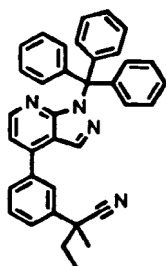
A una disolución de 2-(3-bromofenil)propanonitrilo (600 mg, 3,06 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) enfriada hasta 0°C, se le añadió en una porción hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (184 mg, 4,59 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 40 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de etilo (0,49 ml, 6,12 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas adicionales. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna ISCO Companion, 40 g, EtOAc/petról. al 0-10%) produciendo el compuesto del título como un aceite pegajoso incoloro (0,526 g, rendimiento del 72%).

30

35

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0,84 (3H, t), 1,67 (3H, s), 1,98 (2H, q), 7,41 (1H, t), 7,51 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,65 (1H, t).

Etapa 5: 2-Metil-2-(3-(1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)butanonitrilo



40

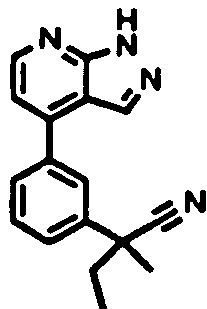
Se desgasificó una suspensión de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (307 mg, 0,630 mmol), 2-(3-bromofenil)-2-metilbutanonitrilo (150 mg, 0,630 mmol) y disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,945 ml, 1,89 mmol) en dioxano (4 ml) mediante ciclos de vacío/nitrógeno (x5). Se añadió bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (16,10 mg, 0,032 mmol) y se desgasificó la mezcla resultante mediante ciclos de vacío/nitrógeno (x5) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo

45

y una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida produciendo el compuesto del título como un sólido blanco pegajoso (0,240 mg, pureza del 80%, rendimiento del 59%). EM (ES⁺) 519.

5

Etapa 6: 2-(3-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)-2-metilbutanonitrilo



- 10 Se disolvió 2-,metil-2-(3-(1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)butanonitrilo (240 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilsilano (2,5 ml) seguido de ácido trifluoroacético (2,5 ml). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 2 horas y entonces se concentró a presión reducida. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (92 mg, rendimiento del 70%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0,92 (3H, t), 1,77 (3H, s), 2,02 - 2,13 (2H, m), 7,42 (1H, d), 7,66 - 7,68 (2H, m), 7,85 - 7,88 (1H, m), 7,92 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,61 (1H, d), 13,87 (1H, s); EM (ES⁺) 277, (ES⁻) 275.

- 20 La tabla 6 a continuación representa datos para determinados compuestos a modo de ejemplo preparados en general mediante una ruta similar a la expuesta en el ejemplo 5.

Tabla 6

n.º	M+1 (obs)	TR (min.)	¹ H-RMN
64	277	3,52	(d ₆ -DMSO, 400 MHz) 0,92 (3H, t), 1,77 (3H, s), 2,02 -2,13 (2H, m), 7,42 (1H, d), 7,66 - 7,68 (2H, m), 7,85 - 7,88 (1H, m), 7,92 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,61 (1H, d) 13,87 (1H, s)
65	303,2	3,77	1H (DMSO) 1,81 (6H, s), 2,23 (3H, s), 5,26 (1H, s), 5,62 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,84-7,89 (2H, m), 8,27 (1H, s), 8,59 (1H, d).
66	263,23	3,43	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,85 (s, 1 H), 8,61 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,87 -7,86 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,38 (t, 1H), 2,01 -1,94 (m, 2H) y 1,03 (t, 3H) ppm
67	303,3	3,73	1H (DMSO) 1,78 (6H, s), 3,56 (2H, d), 5,13 (1H, dd), 5,18 (1H, dd), 6,01-6,10 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,53 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,61 (1H, d), 13,85 (1H, s).
68	291,2	3,68	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,73 (s a, 1 H), 8,60 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,61 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 2,11 (m, 4H) y 0,86 (t, 6H) ppm
69	291,2	3,73	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,86 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 -7,85 (m, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 2,08 -1,94 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,47 - 1,38 (m, 1H), 1,25- 1,17 (m. 1H) y 0,89 (t, 3H) ppm
70	291,2	3,7	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,87 (s a, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,67 - 7,66 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,10 (d, 3H) y 0,82 (d, 3H) ppm
71	305,26	3,82	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,78 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 -7,65 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 2,08 (dd, 1H), 1,92 (dd, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,63 -1,57 (m, 1H), 0,96 (d, 3 H) y 0,76 (d, 3H) ppm

ES 2 389 992 T3

72	317,25	3,87	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,85 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, H), 7,69 -7,64 (m, 2H), 7,41 (d, 1 H), 2,60 -2,50 (m, 1 H), 1,98 -1,94 (m, 1 H), 1,77 (s, 3H), 1,74 - 1,69 (m, 1 H), 1,60 - 1,48 (m, 4H), 1,45 - 1,36 (m, 1H) y 1,26 - 1,22 (m, 1 H) ppm
73	275,17	3,5	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,85 (s a, 1H), 8,61 (d, 1 H), 8,31 (s, 1H), 7,88 - 7,86 (m, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 4H), 2,36 - 2,29 (m, 1 H) y 2,08 - 2,04 (m, 1H) ppm
74	289,19	3,62	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,85 (sa, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 -7,85 (m, 1H), 7,69 -7,66 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 2,50 (señal enmascarada, 2H), 2,23 - 2,18 (m, 2H) y 1,95 -1,93 (m, 4H) ppm
75	306	2,72	(400 MHz, DMSO) 1,78 (6H, s), 2,33 (3H, s), 3,80 (2H, s), 7,38-7,45 (1H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 7,75-7,83 (2H, m), 8,32-8,35 (1H, m), 8,58-8,64 (1H, m), 13,84 (1H, sa).
76	290	2,7	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,83 (s, 1 H), 8,61 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 3,87 (s, 2H) y 1,77 (s, 6H) ppm
77	254,11	3,18	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,80 (s a, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,31 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (t, 1 H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,60 (t. 1 H), 1,73 -1,66 (m, 2H) y 0,88 (t. 3H) ppm
78	321,2	3,29	1H (DMSO) 1,78 (6H, s), 1,81 (2H, dt), 2,79 (2H, t), 3,47 (2H, t), 4,55 (1H, sa), 7,39 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,59 (1H, d), 13,70 (1H, sa).
79	321,2	3,32	1H (DMSO) 0,85 (3H, t), 1,55-1,66 (2H, m), 1,67 (6H, s), 4,58 (1H, t), 5,31 (1H, sa), 7,33 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,53 (1H, d), 13,75 (1H, sa).
80	303,2	3,72	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,86 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,71 -7,64 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 2,06 (dd, 1H), 1,88 -1,82 (m, 4H), 0,73 - 0,63 (m, 1H), 0,51 -0,44 (m, 1H), 0,41 -0,35 (m, 1H), 0,27 -0,22 (m, 1H) y 0,08 - 0,04 (m, 1 H) ppm
83	341,05	3,15	(400 MHz, DMSO) 1,83 (6H, s), 7,46 (1H, d), 8,17 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,61 (1H, d).
84	289,12	3,14	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,85 (s a, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,91 -7,81 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 5,91 (d, 1H), 5,57 (d, 1H) y 1,86 (s, 6H) ppm
85	289	4,24	(400 MHz, DMSO) 1,98-2,11 (1H, m), 2,25-2,38(1H, m), 2,48 (3H, s), 2,69-2,83 (4H, m), 7,35-7,47 (2H, m), 7,62-7,69 (2H, m), 8,31 (1H, s), 8,54-8,61 (1H, m), 13,82 (1 H, sa).
86	277	4,2	(400 MHz, DMSO) 1,03 (3H, t), 1,89-2,03 (2H, m), 2,47 (3H, s), 4,28-4,36 (1H, m), 7,33-7,42 (2H, m), 7,63-7,69 (2H, m), 8,34 (1H, s), 8,55-8,63 1H, m), 13,78 (1H, sa).
87	311,1	3,62	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,85 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 7,53 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,70 (d, J = 4,7 Hz, 1H) y 14,00 (s a, 1H) ppm
89	291	3,55	(400 MHz, DMSO) 0,88-0,95 (3H, m), 1,75 (3H, s), 1,97-2,15 (2H, m), 2,48 (3H, s), 7,35-7,49 (2H, m), 7,63-7,74 (2H, m), 8,25-8,32 (1H, m), 8,57-8,63 (1H, m), 13,85 (1H, sa).
90	289,19	3,43	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,78 (s, 3H), 2,76 -2,89 (m, 2H), 5,17 -5,23 (m, 2H), 5,68 -5,75 (m, 1H), 7,41 (d, 1H). 7,67 -7,68 (m, 2H), 7,85 -7,87 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1 H), 8,61 (d, 1 H) y 13,84 (s a, 1 H) ppm
92	343	3,63	(400 MHz, DMSO) 1,98-2,12 (1H, m), 2,27-2,42 (1H, m), 2,77-2,90 (4H, m), 7,50-7,57 (1H, m), 7,93-8,00 (1H, m), 8,10-8,26 (2H, m), 8,34 (1H, s), 8,61-8,70 (1H, m), 13,95(1H, sa).
93	345	3,68	(400 MHz, DMSO) 0,88-0,96 (3H, m), 1,83 (3H, s), 2,03-2,25 (2H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,93-8,00 (1H, m), 8,13-8,29 (3H, m), 8,62-8,68 (1H, m), 13,96 (1H, sa).
95	293,09	3,17	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,80 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,30 (s, 1 H), 7,95 (s, 1H), 7,87 - 7,86 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,34 (señal enmascarada, 3H) y 1,76 (s, 3H) ppm

ES 2 389 992 T3

96	307,11	3,22	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,78 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 -7,86 (m, 1H), 7,70 -7,65 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 3,41 -3,38 (señal enmascarada, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,32 (t, 2H) y 1,81 (s, 3H) ppm
98	261,1	3,17	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,67 -1,71 (m, 2H), 1,81 -1,84 (m, 2H), 7,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 -7,54 (m, 1H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm y 13,70 (sa, 1H) ppm.
99	313,06	3,25	1,87 (3 H, s), 2,92-2,67 (2 H, m), 6,08 (1 H, tt), 7,43 (1H, d), 7,69 (1H, t), 7,75 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,02 (1 H, s), 8,31 (1H, s), 8,62 (1 H, d), 13,85 (1H, s).
100	339,18	3,6	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,66 (a, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 -7,84 (m, 2H), 7,67 -7,65 (m, 2H), 7,35 (d, 1 H), 7,28 -7,25 (m, 3H), 7,12 -7,10 (m, 2H), 3,32 (señal enmascarada, 2H) y 1,82 (s, 3H) ppm
104	301,16	3,4	(DMSO) 1,77 (t, 3H), 1,83 (s, 3H), 3,02-3,01 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,98 (s, 1 H), 8,32 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 13,85 (s, 1H).
105	323	3,55	(400 MHz, DMSO) 0,87-0,97 (3H, m), 1,63-1,82 (6H, m), 2,01-2,18 (2H, m), 5,82-6,04 (1 H, m), 7,42-7,48 (1H, m), 7,64-7,71 (1H, m), 7,81-7,94 (2H, m), 8,59-8,68 (1H, m), 13,89 (1H, sa).
106	337	3,7	(400 MHz, DMSO) 0,87-1,01 (6H, m), 1,74-1,81 (3H, m), 1,87-2,18 (4H, m), 5,58-5,81 (1H, m), 7,41-7,48 (1H, m), 7,60-7,68 (1H, m), 7,78-7,92 (2H, m), 8,23-8,32 (1H, m), 8,59-8,66 (1H, m), 13,89 (1H, sa).
107	337,2	3,3	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,99 - 2,12 (m, 4H), 2,83 -2,87 (m, 2H), 4,45 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,29 (s, 1H). 8,60 (d, J = 4,7 Hz. 1H) y 13,80 (sa, 1H) ppm
108	355	3,34	1 H (DMSO) 0,91 (3H, t), 1,76 (3H, s), 2,00-2,12 (2H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,89 (2H, dd), 6,03 (0,25H, t), 6,17 (0,5H, t), 6,31 (0,25H, t), 7,41 (1H, d), 7,53 (1H, s), 7,74-7,76 (2H, m), 8,30 (1 H, s), 8,60 (1 H, d), 13,80 (1H, sa, NH).
109	349,2	3,22	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,89 (dd, J = 6,4, 9,1 Hz, 2H), 2,06 (dd, J = 7,4, 9,2 Hz, 2H), 2,77 -2,81 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,37 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 7,38 (d, J =4,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,73 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,7 Hz, 1H) y 13,80 (sa, NH, 1H) ppm
110	327	3,22	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,93 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,48 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,30 - 7,06 (t, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,81 (s, 3H) y 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm
111	341	3,33	(400 MHz, (DMSO) 0,90-0,97 (3H, m), 1,80 (3H, s), 2,00-2,20 (5H, m), 7,43-7,54 (1H, m), 7,76-7,82 (1H, m), 7,94-8,09 (2H, m), 8,24-8,30 (1H, m), 8,60-8,69 (1 H, m), 13,93 (1H, sa).
113	359,2	3,59	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,78 (t, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,93 (dd, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,75 (dd, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,75 -7,76 (m. 2H), 8,16 (s, 1H), 8,49 (d, 1H) y 13,76 (sa, 1 H) ppm
114	305,2	2,82	1H (DMSO) 1,65-1,69 (2H, m), 1,78-1,82 (2H, m), 2,87 (2H, t), 3,70 (2H, t), 4,74 (1 H, s, OH), 7,37-7,40 (2H, m), 7,53 (1 H, s), 7,67 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,58 (1H, d), 13,80 (1 H, sa, NH).
115	340,1	3,1	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,86 (s, 3H), 3,48 -3,56 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,60 - 7,72 (m, 3H), 7,81 - 7,83 (m, 1H), 7,90 - 7,92 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,49 -8,51 (m, 1 H), 8,61 (d, 1 H) y 13,84 (s a, 1 H) ppm
116	340,08	3,07	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,85 (s, 3H), 3,35 -3,39 (señal enmascarada, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (dt, 1H), 7,65 -7,69 (m, 2H), 7,85 -7,88 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,27 (d, 1 H), 8,45 (dd, 1 H), 8,61 (0, 1 H) y 13,87 (s a, 1 H) ppm
117	423	4,19	(400 MHz, DMSO) 0,87-0,96 (3H, m), 1,00-1,12 (2H, m), 1,37-1,60 (5H, m), 1,67-1,85 (5H, m), 2,04-2,20 (2H, m), 2,27-2,43 (2H, m), 7,46-7,51 (1H, m), 7,72-7,78 (1H, m), 7,90-7,93 (1H, m), 8,02-8,06 (1H, m), 8,20-8,26 (1H, m), 8,61-8,67 (1 H, m), 13,92 (1 H, sa).

ES 2 389 992 T3

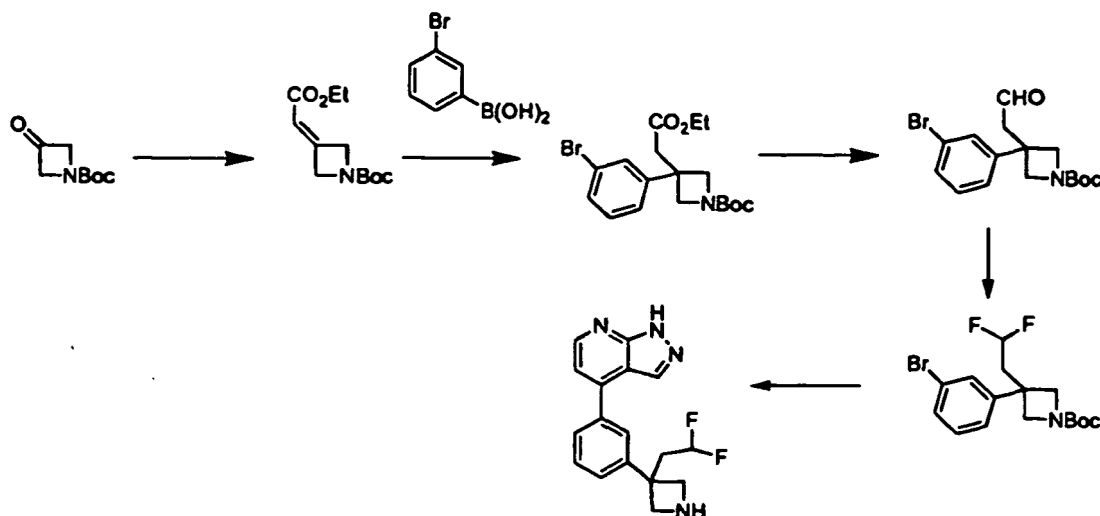
118	437	4,33	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,77 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,44 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,70 - 1,52 (m, 5H), 1,36 - 1,04 (m, 6H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H) y 0,86 - 0,81 (m, 2H) ppm
119	423	4,15	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,92 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (d, 1 H), 2,38 - 2,02 (m, 4H), 1,81 (s, 3H), 1,75 - 1,46 (m, 6H), 1,26 - 0,96 (m, 5H) y 0,91 (t, 3H) ppm
120	305	2,99	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,93 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 2,24 - 2,04 (m, 2H), 1,83 (s, 3H) y 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm
121	307	2,65	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,84 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 5,42 (t, 1H), 4,67 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,15 - 1,99 (m, 2H), 1,77 (s, 3H) y 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm
122	340	2,95	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,26 (s, 2H), 7,46 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,62 (d, J = 4,7 Hz, 1 H) y 13,88 (sa, 1 H, NH) ppm
123	354	3,05	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,74 - 1,77 (m, 2H), 1,85 - 1,88 (m, 2H), 2,08 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,23 - 3,27 (m, 2H), 7,46 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,63 (d, J = 4,7 Hz, 1 H) y 13,83 (sa, 1H, NH) ppm
124	328	3,18	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,89 (s, 1H), 8,67 - 8,61 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 - 7,79 (m, 3H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 6,80 - 6,71 (m, 1H), 2,19 - 2,01 (m, 2H), 1,79 (s, 3H) y 0,93 (t, 3H) ppm
125	331	3,48	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,78 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,12 (s, 2H), 2,71 - 2,67 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,31 - 2,13 (m, 3H), 1,90 - 1,61 (m, 3H) y 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm
126	316	2,96	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,88 (s, 1H), 8,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,15 - 2,00 (m, 2H), 1,78 (s, 3H) y 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm
127	320	2,16	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 8,55 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 1 H), 7,64 (s, 1H), 7,34 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1 H), 3,23 - 3,17 (m, 2H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,75 (s, 3H) y 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm
128	304,1	2,47	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,68 - 1,71 (m, 2H), 1,82 - 1,85 (m, 2H), 2,99 - 3,03 (m, 2H), 3,17 - 3,21 (m, 2H), 7,42 - 7,43 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,82 (sa, 3H, NH3), 8,35 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,7 Hz, 1 H) y 13,85 (s, 1H, NH) ppm
217	317	3,32	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,80 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,41 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 6,56 (m, 3H), 3,04 (s, 2H), 1,90 (d, J = 5,8 Hz, 2H) y 1,49 (s, 6H) ppm
218	319	3,38	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,79 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 3,02 (s, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,48 (s, 6H) y 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm
220	291	2,82	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 2,53 - 2,57 (m, 2H), 3,13 - 3,18 (m, 2H), 4,46 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,65 (sa, 1H, OH), 7,41 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 2H), 7,86 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,9 Hz, 1 H) y 13,84 (sa, 1H, NH) ppm
221	305	3,29	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,97 - 2,08 (m, 1 H), 2,22 - 2,27 (m, 1H), 2,66 - 2,76 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,6 Hz, 1H) y 13,64 (sa, 1H, NH) ppm
222	309,1	2,7	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,75 - 1,84 (m, 1 H), 1,96 - 2,01 (m, 1H), 2,17 - 2,24 (m, 4H), 3,31 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 7,14 - 7,25 (m, 4H), 7,95 - 8,00 (m, 1 H), 8,52 (dd, J = 3,3, 4,7 Hz, 1H) y 13,59 (sa, 1 H, NH) ppm
223	251	1,92	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,18 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 1 H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,39 - 7,33 (m, 2H) y 1,03 (dd, J = 2,6, 4,2 Hz, 4H) ppm

ES 2 389 992 T3

224	279	2,73	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 2,01 - 2,13 (m, 1H), 2,13 -2,26 (m, 1H), 3,51 -3,56 (m, 2H), 4,45 (dd, J = 6,6, 8,7 Hz, 1H), 4,85 (sa, 1H, OH), 7,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,86 -7,89 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,8 Hz, 1H) y 13,84 (sa, 1H, NH) ppm
225	278,1	2,35	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,94 -2,17 (m, 2H), 2,68 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,08 -3,17 (m, 1H), 4,39 -4,43 (m, 0,5H), 4,52 (dd, J = 6,7, 8,5 Hz, 0,5H), 6,86 (s, 0,4H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 0,6H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,86 -7,90 (m, 2H), 8,35 (d, J = 5,0 Hz, 1 H) y 8,60 (t, J = 4,8 Hz, 1H) ppm
226	311,1	3,23	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 3,53 -3,65 (m, 4H), 7,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,72 (m, 2H), 7,92 -7,94 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,63 (d, J = 4,9 Hz, 1 H) y 13,87 (sa, 1H, NH) ppm
227	299,09	2,21	1H (DMSO, 400 MHz) 0,76 (3H, t), 1,43 (2H, s a), 1,95-2,12 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,98-3,08 (2H, m). 7,32 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,61 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,58 (1H, d), 13,81 (1H, s a).
228	323,06	2,66	(DMSO, 400 MHz) 0,81 (3H, t), 2,06 (2H, q), 2,47 (3H, s), 3,63 (1H, d). 3,75 (1H, d), 7,36 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,68 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,59 (1H, d), 13,82 (1H, s a).
229	290,1	2,52	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 2,59 -2,65 (m, 1,45H), 2,77-2,82 (m, 0,55H), 2,95 - 3,00 (m, 2H), 3,41 -3,49 (m, 0,8H), 4,06 -4,12 (m, 0,2H), 7,22 -7,25 (m, 0,1 H), 7,44 - 7,46 (m, 1 H), 7,68 - 7,72 (m, 1,9H), 7,86 - 7,95 (m, 2H), 8,29 - 8,30 (m, 1 H), 8,61 (d, 1H) y 13,80 (1H, sa, NH) ppm.
230	279,28	2,61	(DMSO, 400 MHz) 1,15-1,26 (2H, m), 1,37-1,43 (2H, m), 2,26-2,31 (1H, m), 2,36-2,43 (2H, m), 2,72-2,78 (2H, m), 6,59 (1H, d), 6,68 (1H, d), 6,80 (1H, t), 6,95-6,98 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,80 (1H, d).
231	263,12	1,93	(DMSO, 400 MHz) 3,83 (2H, s ap), 4,06 (2H, s ap), 6,56 (1H, s ap), 7,41 (1H, d), 7,57-7,61 (2H, m), 7,75-7,82 (2H, m), 8,30 (1H, s), 8,59 (1H, d), 13,84 (1H, s a).
240	314	3	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,67 -1,71 (m, 2H), 1,81 -1,84 (m, 2H), 2,92 -2,96 (m, 2H), 3,03 -3,06 (m, 2H), 7,42 -7,45 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,61 (d, 1H) y 13,85 (sa, 1H) ppm
241	296	82,8	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,77 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,58 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,69 (t, J = 52 Hz, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,81 (dd, J = 7,4, 13,9 Hz, 1 H), 1,60 (dd, J = 7,4, 13,9 Hz, 1 H), 1,28 (s, 3H) y 0,69 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm
242	279	2,64	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,80 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,66 -7,64 (m, 1H), 7,56 -7,49 (m, 2H), 7,35 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,29 -7,27 (m, 1H), 4,88 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,30 -2,26 (m, 4H), 2,08 -2,00 (m, 1H) y 1,85 - 1,80 (m, 1H) ppm
243	265	2,54	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,81 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,68 - 7,44 (m, 4H), 4,81 (m, 1 H), 3,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H) y 0,88 (d, J = 7,3 Hz, 4H) ppm
244	240	2,35	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,83 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (dt, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,37 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,84 (m, 1H) y 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm
245	253	1,99	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,83 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 3,84 (m, 1H), 1,62 (m, 2H) y 0,84 (m, 3H) ppm
246	239	1,84	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,83 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,88 (s, 1 H), 7,71 - 7,68 (m, 1 H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,37 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 4,12 (m, J = 6,6 Hz, 1 H) y 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H) ppm
247	309	2,26	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,82 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 2H), 1,72 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,57 (dd, J = 7,4, 20,9 Hz, 1H), 1,36 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,29 - 1,23 (m, 4H) y 0,80 (td, J = 7,3, 3,9 Hz, 6H) ppm
248	283,11	2,09	(DMSO, 400 MHz) 2,45 (3H, s), 2,75 (2H, ddd), 3,24 (3H, s), 4,21 (1H, dd), 7,27 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,60 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,58 (1H, d), 13,85 (1H, s a).

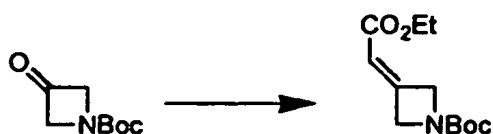
249	290,1	2,54	¹ H-RMN (400,0 MHz, MeOH) d 2,52 (dd, J = 9,3, 12,1 Hz, 2H), 3,12 - 3,17 (m, 2H), 3,83 - 3,88 (m, 1H), 7,43 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,69 (m, 2H), 7,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,29 (s, 1 H) y 8,62 (d, J = 4,7 Hz, 1 H) ppm.
250	315	2,23	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,81 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,65 (d, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,20 (sa, 2H), 2,02 (m, 1H) y 1,66 - 1,52 (m. 2H).) ppm
251	279,1	2,11	(DMSO, 400 MHz) 1,40-1,50 (1H, m), 1,71-1,82 (3H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,66-2,71 (1H, m), 3,16 (1 H, q), 7,38 (1H, d), 7,43 (1 H, d), 7,52 (1H, t), 7,68-7,73 (2H, m), 8,31 (1H, s), 8,58 (1H, d), 13,79 (1H, s a).
252	335	2,6	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,70 (sa. 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1 H), 7,88 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 1,5, 5,8 Hz, 1), 7,49 (s, 2H), 7,36 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 2H) y 1,76 - 0,69 (m, 15H) ppm
253	321	2,5	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,77 (sa, 1 H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 20,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 3,88 (t, J = 6,7 Hz, 1 H), 3,34 (s, 2H) y 1,80 - 0,77 (m, 13H) ppm
254	309,06	2,5	(DMSO, 400 MHz) 0,81 (3H, t), 2,08 (2H, q), 3,66 (1H, d), 3,77 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,70 (1H, s), 7,82-7,85 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,61 (1H, d), 13,85 (H, s a).
308	265	2,04	(DMSO, 400 MHz) 1,85-1,95 (1H, m), 2,18-2,27 (1H, m), 2,72-2,77 (1H, m), 2,83-3,01 (3H, m), 3,16-3,23 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,78 (1H, s), 8,30 (1 H, s), 8,55 (1H, d).
320	319	2,76	H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,85 (sa, 1 H), 8,61 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,94 - 7,93 (m, 2H), 7,72 - 7,68 (m, 2H), 7,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,68 - 3,63 (m, 4H) y 2,51 - 2,45 (m, 4H) ppm
321	318	2,1	H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,90 (sa, 1H). 8,62 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,92 (t. J = 2,3 Hz, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,39 (d, J = 4,9 Hz, 1 H). 5,50 (s, 1 H), 2,78 - 2,71 (m, 4H) y 2,43 - 2,38 (m. 4H) ppm
322	226	2,21	H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,82 (sa. 1H). 8,59 (d. J = 4,9 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (m. 1H), 7,76 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,36 (m, 1H) y 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2H) ppm
328	366,03	6,55	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,86 (d, 4H), 3,44 (d, 2H), 3,69 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 8,25 (s, 1 H), 8,62 1 H) y 13,91 (s, 1H) ppm

Ejemplo 6: 4-(3-(3-(2,2-Difluoroetil)azetidín-3-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (Compuesto 191)



5

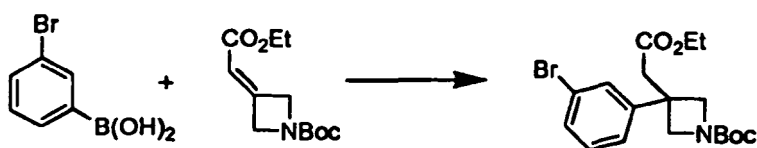
3-(2-Etoxi-2-oxoetiliden)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo



A una disolución enfriada con hielo de 2-dietoxifosforilacetato de etilo (25,9 g, 116 mmol) en THF (200 ml) se le añadió con cuidado NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 4,62 g, 116 mmol) a lo largo de 25 min. Se retiró el baño frío y tras 30 min., se añadió 3-oxoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (9,88 g, 57,7 mmol) en THF (40 ml) a lo largo de 5 min. Tras 30 min., se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (éter de pet./ acetato de etilo 6/1) dio el éster (8,59 g, 62%) como un aceite incoloro

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,30 (3H, t), 1,46 (9H, s), 4,20 (2H, q), 4,61-4,62 (2H, m), 4,83-4,84 (2H, m).

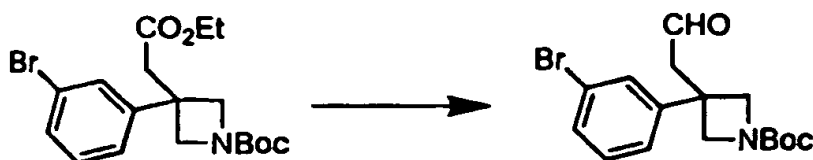
3-(3-Bromofenil)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo



A una disolución de [RhCl(COD)]₂ (63 mg, 0,031 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió KOH acuoso (1,5 M, 8,29 mmol), 5,53 ml), seguido por ácido (3-bromofenil)borónico (1,67 g, 8,29 mmol). Entonces se añadió una disolución del 3-(2-etoxi-2-oxoetilidén)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo en dioxano (7,5 ml). Se sometió la mezcla de reacción a microondas a 100°C durante 5 min. a 300 W. Se añadió salmuera y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y entonces se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (éter de pet./acetato de etilo 4/1) dio el aducto de Michael (1,31 g, 79%) como un aceite amarillo claro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,14 (3H, t), 1,44 (9H, s), 2,95 (2H, s), 4,02 (2H, q), 4,17 (2H, d), 4,23 (2H, d), 7,13 (1H, d), 7,21 (1H, t), 7,33 (1H, s), 7,38 (1H, d).

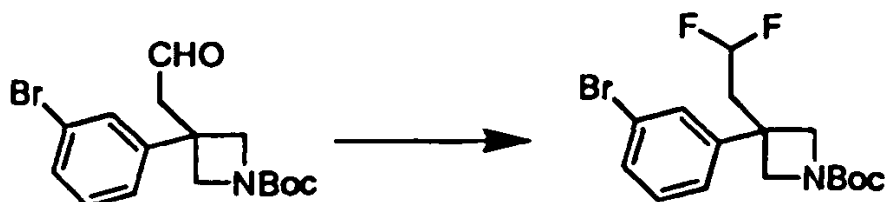
3-(3-Bromofenil)-3-(2-oxoetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo



A una disolución de 3-(3-bromofenil)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (3,85 g, 9,68 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió gota a gota diisobutilaluminio (disolución 1 M en DCM, 11,6 mmol, 11,6 ml) a -78°C bajo nitrógeno a lo largo de 5 min. Tras 45 min. a esta temperatura, se añadieron MeOH (11,6 mmol, 0,476 ml) y agua (58,1 mmol, 1,34 ml) y se retiró el baño de hielo. Se añadió tartrato de potasio y sodio ac. sat. (32 ml) y se retiró el baño frío. Se añadió éter y se agitó la mezcla de reacción y se dejó durante la noche. Por la mañana, la emulsión había desaparecido dando dos fases que se separaron. Se extrajo la fase acuosa con éter y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (éter de pet./acetato de etilo 4/1) dio el producto (2,12 g, 62%) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,45 (9H, s), 3,14 (2H, s), 4,09 (2H, d), 4,27 (2H, d), 7,15-7,40 (4H, m), 9,66 (1H, s).

3-(3-Bromofenil)-3-(2,2-difluoroetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

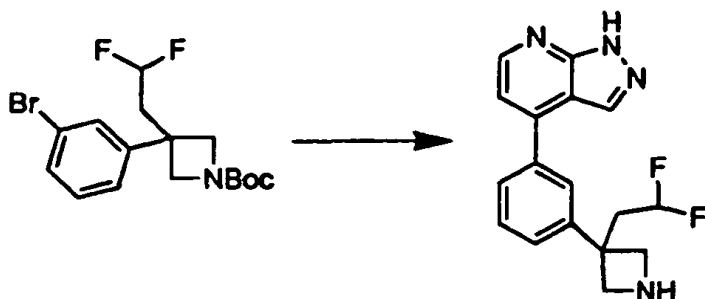


A una disolución enfriada con hielo de 3-(3-bromofenil)-3-(2-oxoetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (408 mg,

1,15 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió gota a gota desoxoflúor (765 mg, 3,46 mmol) y entonces se retiró el baño de hielo. Tras 1 h, se vertió la mezcla de reacción en bicarbonato de sodio ac. sat. con agitación con cuidado para extinguirla. Tras 30 min., se extrajo la fase acuosa con DCM dos veces y se secaron las fases orgánicas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (éter de pet./acetato de etilo 3/1) produjo el producto (172 mg, 40%) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,46 (9H, s), 2,49 (2H, td), 4,13 (2H, d), 4,25 (2H, d), 5,41 (1H, tt), 7,10 (1H, d), 7,26-7,46 (3H, m).

10 4-(3-(3-(2,2-Difluoroetil)azetidín-3-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



A una mezcla de 3-(3-bromofenil)-3-(2,2-difluoroetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (172 mg, 0,457 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (322 mg, 0,594 mmol) en DME (5 ml) se le añadió carbonato de sodio ac. (2 M, 1,37 mmol, 0,686 ml) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (21,1 mg, 18,3 μmol). Se sometió la mezcla de reactivos a microondas a 150°C durante 20 min. y entonces se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron dando una espuma de color crema.

Se disolvió el aducto de acoplamiento de Suzuki bruto en DCM (6 ml) y trietilsilano (2 ml), y se añadió gota a gota TFA (2 ml) a ta. Tras 45 min., se concentró la reacción a <40°C y entonces se purificó mediante cromatografía en columna (70/9/1, DCM/MeOH/NH₃ ac.) dando la azetidina (64,4 mg, 45%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 2,64 (2H, td), 3,64 (2H, d), 3,87 (2H, d), 5,87 (1H, tt), 7,34 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,56-7,61 (2H, m), 7,74 (1H, d), 8,27 (1 H, s), 8,59 (1H, d), 13,82 (1H, s a).

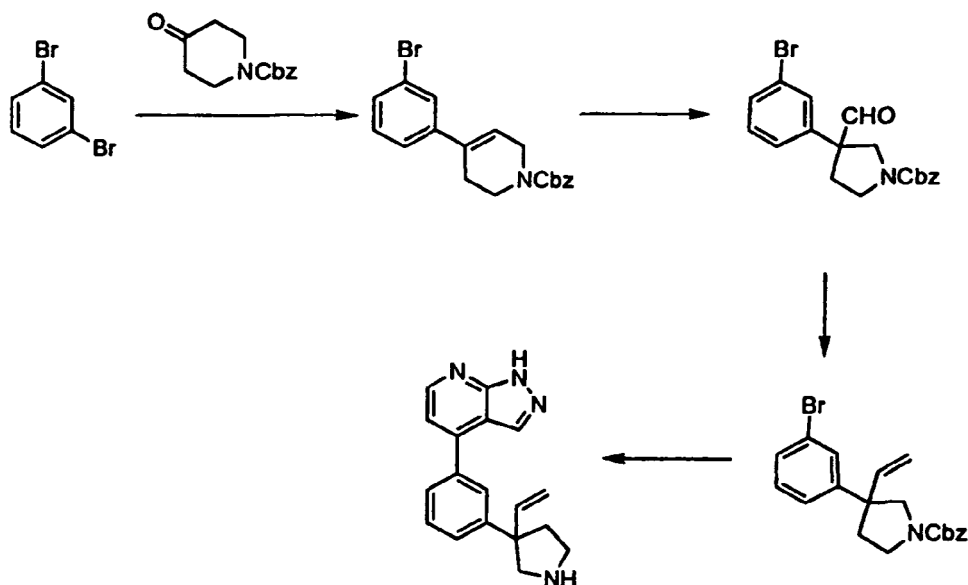
La tabla 7 a continuación representa datos para determinados compuestos a modo de ejemplo preparados en general mediante una ruta similar a la expuesta en el ejemplo 6.

30

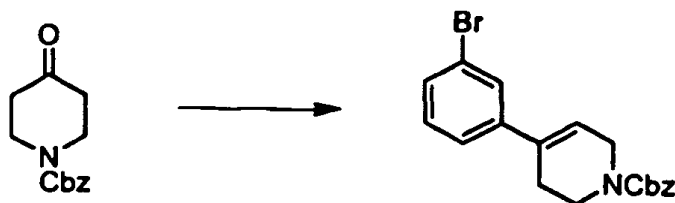
Tabla 7

n.º	M+1 (obs)	TR (min.)	¹ H-RMN
191	315,09	2,06	(DMSO, 400 MHz) 2,64 (2H, td), 3,64 (2H, d), 3,87 (2H, d), 5,87 (1H, td), 7,34 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,58 (1H, t), 7,61 (1H, s), 7,74 (1H, d), 8,27 (1H, s), 8,59 (1H, d), 13,82 (1H, s a).
192			(400 MHz, DMSO) 3,34 (2H, s), 3,58 (2H, d), 3,91 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,60-7,66 (2H, m), 7,78 (1 H, d), 8,36 (1H, s), 8,60 (1H, d), 13,83 (1 H, s a).

Ejemplo 7: 4-(3-Vinilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (Compuesto 193)



5 4-(3-Bromofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo

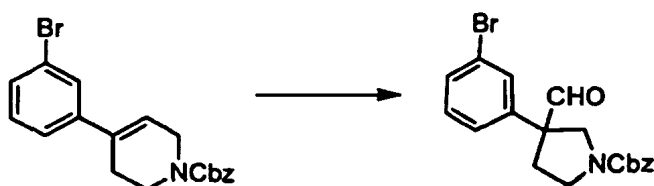


Se colocó un complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (18,0 ml del 14% p/v, 17,4 mmol) en un matraz de 3 bocas de 100 ml bajo nitrógeno y se enfrió entre -15 y -20°C. Se añadió 1,3-dibromobenceno (2 ml, 16,6 mmol) y se mantuvo la mezcla de reacción por debajo de -5°C. Tras 2 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta -25°C, se añadió THF (20 ml) seguido por 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (3,94 g, 16,9 mmol). Tras 5 min., se retiró el baño frío. Tras 1,5 h, se añadió agua a la mezcla de reacción seguido por NH₄Cl ac. sat. y entonces se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo dos veces. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron.

Se disolvió el residuo incoloro en DCM (50 ml) y se añadió BF₃-OEt₂ (7,57 ml, 59,7 mmol) bajo nitrógeno con enfriamiento con baño de hielo. Tras 5 min., se retiró el baño frío. Tras 2 h, se extinguió la reacción con bicarbonato de sodio ac. sat. con enfriamiento con baño de hielo. Se extrajo la mezcla dos veces con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron.

La purificación mediante cromatografía en columna (éter de pet./acetato de etilo 5/1) dio el alqueno deseado como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,53 (2H, s a ap), 3,74 (2H, t), 4,19 (2H, t), 5,20 (2H, s), 6,03-6,09 (1H, m), 7,22 (1H, t), 7,28-7,41 (7H, m), 7,52 (1H, s).

3-(3-Bromofenil)-3-formilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo



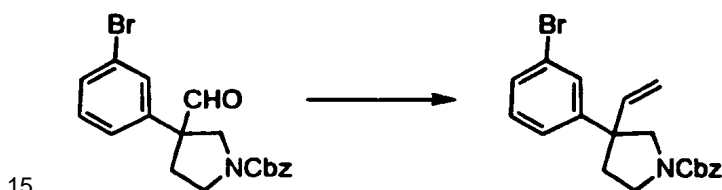
Se añadió en una porción mCPBA (2,28 g, 13,2 mmol) a una disolución de 4-(3-bromofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo (2,94 g, 7,90 mmol) en acetato de etilo (60 ml) y se calentó la mezcla a 40°C. Tras 4 h, se añadió una porción adicional de mCPBA (1 g, 5,79 mmol) y se continuó la reacción durante la noche. Se añadió carbonato de sodio ac. sat. y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas

combinadas con una porción adicional de carbonato de sodio ac. sat. y entonces se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron.

5 Se añadió BF₃.OEt₂ (3,95 ml, 31,17 mmol) a una disolución del residuo en DCM (100 ml) con enfriamiento con baño de hielo (de incoloro a amarillo). Se retiró el baño de hielo y tras 1 h se extinguió la reacción con bicarbonato de sodio ac. sat. Se separaron las fases y entonces se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio ac. sat. y entonces se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (éter de pet./acetato de etilo 2/1) dio el producto como un sólido blanco.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,17-2,28 (1H, m), 2,77-2,87 (1H, m), 3,40 (1H, quin), 3,51-3,73 (2H, m), 4,43 (1H, dd), 5,12-5,22 (2H, m), 7,14 (1H, t), 7,27-7,51 (8H, m), 9,46 (1H, d).

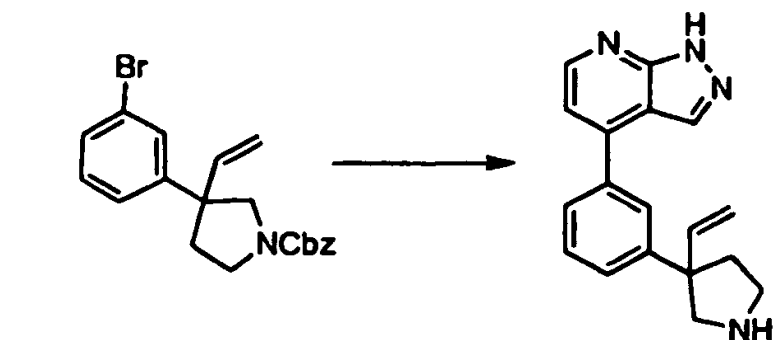
3-(3-Bromofenil)-3-vinilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo



20 Se añadió KHMDS (0,5 M en tolueno, 6,536 ml, 3,268 mmol) a una suspensión de Ph₃PCH₃Br (1,216 g, 3,404 mmol) en THF (15 ml) a ta. Tras 1 h, se añadió 3-(3-bromofenil)-3-formilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo a -20 y entonces se retiró el baño frío. Tras 2 h, se extinguió la reacción con MeOH (2 ml) y se añadió bicarbonato de sodio ac. sat. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo y entonces se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

25 La purificación mediante cromatografía en columna (éter de pet./acetato de etilo 3/1) dio el producto como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,08-2,11 (2H, m), 3,32-3,48 (3H, m), 3,77 (1H, dd), 4,84 (1H, dd), 4,96-5,03 (3H, m), 5,74 (1H, dd), 6,98-7,23 (9H, m).

4-(3-(3-Vinilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



35 A una mezcla de 3-(3-bromofenil)-3-vinilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo (203 mg, 0,526 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (307 mg, 0,631 mmol) en DME (4 ml) se le añadió carbonato de sodio ac. (2 M, 1,58 mmol, 0,789 ml) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (60,7 mg, 52,6 μmol). Se sometió la mezcla de reactivos a microondas a 150°C durante 40 min. y entonces se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron.

40 Se disolvió el residuo a partir de lo anterior en DCM (6 ml) y se añadieron trietilsilano (1 ml) luego TFA (1 ml). Tras 5 min., se concentró la mezcla de reacción a vacío y entonces se purificó mediante cromatografía en columna (éter de pet./acetato de etilo 1/3) dando la pirazolopiridina que se llevó en bruto en la siguiente etapa.

45 Se disolvió el producto de carbamato a partir de lo anterior en EtOH (3 ml) y HCl conc. (4 ml) y se calentó hasta 80°C. Tras 2 h, se concentró la reacción a <50°C. Se añadieron carbonato de sodio 2 M acuoso y DCM y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa de nuevo con DCM y se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron.

Se purificó el residuo mediante HPLC prep. Fractionlynx y se hicieron pasar las fracciones resultantes a través de un cartucho SPE de bicarbonato dando la amina deseada (42 mg, 28%) como un sólido blanco tras la concentración y trituración con éter. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 2,10-2,25 (2H, m), 2,91-3,07 (3H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 5,01 (1H, d), 5,07 (1H, d), 6,10 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,54 (1H, t), 7,71 (2H, s), 8,24 (1H, s), 8,58 (1H, d), 13,8

(1H, s a).

La tabla 8 a continuación representa datos para determinados compuestos a modo de ejemplo preparados en general mediante una ruta similar a la expuesta en el ejemplo 7.

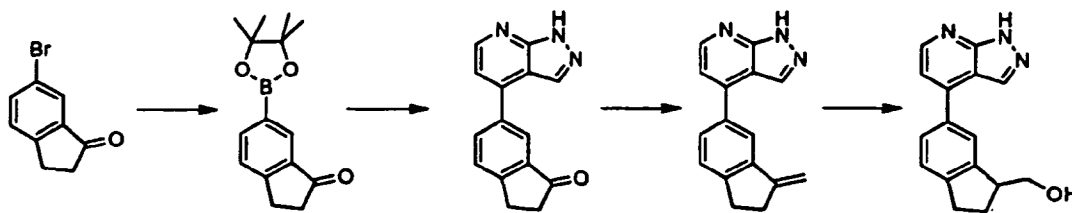
5

Tabla 8

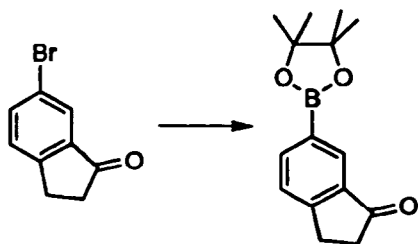
n.º	M+1 (obs.)	TR (min.)	¹ H-RMN
193	291,2	2,06	(400 MHz) 2,10-2,15 (1H, m), 2,22-2,25 (1H, m), 2,91-2,99 (2H, m), 3,05 (1H, d), 3,28 (1H, d), 5,01 (1H, d), 5,07 (1H, d), 6,10 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,54 (1H, t), 7,71 (2H, s), 8,24 (1H, s), 8,58 (1H, d), 13,30-14,20 (1H, s a)
194	293,18	2,05	(DMSO, 400 MHz) 0,63 (3H, t), 1,71 (2H, q), 2,02 (2H, t), 2,84-3,27 (4H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,53 (1H, t), 7,66-7,67 (2H, m), 8,25 (1H, s), 8,58 (1H, s).
195			(DMSO, 400 MHz) 1,35 (3H), 1,94-2,08 (2H, m), 2,93-3,03 (3H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,50-7,55 (2H, m), 7,67-7,74 (2H, m), 8,27 (1H, s), 8,58 (1H, d), 13,55-14,10 (1H, s a).
196			(400 MHz, DMSO) 1,94-1,99 (1H, m), 2,07-2,11 (1H, m), 2,85-2,90 (2H, m), 2,96-2,98 (1H, m), 3,27-3,30 (1H, m), 3,49 (1H, d), 3,54 (1H, d), 7,27-7,53 (3H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 8,29 (1 H, s), 8,58 (1 H, d). 13,72 (1H, s a).
197	305,09	2,09	(DMSO, 400 MHz) 1,33 (3H, d), 2,07-2,14 (1H, m), 2,27-2,34 (1H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,07-3,14 (2H, m), 5,50-5,58 (1H, m), 5,92 (1 H, d, J=11,6 Hz), 7,37 (1H, d), 7,50-7,56 (2H, m), 7,68 (1H, d), 7,83 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,58 (1H, d).
198	319,19	2,25	(DMSO, 400 MHz) 0,66 (3H, t), 1,71 (2H, t), 2,09-2,12 (1H, m), 2,28-2,33 (1H, m), 2,97 (2H, q), 3,14 (2H, q), 5,37-5,43 (1H, m), 5,88 (1 H, d, J=11,2 Hz), 7,36 (1H, d), 7,51-7,69 (3H, m), 7,83 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,58 (1H, d), 13,85 (1H, s a).
199	319,19	2,24	(DMSO, 400 MHz) 1,36 (3H, s), 1,72 (3H, s), 2,05-2,12 (1H, m), 2,27-2,33 (1H, m), 2,94-2,99 (2H, m), 3,09 (1H, d), 3,16 (1H, d), 5,73 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,51-7,82 (4H, m), 8,20 (1H, s), 8,58 (1H, d), 13,83 (1H, s a).
200	304,14	1,93	(DMSO, 400 MHz) 2,11-2,18 (2H, m), 2,93-3,09 (5H, m), 3,25 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,52-7,62 (2H, m), 7,76-7,79 (2H, m), 8,36 (1 H, s), 8,60 (1 H, d), 13,81 (1 H, s a).
201	315,08	2,03	(DMSO, 400 MHz) 2,18-2,36 (2H, m), 2,87-3,13 (3H, m), 3,50 (1H, d), 6,24 (1H, t, J = 57 Hz), 7,39 (1H, d), 7,51 (1 H, d), 7,59 (1H, t), 7,75 (1H, s), 7,79 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,60 (1H, d). 13,83 (1H, s a).

Ejemplo 8: 4-(3-Metilen-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (Compuesto 202) y 6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metanol (Compuesto 203)

10



6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



15

Se calentó una mezcla de 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (4,60 g, 21,8 mmol), acetato de potasio (6,42 g, 65,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,64 g, 26,2 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (690 mg, 0,943 mmol) en DME (100 ml) a 110°C. Tras 2 h, se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo dos veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO₄) se

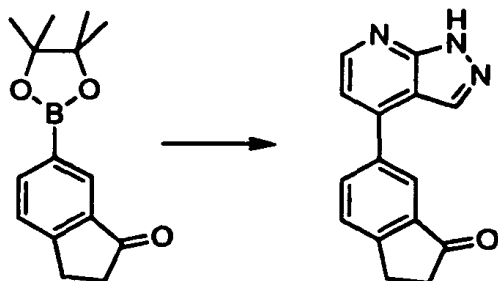
20

filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (3/1, éter de pet./acetato de etilo) produjo el producto (5,13 g, 91%) como un sólido de color hueso.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO): 1,31 (12H, s), 2,65 (2H, t), 3,14 (2H, t), 7,62 (1H, d), 7,90-7,93 (2H, m).

5

6-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

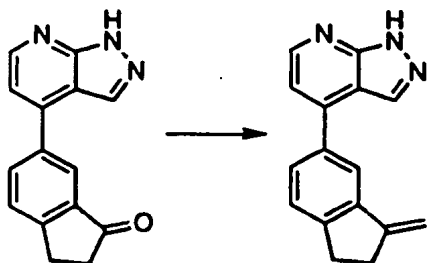


10 A una mezcla de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (3 g, 11,6 mmol) y 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (3,13 g, 12,8 mmol) en DME (20 ml) se le añadió carbonato de sodio ac. (2 M, 11,62 ml, 23,2 mmol) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (978 mg, 0,846 mmol). Se sometió la mezcla a microondas durante 90 min. a 150°C. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua y se separaron las fases. Se retiró por filtración la fase orgánica ya que contenía un precipitado amarillo (prod. deseado aproximadamente puro al 85%) y entonces se lavó con agua y entonces se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró y se añadió al precipitado anterior. Se recrystalizaron los sólidos en MeOH-THF en ebullición proporcionando la cetona pura (1,62 g, 56%) como un sólido amarillo.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO): 2,74 (2H, s a), 3,21 (2H, s a), 7,43 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,60 (1H, d), 13,87 (1H, s a).

20

(Compuesto 202) 4-(3-Metilen-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



25

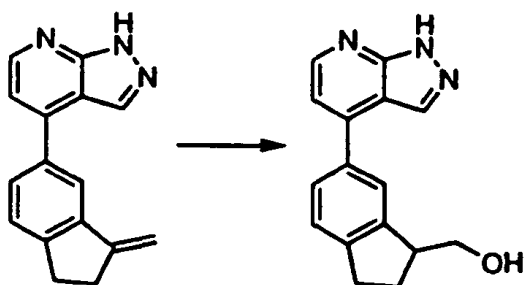
Se añadió KHMDS (0,5 M en tolueno, 3,46 ml, 1,73 mmol) a una suspensión de $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (644 mg, 1,80 mmol) en THF (15 ml) a ta. Tras 1 h, se añadió 6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (257 mg, 103 mmol) a ta. Tras 1 h, se añadió MeOH (2 ml) seguido poco después por bicarbonato de sodio ac. sat. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo y entonces se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (éter de pet./acetato de etilo 1/2) dio el producto (150 mg, 59%) como un sólido blanco

30

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO): 2,10-2,13 (2H, m), 2,27-2,30 (2H, m), 4,35 (1H, s), 4,84 (1H, t), 6,59 (1H, d), 6,70 (1H, d), 6,92 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,77 (1H, d).

35

(6-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-y)metanol



A una disolución de la 4-(3-metilen-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)1H-pirazolo[3,4-b]piridina (86 mg, 0,348 mmol) en THF (2,5 ml) con enfriamiento con baño de hielo se le añadió 9-BBN (0,5 M en THF, 1,39 ml, 0,696 mmol) a lo largo de 3 min. dando una disolución de color paja. Se retiró el baño frío tras 5 min.

5 Tras 3 h, se añadió NaOH 1 M (1 ml) seguido por peróxido de hidrógeno ac. al 30% (0,4 ml) a ta. Tras 15 min., se añadió bicarbonato de sodio ac. sat. y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante purificación de HPLC Fractionlynx y se hicieron pasar las fracciones a través de un cartucho SPE de bicarbonato. La concentración dio el alcohol (36 mg, 39%) como un sólido blanco.

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1,82-1,84 (1H, m), 2,18-2,24 (1H, m), 2,84-3,01 (2H, m), 3,30-3,34 (1H, m), 3,57-3,69 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,80 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,55 (1H, d), 13,75 (1H, s a).

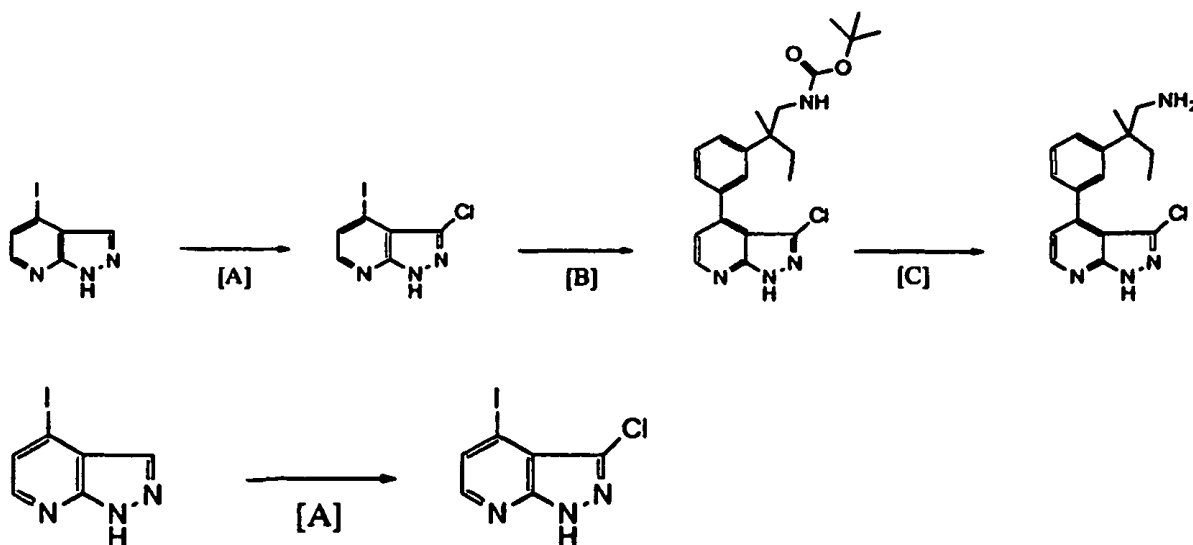
15 La tabla 9 a continuación representa datos para determinados compuestos a modo de ejemplo preparados en general mediante una ruta similar a la expuesta en el ejemplo 8.

Tabla 9

n.º	M+1 (obs)	TR (min.)	¹ H-RMN
202	248,13	3,26	(DMSO, 400 MHz) 2,07-2,12 (2H, m), 2,25-2,30 (2H, m), 4,35 (1H, s), 4,84 (1H, s), 6,59 (1H, d), 6,70 (1H, d), 6,92 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,77 (1H, d).
203	266,09	2,48	(DMSO, 400 MHz) 1,88-1,94 (1H, m), 2,17-2,25 (1H, m), 2,82-3,00 (2H, m), 3,31-3,35 (1 H, m), 3,57-3,69 (2H, m), 7,32 (1 H, d), 7,42 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,80 (1 H, s), 8,30 (1H, s), 8,55 (1H, d). 13,89 (1H, s).

Ejemplo 9: Preparación de 2-(3-(3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)-2-metilbutan-1-amina (Compuesto 204)

20



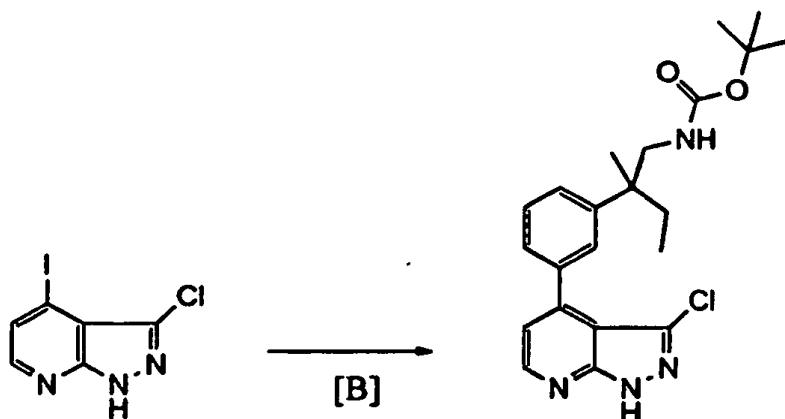
[A] - Preparación de 3-cloro-4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

25 Se disolvieron/suspendieron 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1 g, 4,081 mmol) y NCS (653,9 mg, 4,897 mmol) en CH₃CN seco (20 ml) y se sometió a reflujo durante la noche (el material se disuelve cuando la temperatura alcanza el punto de reflujo dando una disolución ligeramente turbia). Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta TA y se concentró a presión reducida dando un sólido amarillo oscuro. Se repartió este material entre EtOAc (~300 ml) y salmuera. Se lavó la fase orgánica con salmuera (1 x 50 ml), Na₂S₂O₃ saturado (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml) y entonces se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando un sólido amarillo. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna (EtOAc al 25% en DCM, ~100 ml de sílice) dando un sólido blanco (641 mg, rendimiento del 56%).

30

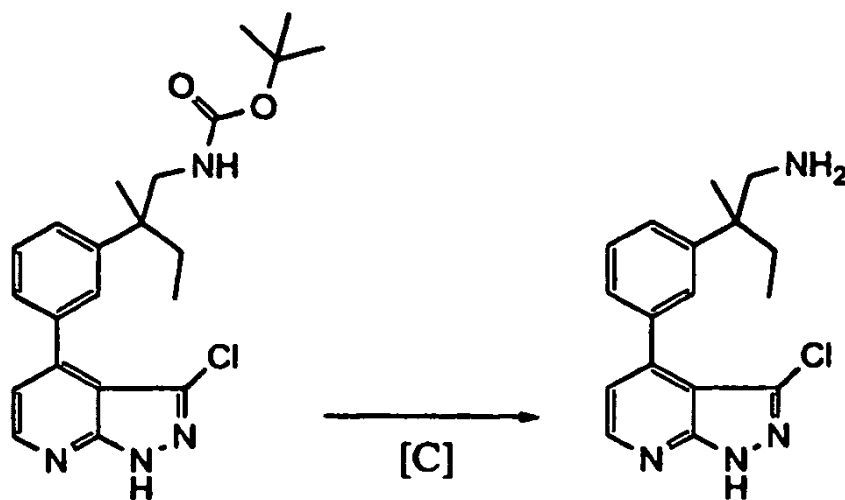
¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO): 7,88 (1H, d), 8,23 (1H, d).

35



[B] - Preparación de 2-(3-(3-cloro-1H-pirrazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)-2-metilbutilcarbamato de terc-butilo

- 5 Se colocaron 3-cloro-4-yodo-1H-pirrazolo[3,4-b]piridina (100 mg, 0,3578 mmol), 2-metil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butilcarbamato de terc-butilo (139,3 mg, 0,3578 mmol), Na₂CO₃ (536,5 μl de 2 M, 1,073 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (41,35 mg, 0,03578 mmol) en un tubo de microondas y se añadió dioxano (1 ml). Se agitó la suspensión resultante a 150°C en el microondas (usando una rampa de 10 minutos y enfriamiento con nitrógeno) durante 45 minutos. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc
- 10 (3 x 20 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando una goma amarilla oscura. Se purificó este material mediante cromatografía en columna (EtOAc al 35% en hexanos, cargado en DCM, ~75 ml de sílice) dando una goma ligeramente amarilla (68,4 mg, rendimiento del 46%).



[C] - Preparación de 2-(3-(3-cloro-1H-pirrazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)-2-metilbutan-1-amina (compuesto 204)

- 20 Se disolvió 2-(3-(3-cloro-1H-pirrazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)-2-metilbutilcarbamato de terc-butilo (60 mg, 0,1446 mmol) en DCM seco (2 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente gota a gota TFA (2 ml) y se agitó el producto resultante a 0°C durante ~25 minutos y a TA durante ~45 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se repartió entre EtOAc y Na₂CO₃ saturado. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 10 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando una goma ligeramente amarilla. Se purificó la mezcla resultante mediante cromatografía en columna (MeOH al 9% / NH₄OH al 1% en DCM, ~50 ml de sílice) dando un sólido blanco (25,2 mg, rendimiento del 55%).
- 25

¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO): 0,64 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,56 (dd, J = 7,4, 13,8 Hz, 1H), 1,79 (dd, J = 7,3, 13,8 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,51 (m, 4H) y 8,62 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm

30

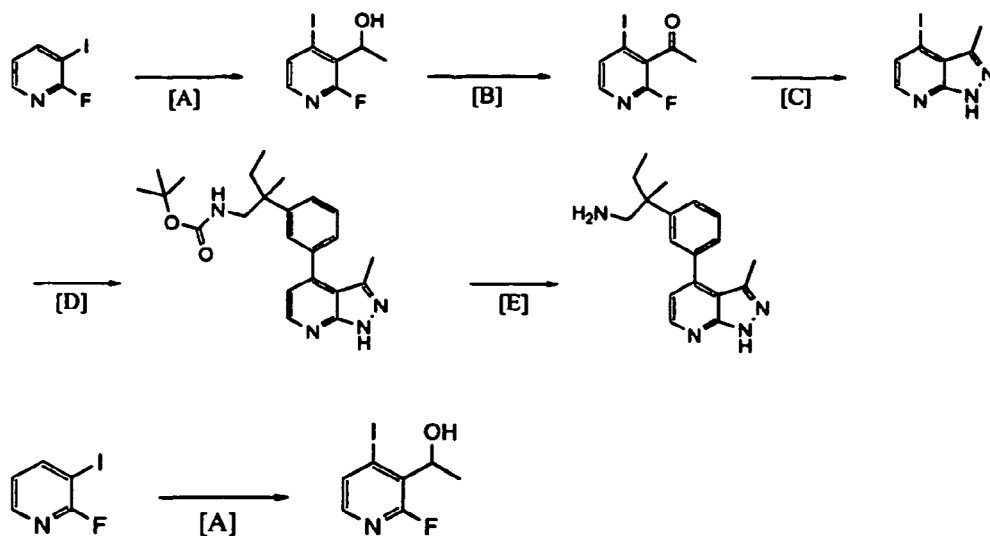
La tabla 10 a continuación representa datos para determinados compuestos a modo de ejemplo preparados en general mediante una ruta similar a la expuesta en el ejemplo 9.

ES 2 389 992 T3

Tabla 10

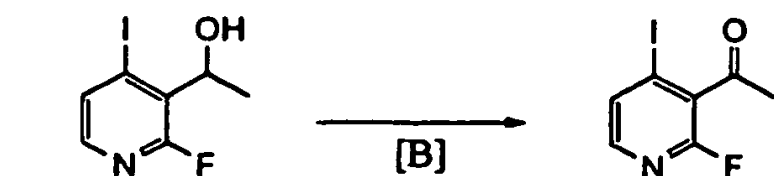
n.º	M+1 (obs)	TR (min.)	¹ H-RMN
204	315,1	2,27	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,64 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,56 (dd, J = 7,4, 13,8 Hz, 1H), 1,79 (dd, J = 7,3, 13,8 Hz, 1 H), 2,65 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,51 (m, 4H) y 8,62 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm
205	295	3,35	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,62 -1,65 (m, 2H), 1,79 -1,82 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 4H), 8,63 (d, 1 H) y 14,00 (sa, 1H, NH) ppm
206	343,02	2,57	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 8,62 (d, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 4H), 7,23 (d, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 2H), 3,46 -3,19 (señal enmascarada, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,09 - 2,06 (m, 2H) y 1,88 - 1,81 (m, 2H) ppm
207	327	3,13	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,75 - 1,82 (m, 1 H), 1,97 - 2,04 (m, 1H), 2,15 - 2,28 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,21 - 7,22 (m, 2H) y 8,60 (d, 1 H) ppm
208	373	2,77	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,65 (t, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,55 (dd, 1 H), 1,76 - 1,82 (m, 3H), 2,64 (d, 1H), 2,69 - 2,73 (m, 2H), 2,81 (d, 1 H), 3,44 (t, 2H), 4,51 (sa, 1H, OH), 7,19 - 7,31 (m, 4H) y 8,59 (d, 1H) ppm
209	357,04	2,73	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,81 -1,85 (m, 2H), 2,05 - 2,08 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,71 (s, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,67 - 3,70 (m, 2H), 7,22 (d, 1 H), 7,26 (s, 1H), 7,30 (s, 2H) y 8,61 (d, 1H) ppm
210	357,05	3,5	¹ H-RMN (400,0 MHz, MeOH) d 0,77 (t, 3H), 1,02 (t, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,70 - 1,80 (m, 3H), 1,93 - 1,98 (m, 1H), 2,77 (t, 2H), 3,14 (d, 2H), 3,33 (señal enmascarada, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,43 (s, 1H) y 8,60 (d, 1H) ppm
211	341,1	3,32	¹ H (DMSO) 1,25 (3H, t), 1,76-1,82 (1H, m), 1,97-2,03 (1H, m), 2,16-2,35 (4H, m), 2,69 (2H, q), 2,82 (2H, s), 7,07 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,22 (1H, d), 7,25 (1H, s), 8,60 (1H, d).
255	330,96	3,02	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,75 - 1,84 (m, 1 H), 1,94 - 2,08 (m, 1 H), 2,16 - 2,34 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 7,03 - 7,07 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 2H) y 8,64 (d, 1H) ppm
256	343,1	3,34	¹ H-RMN (400,0 MHz, CDCl ₃) d 0,78 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,57 - 1,61 (m, 1H), 1,86 (dd, 1H), 2,75 - 2,81 (m, 3H), 3,03 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,25 - 7,28 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,62 (d, 1H) y 11,85 (sa, 1H, NH) ppm
257	361	2,82	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,81 - 1,87 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 3,42 (dd, J = 2,5, 20,2 Hz, 2H), 3,69 (dd, J = 3,6, 16,9 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,5, 11,3 Hz, 3H) y 8,64 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm
258	333	3,27	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,64 (t, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,55 (dd, 1H), 1,78 (dd, 1H), 2,66 (d, 1H), 2,83 (d, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 4H) y 8,63 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm
259	309,1	3,48	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 2,01 - 2,09 (m, 1H), 2,27 - 2,36 (m, 1H), 2,69 - 2,82 (m, 4H), 7,27 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 3H), 7,69 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 4,6 Hz, 1H) y 14,01 (sa, 1H, NH) ppm
260	313,1	2,93	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,76 -1,84 (m, 1H), 1,98 - 2,03 (m, 1H), 2,18 - 2,30 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 7,21 - 7,29 (m, 3H), 7,41 (dd, J = 1,3, 6,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,47 (m, 1H) y 8,62 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm
261	375	3	(400 MHz, DMSO) 1,76-1,83 (1H, m), 1,88-2,03 (1H, m), 2,15-2,30 (4H, m), 2,84 (2H, s), 7,03-7,08 (2H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 8,61 (1H, d).

Ejemplo 10: Preparación de 2-metil-2-(3-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)butan-1-amina (Compuesto 212)



5 [A] - Preparación de 1-(2-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etanol

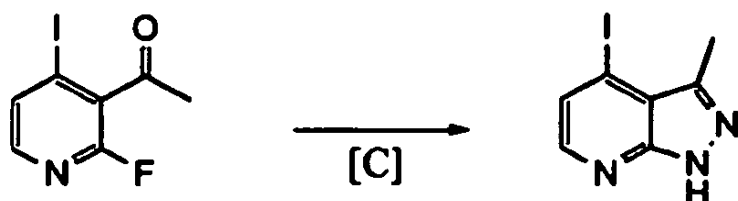
Se disolvió di-*i*-propilamina (1,623 g, 2,267 ml, 16,04 mmol) en THF seco (12 ml) y se enfrió hasta -70°C . Se añadió lentamente gota a gota *n*-BuLi (6,140 ml de 2,5 M, 15,35 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de -60°C , y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante ~2 minutos y se enfrió de nuevo hasta -70°C . Se añadió lentamente gota a gota una disolución de 2-fluoro-3-yodopiridina (3,11 g, 13,95 mmol) en THF seco (9 ml). Se agitó esta disolución a -70°C durante ~1 h 45 min., y se añadió lentamente gota a gota acetaldehído (3,073 g, 3,915 ml, 69,75 mmol) a lo largo de ~20 minutos. Se agitó la mezcla resultante a -70°C durante ~1 hora. Se extinguió la reacción mediante adición de agua (~12 ml) a -70°C . Se repartió la mezcla resultante con EtOAc y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un aceite naranja/marrón. Se purificó la mezcla resultante mediante cromatografía en columna (EtOAc al 30% en hexanos, ~300 ml de sílice) dando una goma viscosa amarilla clara (3,3412 g, rendimiento del 90%).



20 [B] - Preparación de 1-(2-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etanona

Se disolvió 1-(2-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etanol (3,25 g, 12,17 mmol) en tolueno seco (40 ml) y se añadió en una porción MnO_2 (12,45 g, 121,7 mmol). Se agitó la suspensión resultante a reflujo durante 95 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta TA y se filtró a través de Celite, lavando abundantemente con EtOAc. Se concentró el filtrado a presión reducida dando un aceite naranja/marrón. Se disolvió de nuevo este material en DCM y se vertió sobre sílice (~30 ml). Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna (EtOAc al 15% en hexanos, ~300 ml de sílice) dando un aceite amarillo claro, que se solidificó en el enfriamiento en un baño de hielo dando un sólido amarillo claro (1,92 g, rendimiento del 60%).

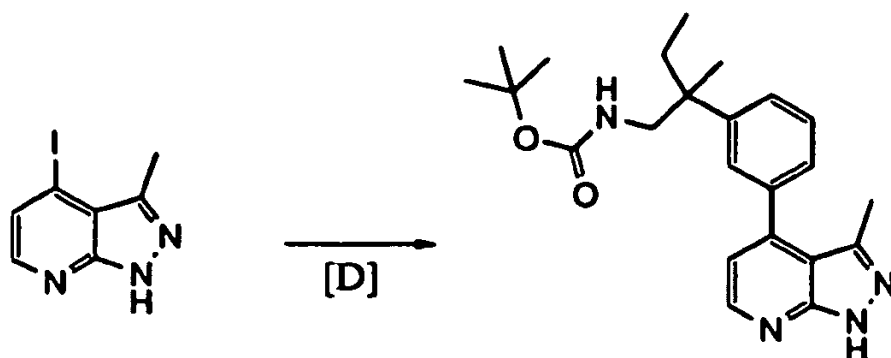
30 $^1\text{H-RMN}$ (400,0 MHz, DMSO: 2,57 (3H, s), 7,95 (1H, d), 8,03 (1H, d).



35 [C]- Preparación de 4-yodo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

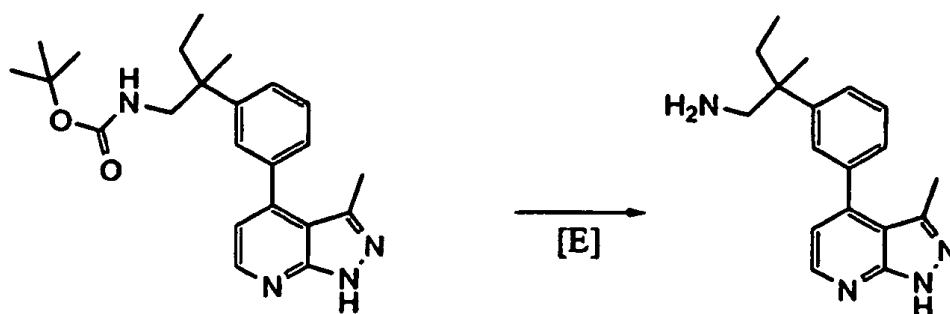
Se disolvió 1-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etanona (1,9 g, 7,169 mmol) en THF seco (8 ml) en un tubo de presión y se añadió lentamente gota a gota hidrazina (15,77 ml de 1 M, 15,77 mmol). Se agitó la suspensión amarilla opaca resultante a 90°C durante ~45 minutos. Se dejó que la reacción se enfriara hasta TA y se repartió entre EtOAc y Na₂CO₃ saturado. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un sólido marrón claro. Se trituró este material con éter, se sonicó y se filtró. Se lavó el sólido recogido con éter adicional (3 x 5 ml) y pentano (3 x 5 ml) dando un polvo marrón. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna (CH₃CN al 60% en agua, ~200 ml de sílice R-P) dando un sólido de color hueso. Se disolvió de nuevo este material en EtOAc/MeOH, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando un sólido amarillo claro. Se trituró este material en pentano usando un baño ultrasónico y se recogió mediante filtración. Se lavó el sólido recogido con pentano (3 x 5 ml) dando un polvo de color salmón-rosa (532,3 mg, rendimiento del 29%).

¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO): 2,61 (3H, s), 7,64 (1H, d), 8,04 (1H, d).



[D] - Preparación de 2-metil-2-(3-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)butilcarbamato de terc-butilo

Se colocaron 4-yodo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (150 mg, 0,5790 mmol), 2-metil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaborolan-2-il)fenil)butilcarbamato de terc-butilo (225,4 mg, 0,5790 mmol), Na₂CO₃ (868,5 ml de 2 M, 1,737 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (66,91 mg, 0,05790 mmol) en un tubo de microondas y se añadió dioxano (1,500 ml). Se agitó la suspensión resultante a 150°C en el microondas (usando una rampa de 10 minutos y enfriamiento con nitrógeno) durante 45 minutos. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando una goma amarilla. Se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna (EtOAc al 75% en hexanos, ~75 ml de sílice) dando una goma ligeramente amarilla (203 mg, rendimiento del 89%).



[E] - Preparación de 2-metil-2-(3-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)butan-1-amina compuesto 212

Se disolvió 2-metil-2-(3-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)butilcarbamato de terc-butilo (137 mg, 0,3473 mmol) en DCM seco (2 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente gota a gota TFA (2 ml) y se agitó la disolución resultante a 0°C durante ~30 minutos y a TA durante ~30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida dando una goma ligeramente marrón. Se repartió este material entre EtOAc y Na₂CO₃ saturado. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando una goma amarilla clara. Se disolvió de nuevo este material en EtOAc (no completamente soluble en DCM) y se vertió sobre sílice (~10 ml). Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna (MeOH al 9% en DCM, NH₄OH al 1%, ~75 ml de sílice) dando un sólido de color hueso (78,4 mg, rendimiento del 77%).

¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO): 0,64 (t, J = 7,4 Hz, 14H), 1,07 (s, 0,5H), 1,26 (s, 4,5H), 1,55 (dd, J = 7,4, 13,8 Hz, 1H), 1,76 - 1,80 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,64 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,35

ES 2 389 992 T3

(dt, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 8,49 (d, J = 4,7 Hz, 1H) y 13,4 (s a, 1H) ppm.

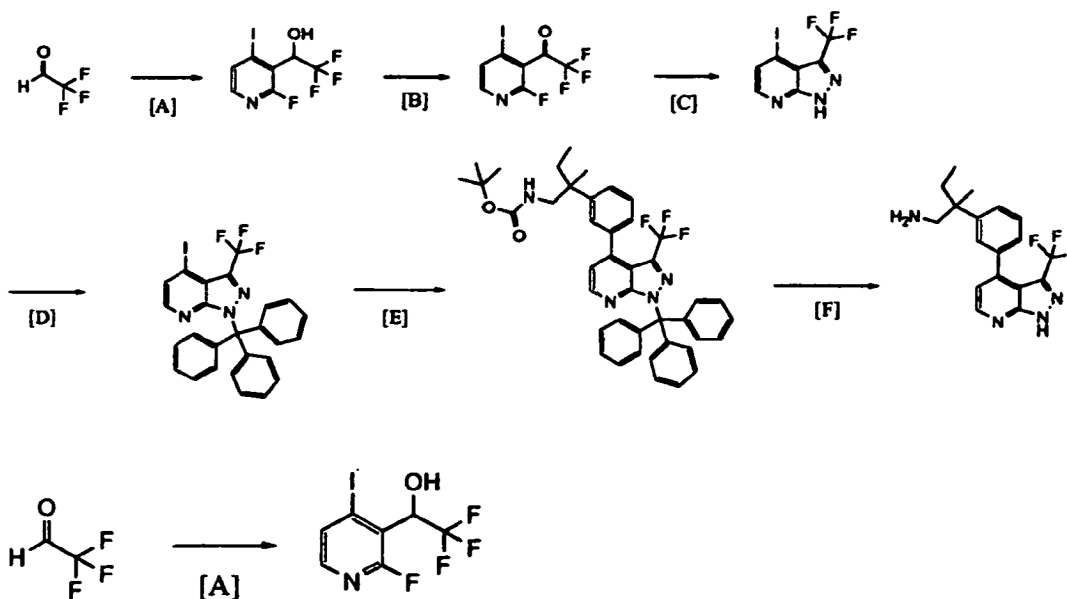
La tabla 11 a continuación representa datos para determinados compuestos a modo de ejemplo preparados en general mediante una ruta similar a la expuesta en el ejemplo 10.

5

Tabla 11

n.º	M+1 (obs)	TR (min.)	¹ H-RMN
212	295,2	2,77	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,64 (t, J = 7,4 Hz, 14H), 1,07 (s, 0,5H), 1,26 (s, 4,5H), 1,55 (dd, J = 7,4, 13,8 Hz, 1H), 1,76 - 1,80 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,64 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,35 (dt, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 8,49 (d, J = 4,7 Hz, 1 H) y 13,4 (sa, 1H) ppm.
262	311	2,19	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,45 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 3H), 2,84 (s, 2H), 2,24 - 2,19 (m, 7H) y 2,02 - 1,80 (m, 2H) ppm
263	325	2,27	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,45 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,62 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 - 2,16 (m, 4H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,82 - 1,77 (m, 1H) y 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm
264	309,1	2,98	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,64 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,23 - 1,29 (m, 3H), 1,55 (dd, J = 7,4, 13,8 Hz, 1H), 1,79 (dd, J = 7,4, 13,8 Hz, 1H), 2,59 (m, 3H), 2,82 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,35 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 8,49 (d, J = 4,6 Hz, 1H) y 13,5 (s, 1H) ppm.
265	307,1	2,87	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,72 - 0,76 (m, 2H), 0,79 - 0,82 (m, 2H), 0,86 - 0,91 (m, 3H), 2,38 (d, 3H), 2,58 - 2,63 (m, 2H), 2,75 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,16 (s, 1 H), 7,22 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,46 - 8,48 (m, 1H) y 13,38 (sa, 1H, NH) ppm.
266	321,1	3,09	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,60 - 0,70 (m, 5H), 0,82 - 0,86 (m, 2H), 1,28 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 1,55 (dd, J = 7,4, 13,8 Hz, 1H), 1,63 - 1,69 (m, 1 H), 1,78 (dd, J = 7,4, 13,8 Hz, 1 H), 2,65 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 4H), 8,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H) y 13,3 (s, 1H) ppm.
267	337	2,33	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,40 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,15 - 7,01 (m, 3H), 2,83 (s, 2H), 2,26 - 2,15 (m, 4H), 2,03 - 1,96 (m, 1 H), 1,82 - 1,66 (m, 2H), 0,89 - 0,85 (m, 2H) y 0,76 - 0,72 (m, 2H) ppm
268	319,2	2,92	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,74 - 0,80 (m, 6H), 0,88 - 0,93 (m, 2H), 1,64 - 1,72 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,75 (s, 2H), 7,06 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,7 Hz, 1H) y 13,29 (sa, 1H, NH) ppm.
269	265	1,96	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,34 (sa, 1H), 8,49 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 3H), 7,06 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 1,97 (sa, 2H), 1,67 - 1,60 (m, 1 H), 0,91 - 0,84 (m, 2H) y 0,76 - 0,72 (m, 2H) ppm
270	253	1,85	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 13,45 (sa, 1H), 8,49 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,29 (m, 4H), 7,03 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,60 (q, J = 7,5 Hz, 2H) y 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm

Ejemplo 11: Preparación de 2-metil-2-(3-(3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)butan-1-amina (Compuesto 213)

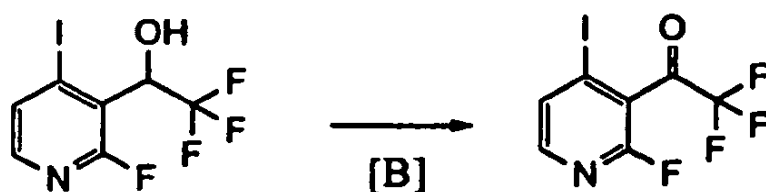


5

[A] - Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etanol

Se disolvió di-*i*-propilamina (260,9 mg, 364,4 μ l, 2,578 mmol) en THF seco (1,900 ml) y se enfrió hasta -70°C . Se añadió lentamente gota a gota *n*-BuLi (986,4 μ l de 2,5 M, 2,466 mmol), y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante ~2 minutos y se enfrió de nuevo hasta -70°C . Se añadió lentamente gota a gota una disolución de 2-fluoro-3-yodopiridina (500 mg, 2,242 mmol) en THF seco (1,400 ml) y se agitó el producto resultante a -70°C durante ~2,5 horas. Se añadió 2,2,2-trifluoroacetaldehído a través de una cánula (p.e. es -20°C) y se agitó la mezcla resultante a -70°C durante ~1,5 horas. Se extinguió la reacción a -70°C mediante la rápida adición de agua (~2 ml) y se repartió la mezcla resultante con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un aceite marrón claro móvil (581,7 mg). Se purificó la mezcla resultante mediante cromatografía en columna (EtOAc al 5% en DCM, ~100 ml de sílice, cargado en DCM) dando una goma ligeramente amarilla que se solidificó a alto vacío dando un sólido amarillo claro (225,2 mg, rendimiento del 31%).

20

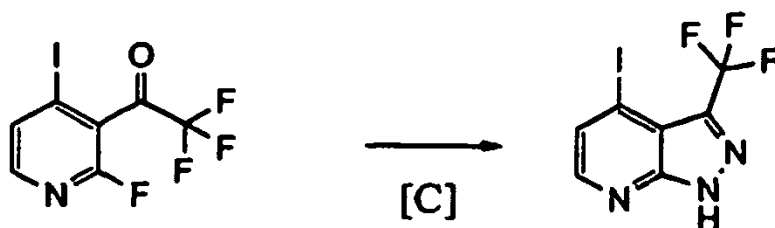


[B] - Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etanol

Se disolvió 2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoro-4-yodo-3-piridil)etanol (216,5 mg, 0,6744 mmol) en PhMe seco (5 ml) y se añadió en una porción MnO_2 (689,8 mg, 6,744 mmol). Se agitó la suspensión resultante a reflujo durante ~35 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta TA y se filtró a través de Celite. Se lavó el Celite abundantemente con EtOAc y se concentró el filtrado combinado a presión reducida dando una goma amarilla/naranja. Se purificó la mezcla resultante mediante cromatografía en columna (EtOAc al 10% en hexanos, ~100 ml de sílice) dando un aceite móvil ligeramente amarillo (106,8 mg, rendimiento del 50%).

30

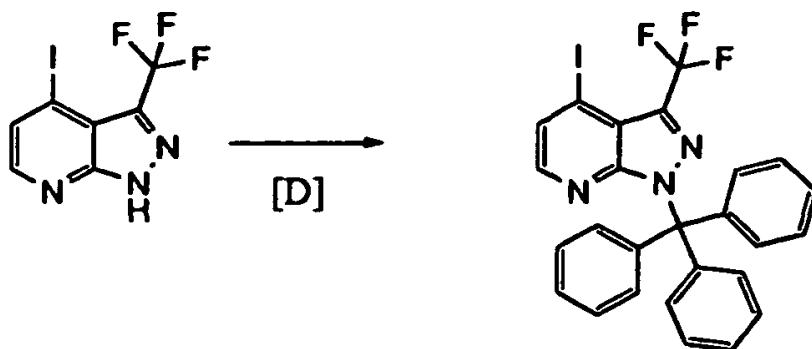
^1H -RMN (400,0 MHz, DMSO: 8,16 (1H, d), 8,24 (1H, d).



[C] - Preparación de 4-yodo-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

- 5 Se disolvió 2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoro-4-yodo-3-piridil)etanon (1,0717 g, 3,360 mmol) en dioxano seco (10 ml) y se añadió en una porción hidrazina monohidratada (504,6 mg, 490,4 μ l, 10,08 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 90°C durante ~ minutos, se dejó que se enfriara hasta TA y se repartió entre EtOAc y salmuera. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un sólido amarillo brillante. Se purificó el sólido resultante mediante
- 10 cromatografía en columna (EtOAc al 30% en hexanos, ~200 ml de sílice) dando un sólido de color hueso (801,4 mg, rendimiento del 76%).

¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO: 7,97 (1H, d), 8,27 (1H, d), 14,85 (1H, sa).

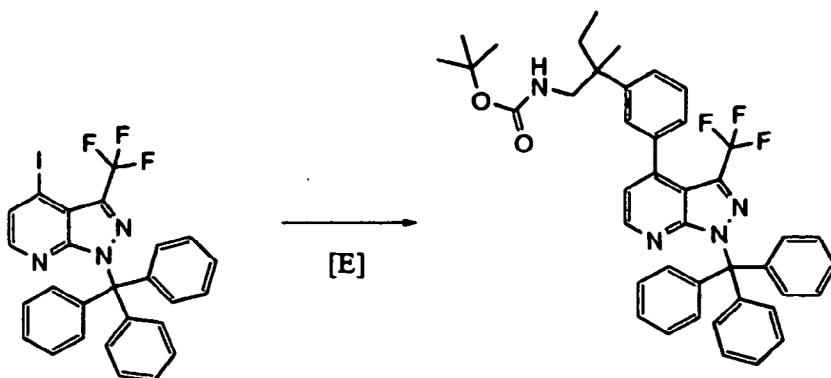


15

[D] - Preparación de 4-yodo-3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

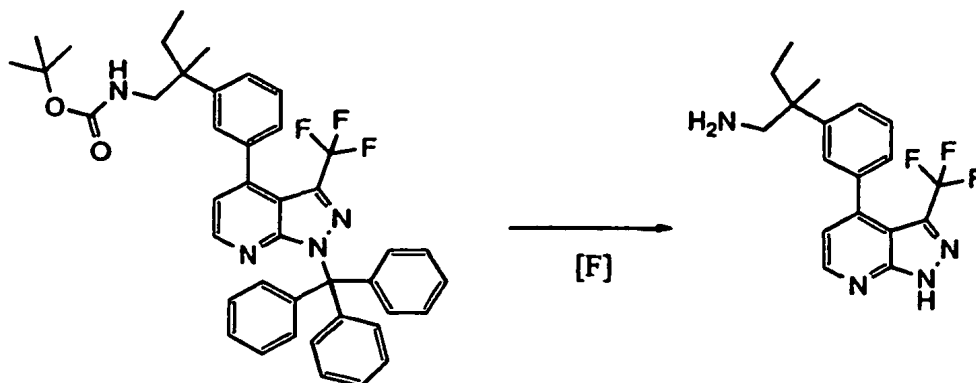
- 20 Se disolvió 4-yodo-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[5,4-b]piridina (100 mg, 0,3195 mmol) en DMF seca (1 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió en una porción hidruro de sodio (14,06 mg, 0,3515 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante ~15 minutos. Se añadió en una porción cloruro de tritilo (93,53 mg, 0,3355 mmol) y se agitó la disolución amarilla clara resultante a TA durante ~2 horas, momento en el cual había una suspensión viscosa amarilla clara. Se concentró este material a presión reducida para eliminar la DMF, dando una goma/sólido de color crema. Se repartió este material entre EtOAc y salmuera. Se lavó la fase orgánica con salmuera (3 x 2 ml), se secó
- 25 sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando un sólido de color crema (186,3 mg). Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna (EtOAc al 5-10% en hexanos, ~75 ml de sílice) dando un sólido blanco (164,3 mg, rendimiento del 93%).

30 ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO: 7,21 (6H, m), 7,32 (9H, m), 7,93 (1H, d), 8,00 (1H, d).



[E] - Preparación de 2-metil-2-(3-(3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)butilcarbamato de tert-butilo

Se disolvieron 4-yodo-3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (135 mg, 0,2431 mmol) y 2-metil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butilcarbamato de terc-butilo (94,65 mg, 0,2431 mmol) en dioxano seco (1 ml) y se añadió Na₂CO₃ (364,6 µl de 2 M, 0,7293 mmol). Se desgasificó la disolución (ciclos de vacío/nitrógeno x 5), se añadió Pd[P(tBu)₃]₂ (12,42 mg, 0,02431 mmol) y se agitó a 60°C durante la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta TA y se repartió entre EtOAc y Na₂CO₃ saturado. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc adicional (3 x 10 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un sólido morado oscuro. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna (EtOAc al 15% en hexanos, ~75 ml de sílice) dando una goma ligeramente marrón (164,7 mg, rendimiento del 98%).



[G] - Preparación de 2-metil-2-(3-(3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)butan-1-amina (Compuesto 213)

Se disolvió 2-metil-2-(3-(3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)butilcarbamato de terc-butilo (148 mg, 0,2142 mmol) en DCM seco (2 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente gota a gota trietilsilano (99,63 mg, 136,9 µl, 0,8568 mmol) seguido por TFA (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante ~1 hora 50 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida dando una goma/sólido marrón claro. Se repartió este material con éter y salmuera. Se lavó la fase de éter con HCl 1 M (2 x 10 ml) y se basificó la fase acuosa combinada con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se secó el EtOAc combinado sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando una goma incolora (56,5 mg). Se purificó este material mediante cromatografía en columna (MeOH al 4,5%/NH₄OH al 0,5% en DCM, ~75 ml de sílice, cargado en DCM) dando un polvo blanco (15 mg, rendimiento del 20%).

¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO): 0,70 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,60 (dd, J = 7,2, 13,8 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 7,2, 13,7 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 2H) y 8,74 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm

La tabla 12 a continuación representa datos para determinados compuestos a modo de ejemplo preparados en general mediante una ruta similar a la expuesta en el ejemplo 11.

Tabla 12

n.º	M+1 (obs)	TR (min.)	¹ H-RMN
213	349,1	3,12	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,70 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,60 (dd, J = 7,2, 13,8 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 7,2, 13,7 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 2H) y 8,74 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm
214	377,1	2,21	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,79 - 1,84 (m, 2H), 2,03 - 2,07 (m, 2H), 2,70 (s, 2H), 3,40 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 3,66 - 3,69 (m, 2H), 7,27 - 7,31 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,49 - 7,52 (m, 2H) y 8,69 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ppm
215	361,1	3,3	¹ H (DMSO) 1,78-1,86 (1H, m), 2,04-2,11 (1H, m), 2,24-2,37 (4H, m), 2,40 (3H, s), 3,20 (2H,d), 7,12 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,28 (1H, d), 7,58 (3H, sa, NH3), 8,72 (1H, d), 14,77 (1H, s, NH).
271	377,1	3,48	¹ H-RMN (400,0 MHz, CDCl ₃) d 0,76 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,58 (dt, 1H), 1,78 - 1,83 (m, 1H), 2,74 - 2,77 (m, 3H),
			2,99 (d, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,23 - 7,28 (m, 2H) y 8,68 (d, 1H) ppm

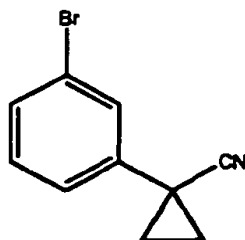
ES 2 389 992 T3

272	375,1	3,5	¹ H (DMSO) 1,21 (3H, t), 1,75-1,82 (1H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,11-2,27 (4H, m), 2,66 (2H, q), 2,79 (2H, s), 6,96 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,22 (1H, d), 8,64 (1 H, d).
273	329,9	3,48	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,55 - 1,58 (m, 2H), 1,78 - 1,81 (m, 2H), 7,31 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,43 (m, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 2H), 8,73 (d, J = 4,6 Hz, 1 H) y 14,78 (s, 1H) ppm
274	365	3,25	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,79 (dd, J = 9,3, 19,7 Hz, 1 H), 1,94 - 2,09 (m, 1H), 2,16 - 2,25 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 7,00 (s, 1 H), 7,05 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 4,6 Hz, 1 H) y 8,69 (d, J = 4,6 Hz, 1 H) ppm
275	391,06	2,98	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,76 - 1,83 (m, 2H), 2,02 - 2,08 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 3,12 - 3,42 (señal enmascarada, 4H), 3,64 - 3,69 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,17 (s, 1 H), 7,26 - 7,27 (m, 1H), 7,29 (s, 1H) y 8,68 (d, 1H) ppm
276	395,1	3	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,77 - 1,84 (m, 2H), 2,06 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,69 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 3,8, 16,5 Hz, 2H), 7,18 - 7,22 (m, 2H), 7,30 - 7,33 (m, 2H) y 8,71 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm
277	367,1	3,47	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,63 (t, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,52 (dd, 1H), 1,75 (dd, 1H), 2,63 - 2,67 (m, 1 H), 2,82 (d, 1 H), 7,14 - 7,18 (m, 2H), 7,25 - 7,28 (m, 2H) y 8,70 (d, 1 H) ppm.
278	333,1	2,93	¹ H (DMSO) 0,95-1,00 (2H, m), 1,01-1,06 (2H, m), 3,12 (2H, s), 7,30 (1H, d), 7,37-7,42 (1 H, m), 7,48 (1 H, s), 7,50-7,54 (2H, m), 7,74 (3H, sa, NH3), 8,74 (1H, d), 14,80 (1H, sa, NH).
279	343,1	3,63	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,97 - 2,07 (m, 1 H), 2,24 - 2,35 (m, 1H), 2,63 - 2,79 (m, 4H), 7,31 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 7,55 - 7,63 (m, 3H), 8,72 (d, J = 4,6 Hz, 1H) y 14,78 (sa, 1H, NH) ppm
280	347,1	3,17	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,75 - 1,83 (m, 1 H), 1,97 - 2,04 (m, 1H), 2,14 - 2,26 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 3H), 7,43 - 7,47 (m, 1H) y 8,68 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm
281	335,05	3,04	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,74 (t, 3H), 1,46 - 1,57 (m, 1H), 1,74 - 1,81 (m, 1 H), 2,50 - 2,58 (m, 1H), 2,76 - 2,86 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,45 (t, 1 H) y 8,67 (d, 1H) ppm
282	347,1	3,13	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,73 - 0,82 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,77 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 2H) y 8,65 (d, 1H) ppm
284	365,1	2,8	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,70 - 1,73 (m, 1 H), 2,00 - 2,04 (m, 1H), 2,73 - 2,77 (m, 3H), 3,12 - 3,19 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 3H), 7,45 (t, 1H) y 8,65 (d, 1 H) ppm
285	379,1	2,93	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,28 (s, 3H), 1,79 - 1,85 (m, 1H), 1,95 - 2,02 (m, 1H), 2,67 (d, 1 H), 2,79 (d, 1 H), 3,01 - 3,08 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,16 - 3,23 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,46 - 7,48 (m, 2H) y 8,68 (d, 1 H) ppm
286	379,1	2,93	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,28 (s, 3H), 1,77 - 1,85 (m, 1H), 1,96 - 2,03 (m, 1H), 2,67 (d, 1H), 2,79 (d, 1H), 3,01 - 3,05 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,17 - 3,23 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,28 - 7,30 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,46 - 7,48 (m, 2H) y 8,68 (d, 1H) ppm
287	379,1	2,93	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,28 (s, 3H), 1,79 - 1,85 (m, 1H), 1,95 - 2,02 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 3,01 - 3,05 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,18 - 3,21 (m, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,46 - 7,48 (m, 2H) y 8,69 (d, 1H) ppm
288	377,05	2,99	(DMSO, 400 MHz) 0,77 (3H, t), 2,02 (2H, q), 3,55 (1H, d), 3,70 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,42-7,44 (2H, m), 7,49-7,58 (2H, m), 7,63 (1H, s), 8,72 (1H, d), 14,75 (1H, s a).
289	424	4,12	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 14,74 (s, 1H), 8,70 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,17 (m, 11 H), 4,44 (s, 2H), 3,59 (s, 2H) y 0,90 (s, 4H) ppm
290	334	3,11	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 14,74 (s, 1H), 8,70 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,23 (m, 5H), 4,70 (s, 1H), 3,57 (s, 2H) y 0,95 - 0,75 (m, 4H) ppm
291	348	3,31	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 14,75 (s, 1 H), 8,70 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 4H), 4,82 (m, 1H), 3,52 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,50 - 2,24 (m, 4H) y 2,00 - 1,77 (m, 2H) ppm

ES 2 389 992 T3

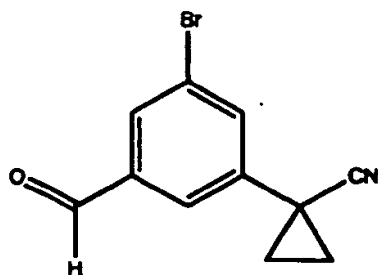
292	391,11	3,12	(DMSO, 400 MHz) 0,76 (3H, t), 2,01 (2H, q), 2,41 (3H, s), 3,51 (2H, d), 3,68 (2H, d), 7,23 (1 H, s), 7,25 (1H, s), 7,30 (1H, d), 7,32 (1H, s), 7,64 (1H, s), 8,72 (1H, d), 14,76 (1H, s).
293	367,14	2,49	(DMSO, 400 MHz) 0,71 (3H, t), 1,86-2,08 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,99 (2H, d), 7,20 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,30 (1H, s), 8,71
294	293	2,12	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 8,67 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,55 - 7,41 (m, 3H), 7,32 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 3,95 (sa, 2H) y 3,82 (s, 2H) ppm
295	401,1	3,14	(DMSO, 400 MHz) 1,92 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,69 (1H, d), 3,89 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,33, (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,47 (1H, s), 8,00 (1 H, s), 8,69 (1H, d), 14,74 (1 H, s a).
296			(DMSO, 400 MHz) 0,79 (3H, t), 2,06 (2H, q), 2,40 (3H, s), 3,74 (1H, d), 3,90 (1H, d), 7,12 (d a), 7,21 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,29 (1H, s), 8,58 (1H, d), 10,03 (1 H, s a).
297	351,07	2,38	¹ H-RMN (DMSO, 400 MHz) 2,40 (3H, s), 2,85-2,93 (2H, m), 3,20 (3H, s), 4,34-4,37 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,27 (1 H, s), 7,28 (1H, s), 7,29 (1H, s), 8,39 (1H, s, formiato), 8,70 (1H, d).
298	389	2,71	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 8,66 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 3H), 7,30 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,95 (t, J = 7,2 Hz, 1H) y 1,85 - 0,71 (m, 13H) ppm
299	389	2,76	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 8,66 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 3H), 7,30 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,97 (sa, 2H), 3,84 (t, J = 6,8 Hz, 1H) y 1,77 - 0,78 (m, 13H) ppm
300	403	2,84	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 8,66 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 1,6, 5,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,85 (sa, 2H), 3,81 (t, J = 6,8 Hz, 1 H) y 1,70 - 0,66 (m, 15H) ppm
307	347,03	2,4	¹ H (400 MHz, DMSO) 1,36-1,47 (1H, m), 1,68-1,76 (3H, m), 1,93-2,09 (2H, m), 2,66 (1H, q), 3,16 (1H, q), 7,19 (1 H, d), 7,29 (1H, d), 7,33 (1H, s), 7,38 (1H, t), 7,43 (1H, t), 8,63 (1H, d).
309	321	2,3	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 8,43 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 3H), 7,06 (dd, J = 1,7, 6,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,25 (sa, 2H), 1,40 - 1,31 (m, 2H) y 0,54 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm
311	408	3,22	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,63 - 1,66 (m, 2H), 1,82 - 1,86 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 7,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (s, 1H) y 8,72 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm.
312	386	8,2	¹ H-RMN (CD ₃ OD): 1,54-1,58 (2H, m), 1,75-1,79 (2H, m), 1,87-1,94 (2H, m), 2,79-2,88 (2H, m), 3,60-3,63 (2H, m), 7,25-7,31 (3H, m), 7,38 (1H, d), 8,67-8,69 (1H, d).
313	370	10,02	
314	391,04	2,46	(400 MHz, DMSO) 0,61 (3H, m), 1,21 (1 H, s a), 1,59-1,68 (2H, m), 2,35 (3H, s), 3,20-4,01 (5H, m), 7,07-7,09 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,33 (1H, s), 8,56 (1H, s).
315	410	8,82	¹ H-RMN (MeOD) 1,57-1,59 (6H, m), 1,78-1,80 (4H, m), 7,27-7,28 (1H, d), 7,38 (1 H, s), 7,45 (1H, s), 7,54-7,55 (1H, d), 8,69-8,70 (1H, d)
316	415	3,43	¹ H-RMN (MeOD): 1,26-1,28 (6H, s), 1,54-1,57 (2H, m), 1,75-1,84 (4H, m), 2,79-2,83 (2H, m), 7,24-7,29 (2H, m), 7,38 (1H, s), 8,67-8,68 (1H, d).
317	414	7,39	¹ H-RMN (MeOD): 1,26 (6H, s), 1,54-1,57 (2H, m), 1,75-1,83 (4H, m), 2,76-2,80 (2H, m), 7,18-7,20 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,38 (1H, s), 8,61-8,62 (1 H, d).
318	350	3,34	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 14,79 (sa, 1H), 8,67 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,21 (m, 5H), 3,50 (dd, J = 10,5, 16,5 Hz, 2H), 1,75 (dd, J = 7,4, 13,8 Hz, 1H), 1,59 (dd, J = 7,4, 13,8 Hz, 1H), 1,23 (s, 3H) y 0,62 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm
324	345	3,6	H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 14,80 (sa, 1H), 8,72 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,39 (s, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 2H), 2,42 (s, 3H) y 1,71 (s, 6H) ppm
329	386	2,9	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,51 - 1,54 (m, 2H), 1,76 - 1,80 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,19 (s, 1 H, NH), 7,29 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,52 (s, 1 H, NH) y 8,52 8,53 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 12 Preparación de 1-(3-(3-aminopropil)-5-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il)fenil)ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto 283)



5 Preparación de 1-(3,5-dibromofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo

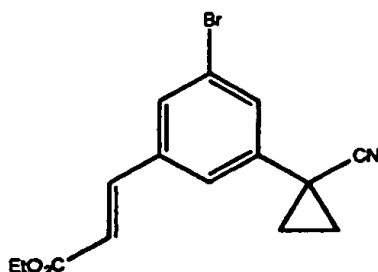
Se añadió en porciones hidruro de sodio (1,601 g, 40,02 mmol) a lo largo de 10 minutos a una disolución de 2-(3,5-dibromofenil)acetonitrilo (5,0 g, 18,19 mmol) en DMSO (40 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 40 min., entonces se enfrió en un baño de hielo mientras se añadía gota a gota 1,2-dibromoetano (3,588 g, 1,646 ml, 19,10 mmol). Entonces se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo/tolueno (3 x 150 ml, 2:1). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con HCl 1 M, agua, y salmuera, entonces se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto sobre sílice (Companion, 120 g) eluyendo con EtOAc al 1-20%:éter de petról. dando 1-(3,5-dibromofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo como un sólido amarillo claro (4,56 g, 83%).



20 Preparación de 1-(3-bromo-5-formil-fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo

Se colocó iPrMgCl.LiCl en THF (5,429 ml del 14% p/v, 5,233 mmol) en un matraz de 3 bocas secado en horno bajo nitrógeno. Se enfrió el matraz hasta -20°C y se añadió en una porción 1-(3,5-dibromofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (1,5 g, 4,984 mmol). Se mantuvo la temperatura entre -20 y -10°C durante 90 minutos. Entonces se añadió DMF (400,7 mg, 424,5 µl, 5,482 mmol) y se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NH₄Cl (disol. ac. sat.) seguido por acetato de etilo y agua. Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto sobre sílice (Companion, 24 g) eluyendo con EtOAc al 2-30%:éter de petról. dando 1-(3-bromo-5-formil-fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo como un sólido blanco (1,037 g, 83%).

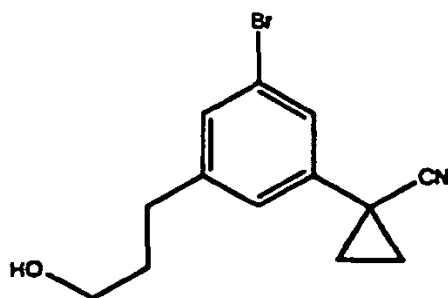
30



Preparación de (E)-3-[3-bromo-5-(1-cianocianopropil)fenil]prop-2-enoato

35 A una suspensión de bromuro de (2-metoxi-2-oxo-etil)-trifenil-fosfonio (1,502 g, 3,618 mmol) en THF (15 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió gota a gota LHMDS en THF (3,358 ml de 1 M, 3,358 mmol). Se agitó la mezcla durante 10 min., entonces se enfrió hasta -25°C. Se disolvió 1-(3-bromo-5-formil-fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (500 mg, 1,999 mmol) en 1 ml de THF y se añadió a la reacción. Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 hora. Se extinguió la reacción con MeOH (2 ml) y entonces se repartió

entre acetato de etilo y salmuera. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se secó, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto sobre sílice (Companion, 24 g) eluyendo con EtOAc al 1-20%:éter de petró. dando (E)-3-[3-bromo-5-(1-cianociclopropil)fenil]prop-2-enoato de metilo como un sólido amarillo (594 mg, 97%).

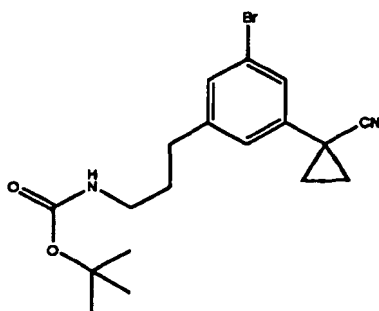


5

Preparación de 1-[3-bromo-5-(3-hidroxipropil)fenil]ciclopropano-1-carbonitrilo

10 A (E)-3-[3-bromo-5-(1-cianociclopropil)fenil]prop-2-enoato de metilo (590 mg, 1,927 mmol) en THF (15 ml) a 0°C se le añadió borohidruro de litio (125,9 mg, 5,781 mmol). Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió HCl (2 M, disol. ac.) y se agitó la reacción durante 5 minutos hasta que la efervescencia disminuyó. Se añadió NaHCO₃ (disol. ac. sat.) y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto sobre sílice (Companion, 40 g) eluyendo con EtOAc al 10-80%:éter de petró. dando 1-[3-bromo-5-(3-hidroxipropil)fenil]ciclopropano-1-carbonitrilo como un aceite amarillo (64 mg, 67%).

15



20

Preparación de N-[3-[3-bromo-5-(1-cianociclopropil)fenil]propil]carbamato de terc-butilo.

25 A una disolución de 1-[3-bromo-5-(3-hidroxipropil)fenil]ciclopropano-1-carbonitrilo (364 mg, 1,299 mmol) y trietilamina (394,3 mg, 543,1 µl, 3,897 mmol) en DCM (6 ml) a 0°C se le añadió gota a gota MsCl (223,1 mg, 150,7 µl, 1,948 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min., entonces se vertió en 5 ml de agua. Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, entonces se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se usó esta mezcla bruta en la siguiente etapa.

25

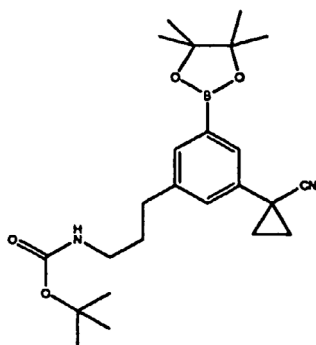
30 A una disolución de mesilato bruto en DMF (3 ml) se le añadió azida sódica (101,4 mg, 1,559 mmol). Se agitó la mezcla a 80°C durante 1 hora, se dejó enfriar, entonces se vertió en agua. Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, entonces se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. No se concentró completamente. Se llevó el producto bruto a la siguiente etapa.

30

35 A una disolución de 1-[3-(3-azidopropil)-5-bromo-fenil]ciclopropano-1-carbonitrilo (396 mg, 1,298 mmol) en THF (5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió PPh₃ (347,3 mg, 1,324 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó durante 24 horas. Se concentró la reacción a presión reducida y se llevó directamente a la siguiente etapa. Se disolvió de nuevo el residuo en dioxano (12 ml) y agua (4 ml) y se añadió carbonato de potasio (179,4 mg, 1,298 mmol) seguido por dicarbonato de di-terc-butilo (283,3 mg, 1,298 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 1 hora. Se retiró el dioxano a presión reducida y se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto sobre sílice (Companion, 24 g) eluyendo con EtOAc al 2,5-50%:éter de petró. dando N-[3-[3-bromo-5-(1-cianociclopropil)fenil]propil]carbamato de terc-butilo como un aceite incoloro (315 mg, 64% a lo largo de 4 etapas).

40

45

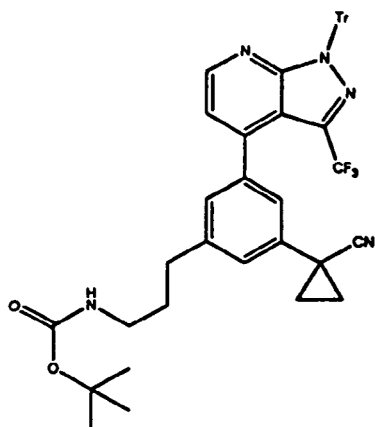


Preparación de N-[3-[3-(1-cianociclopropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propil]carbamato de terc-butilo

5

Se disolvió N-[3-[3-bromo-5-(1-cianociclopropil)fenil]propil]carbamato de terc-butilo (315 mg, 0,8305 mmol) en dioxano (5 ml) y se añadió bis(pinacolato)diboro (253,1 mg, 0,9966 mmol) seguido por acetato de potasio (244,6 mg, 2,492 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción y se cargó con nitrógeno 5 veces, entonces se añadió Pd(dppf)C12.DCM (33,91 mg, 0,04152 mmol). Se sometió a reflujo la reacción durante 4 horas a 90°C, entonces se dejó que se enfriara y se diluyó con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto sobre sílice (Companion, 24 g) eluyendo con EtOAc al 2,5-40%:éter de pet. dando N-[3-[3-(1-cianociclopropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propil]carbamato de terc-butilo como una espuma blanca (250 mg, 71%).

10

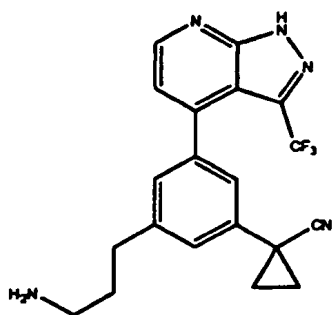


15

Preparación de 3-(3-(1-cianociclopropil)-5-(3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)propilcarbamato de terc-butilo

20 Se disolvió N-[3-[3-(1-cianociclopropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propil]carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,1173 mmol) en dioxano (2 ml) y se añadió 4-yodo-3-(trifluorometil)-1-tritil-pirazolo[5,4-b]piridina (65,14 mg, 0,1173 mmol) seguido por carbonato de sodio (176,0 µl de 2 M, 0,3519 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción y se cargó con nitrógeno 5 veces, entonces se añadió Pd[P(tBu)₃]₂ (8,994 mg, 0,01760 mmol) y se calentó la reacción a 60°C durante la noche. Tras el enfriamiento, se añadieron agua y acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto sobre sílice (Companion, 12 g) eluyendo con EtOAc al 2,5-50%:éter de petrol. dando 3-(3-(1-cianociclopropil)-5-(3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)propilcarbamato de terc-butilo como un aceite viscoso (72 mg, 84%).

25



30

Preparación de 1-(3-(3-aminopropil)-5-(3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)ciclopropanocarbonitrilo

5 Se disolvió 3-(3-(1-cianociclopropil)-5-(3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)propilcarbamato de terc-butilo (72 mg, 0,09893 mmol) en DCM (3 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió trietilsilano (46,01 mg, 63,20 µl, 0,3957 mmol) seguido por TFA (0,5 ml). Se agitó la reacción a 0°C durante 1 hora, entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el producto bruto en DMSO y se purificó mediante FractionLynx. Se hicieron pasar las fracciones a través de cartuchos de bicarbonato obteniendo base libre y se liofilizaron dando 1-(3-(3-aminopropil)-5-(3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)ciclopropanocarbonitrilo como un sólido blanco

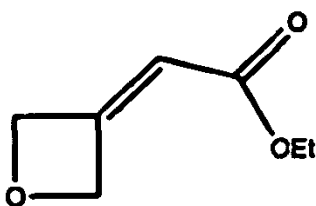
10 ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,53 - 1,59 (m, 2H), 1,70 - 1,79 (m, 4H), 2,60 - 2,65 (m, 2H), 2,67 - 2,71 (m, 2H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 2H) y 8,54 - 8,58 (m, 1H) ppm.

15 La tabla 13 a continuación representa datos para determinados compuestos a modo de ejemplo preparados en general mediante una ruta similar a la expuesta en el ejemplo 12.

Tabla 13

n.º	M+1 (obs)	TR (min.)	¹ H-RMN
283	386,1	2,8	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,53 - 1,59 (m, 2H), 1,70 - 1,79 (m, 4H), 2,60 - 2,65 (m, 2H), 2,67 - 2,71 (m, 2H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 2H) y 8,54 - 8,58 (m, 1H) ppm
301	318,1	2,55	¹ H-RMN (400,0 MHz, MeOH) d 1,62 - 1,65 (m, 2H), 1,82 - 1,85 (m, 2H), 2,08 (q, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,45 (s, 1 H), 7,64 (t, 1 H), 7,69 (s, 1H), 8,26 (s, 1H) y 8,61 (d, 1H) ppm.
302	346,1	2,65	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,58 - 1,62 (m, 2H), 1,67 - 1,80 (m, 4H), 2,54 - 2,61 (m, 4H), 2,67 - 2,74 (m, 2H), 7,05 - 7,07 (m, 1 H), 7,25 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,31 7,32 (m, 2H) y 8,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm
303	373,1	3,15	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,54 - 1,57 (m, 2H), 1,76 - 1,79 (m, 2H), 2,81 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,71 (sa, 1 H, OH), 7,22 (s, 1 H), 7,25 - 7,27 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 8,68 (d, J = 4,7 Hz, 1H) y 14,80 (sa, 1H, NH) ppm.
304	372,1	2,29	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,55 - 1,58 (m, 2H), 1,75 - 1,78 (m, 2H), 2,74 - 2,77 (m, 2H), 2,84 - 2,87 (m, 2H), 7,21 - 7,22 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,4 Hz, 1 H) y 8,64 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm

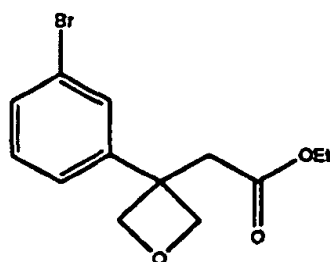
20 Ejemplo 13 Preparación de (3-(3-(3-(trifluorometil)-1H-pirazolo(3,4-b)piridin-4-il)fenil)oxetan-3-il)metanamina (Compuesto 305)



25 Preparación de 2-(oxetan-3-iliden)acetato de etilo

A una disolución de oxetan-3-ona (500 mg, 6,938 mmol) en DCM (15,00 ml) a 0°C se le añadió 2-trifenilfosforanilidenacetato de etilo (2,659 g, 7,632 mmol). Se dejó que la disolución se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de sílice (lavando con EtOAc al 30%:éter de petrol.) y se eliminó el disolvente a presión reducida dando 2-(oxetan-3-iliden)acetato de etilo como un aceite viscoso incoloro (815 mg, 79%).

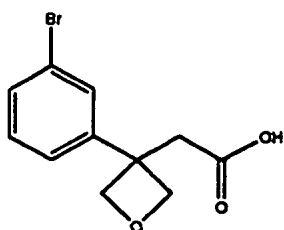
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,29 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 5,32-5,34 (m, 2H), 5,52-5,54 (m, 2H), 5,64-5,66 (m, 1H) ppm.



Preparación de 2-[3-(3-bromofenil)oxetan-3-il]acetato de etilo

- 5 A una disolución de $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (171,3 mg, 0,3518 mmol) en 30 ml de dioxano se le añadió KOH acuoso (6,097 ml de 1,5 M, 9,145 mmol) seguido por 2-(oxetan-3-iliden)acetato de etilo (1 g, 7,035 mmol) y una disolución de ácido (3-bromofenil)borónico (2,119 g, 10,55 mmol) en 10 ml de dioxano. Se agitó la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, entonces se añadió más ácido (3-bromofenil)borónico (706 mg, 0,5 eq.) y se agitó la reacción durante la noche. Se añadió salmuera y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las
- 10 fases orgánicas combinadas con salmuera y entonces se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto sobre sílice (Companion, 80 g) eluyendo con EtOAc al 1-20%:éter de petróleo. dando 2-[3-(3-bromofenil)oxetan-3-il]acetato de etilo como un aceite amarillo (1,50 g, 71%).

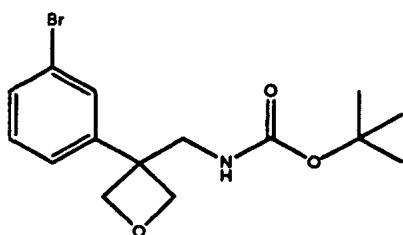
15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,15 (t, 3H), 3,13 (s, 2H), 4,05 (q, 2H), 4,86 (d, 2H), 5,00 (d, 2H), 7,19-7,42 (m, 4H) ppm.



Preparación de ácido 2-[3-(3-bromofenil)oxetan-3-il]acético

- 20 Se disolvió 2-[3-(3-bromofenil)oxetan-3-il]acetato de etilo (1,5 g, 4,513 mmol) en MeOH (25 ml) y se enfrió hasta 0°C . Se añadió NaOH (9,026 ml de 1 M, 9,026 mmol) y se dejó que la reacción se calentara hasta ta durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se neutralizó la disolución con 2 eq. de HCl (disol. 1 M, 9,026 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida dando ácido 2-[3-(3-bromofenil)oxetan-3-il]acético como un
- 25 aceite amarillo viscoso (1,287 g, 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 3,18 (s, 2H), 4,84 (d, 2H), 4,99 (d, 2H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H) ppm.



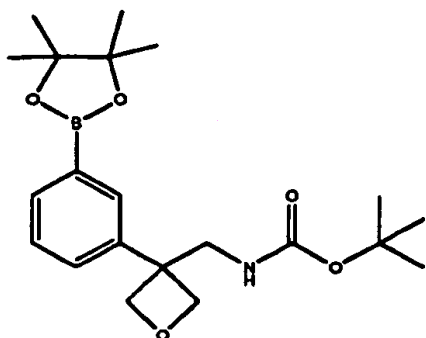
30

Preparación de N-[(3-(3-bromofenil)oxetan-3-il)metil]carbamato de terc-butilo

- 35 Se disolvió ácido 2-[3-(3-bromofenil)oxetan-3-il]acético (840 mg, 2,789 mmol) en terc-butanol (8 ml) y se añadió trietilamina (310,5 mg, 427,7 μl , 3,068 mmol) seguido por difenilfosforilazida (844,3 mg, 661,2 μl , 3,068 mmol). Se calentó a 80°C durante 4 horas. Se dejó que la reacción se enfriara y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con disol. de ácido cítrico al 5%, NaHCO_3 (disol. ac. sat.) y salmuera. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO_4 , se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se adsorbió previamente el producto bruto sobre sílice y se purificó (Companion, 40 g) eluyendo con EtOAc al 2,5-
- 40 50%:éter de petróleo. dando N-[(3-(3-bromofenil)oxetan-3-il)metil]carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (433 mg, 45%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,43 (s, 9H), 3,68 (d, 2H), 4,72 (sa, 1H, NH), 4,75 (2H), 4,92 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,20

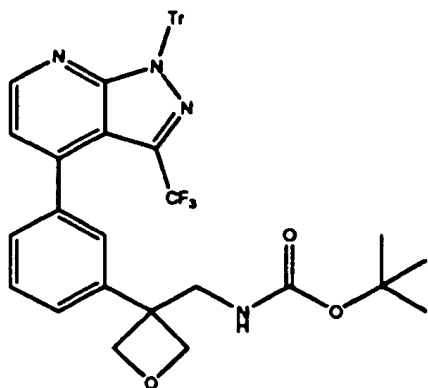
(s, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H) ppm.



5 Preparación de N-[[3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]oxetan-3-il]metil]carbamato de terc-butilo

Se disolvió N-[[3-(3-bromofenil)oxetan-3-il]metil]carbamato de terc-butilo (151 mg, 0,4412 mmol) en dioxano (3 ml) y se añadió bis(pinacolato)diboro (168,1 mg, 0,6618 mmol) seguido por KOAc (129,9 mg, 1,324 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción y se cargó con nitrógeno 5 veces, entonces se añadió Pd(dppf)Cl₂.DCM (18,02 mg, 0,02206 mmol) y se calentó la reacción hasta 90°C durante 4 horas. Se dejó que la reacción se enfriara y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto sobre sílice (Companion, 12 g) eluyendo con EtOAc del 2,5% al 50%:éter de pet. dando N-[[3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]oxetan-3-il]metil]carbamato de terc-butilo como un aceite viscoso (132 mg, 77%).

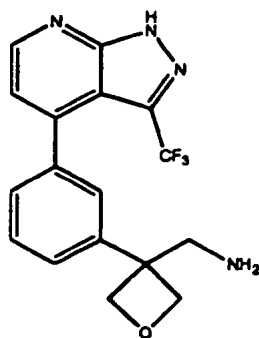
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,26 (s, 12H), 1,37 (s, 9H), 3,70 (d, 2H), 4,60 (sa, 1H, NH), 4,77 (d, 2H), 5,00 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H) ppm.



20 Preparación de N-[[3-[3-[3-(trifluorometil)-1-tritil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]fenil]oxetan-3-il]metil]carbamato de terc-butilo

Se disolvió N-[[3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]oxetan-3-il]metil]carbamato de terc-butilo (65 mg, 0,1670 mmol) en dioxano (3 ml) y se añadió 4-yodo-3-(trifluorometil)-1-tritil-pirazolo[3,4-b]piridina (92,74 mg, 0,1670 mmol) seguido por carbonato de sodio (250,5 µl de 2 M, 0,5010 mmol). Se desgasificó la reacción y se cargó con nitrógeno 5 veces, entonces se añadió Pd[P(tBu)₃]₂ (12,80 mg, 0,02505 mmol). Se calentó la reacción a 60°C durante la noche. Tras el enfriamiento, se añadió agua seguido por acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto sobre sílice (Companion, 12 g) eluyendo con EtOAc al 2,5-50%:éter de pet. dando N-[[3-[3-[3-(trifluorometil)-1-tritil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]fenil]oxetan-3-il]metil]carbamato de terc-butilo como una espuma blanca (58 mg, 50%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,34 (s, 9H), 3,75 (d, 2H), 4,60 (sa, 1H, NH), 4,77 (d, 2H), 5,00 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 15H), 7,38 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 8,31 (d, 1H) ppm.



Preparación de (3-(3-(3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)oxetan-3-il)metanamina

- 5 Se disolvió N-[[3-[3-[3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]fenil]oxetan-3-il]metil]carbamato de terc-butilo (58 mg, 0,08397 mmol) en DCM (2 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió trietilsilano (39,06 mg, 53,65 µl, 0,3359 mmol) seguido por TFA (0,5 ml). Se agitó la reacción a 0°C durante 1 hora, entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el producto bruto en DMSO y se purificó mediante FractionLynx. Se hicieron pasar las fracciones a través de cartuchos de bicarbonato obteniendo base libre y se liofilizaron dando (3-(3-(3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)oxetan-3-il)metanamina (7,8 mg, 25%).

¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 3,02 (s, 2H), 4,66 (d, 2H), 4,77 (d, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (t, 1H) y 8,69 (d, 1H) ppm.

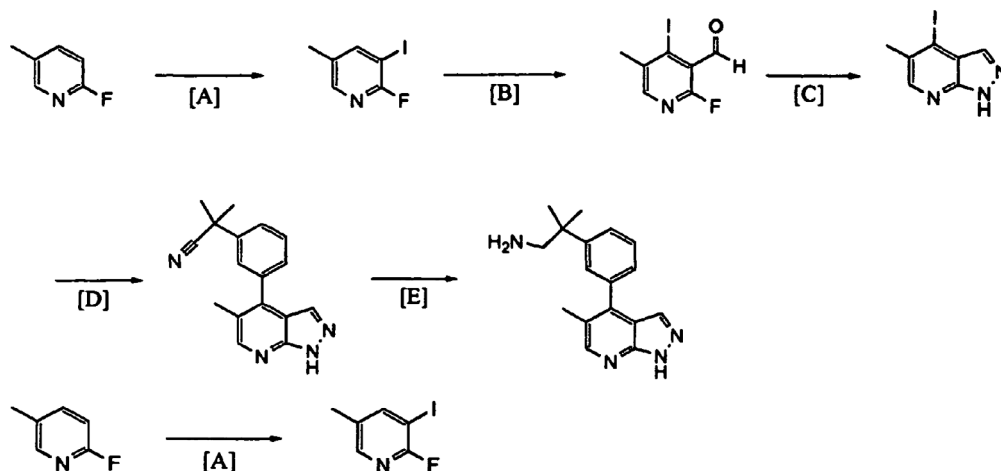
- 15 La tabla 14 a continuación representa datos para determinados compuestos a modo de ejemplo preparados en general mediante una ruta similar a la expuesta en el ejemplo 13.

Tabla 14

n.º	M+1 (obs)	TR min.	¹ H-RMN
233	281	2,27	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 3,08 (s, 2H), 3,58 (d, 0,4H), 4,71 (d, 1,6H), 4,79 (d, 0,4H), 4,83 (d, 1,6H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,54 - 7,60 (m, 2H), 7,73 - 7,75 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H) y 13,81 (sa, 1H, NH) ppm
305	349,1	2,79	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 3,02 (s, 2H), 4,66 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,77 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1 H) y 8,69 (d, J = 4,6 Hz, 1H) ppm
306	309,1	2,55	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,60 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 4,69 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,25 (q, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 1,2, 6,5 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H) y 13,38 (sa, 1H, NH) ppm

- 20 En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos en la tabla 1, son eficaces para la inhibición de PKCtheta. Se sometió a prueba la selectividad para la inhibición de PKCtheta mediante los compuestos de la invención y se muestran los resultados en el siguiente ejemplo. Los datos obtenidos muestran valores para la selectividad de la isoforma de PKCtheta mostrando las potencias de Ki para PKCtheta, PKCdelta y PKCalfa.

Ejemplo 14: Preparación de 2-metil-2-(3-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)propan-1-amina (Compuesto 237)

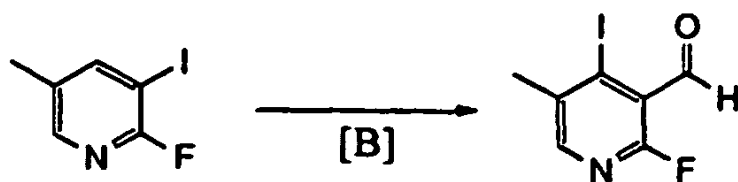


5 [A] - Preparación de 2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina

Se disolvió diisopropilamina (910,7 mg, 1,261 ml, 9,000 mmol) en THF seco (20 ml) y se enfrió hasta -78°C , se añadió lentamente gota a gota n-BuLi (3,600 ml de 2,5 M, 9,000 mmol) y entonces se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta -20°C a lo largo de 40 min. antes de volver a enfriarse hasta -78°C .

10 Se añadió gota a gota una disolución de 2-fluoro-5-metil-piridina (1,0 g, 9,000 mmol) en THF seco (10 ml) y se agitó la disolución a esta temperatura durante 2 horas. Entonces se añadió una disolución de yodo (2,284 g, 463,3 μl , 9,000 mmol) en THF (10 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora adicional a esta temperatura antes de extinguirse con agua. Se repartió la mezcla resultante entre disolución de tiosulfato de sodio y Et_2O , se separaron las fases orgánicas y se lavaron adicionalmente con NaCl saturado. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un aceite incoloro. Se purificó la mezcla resultante mediante cromatografía en columna (EtOAc al 30% en hexanos, ~ 200 ml de sílice) dando una espuma incolora (1,409 g, rendimiento del 66%).

20 ^1H -RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,42 (s, 1H) y 7,07 - 7,12 (s, 2H) ppm

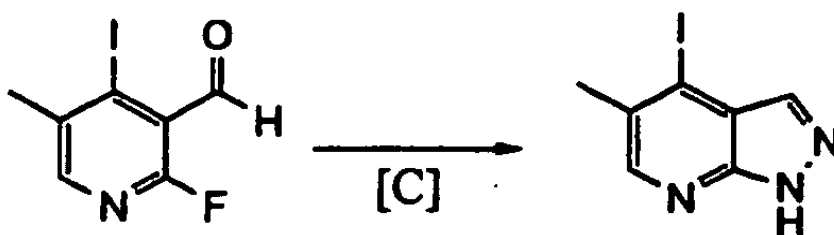


169

25 [B] - Preparación de 2-fluoro-4-yodo-5-metilnicotinaldehído

Se disolvió diisopropilamina (597,7 mg, 827,8 μl , 5,907 mmol) en THF seco (20 ml) y se enfrió hasta -78°C , se añadió lentamente gota a gota n-BuLi (1,607 g, 2,363 ml de 2,5 M, 5,907 mmol) y entonces se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta -20°C a lo largo de 40 min. antes de volver a enfriarse hasta -78°C .

30 Se añadió gota a gota una disolución de 2-fluoro-3-yodo-5-metil-piridina (1,4 g, 5,907 mmol) en THF seco (10 ml) y se agitó la disolución a esta temperatura durante 2 horas. Entonces se añadió DMF (431,8 mg, 457,4 μl , 5,907 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 3 horas más a esta temperatura antes de extinguirse con agua. Se diluyó la mezcla resultante con Et_2O y se separaron las fases orgánicas y se lavaron adicionalmente con NaCl saturado. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un aceite. Se purificó la mezcla resultante mediante cromatografía en columna (EtOAc al 30% en hexanos, ~ 200 ml de sílice) dando el producto como un sólido (1,565 g, rendimiento del 33%). ^1H -RMN (400,0 MHz, CDCl_3) d 2,43 (s, 3H), 8,07 (s, 1H) y 10,10 (s, 1H) ppm

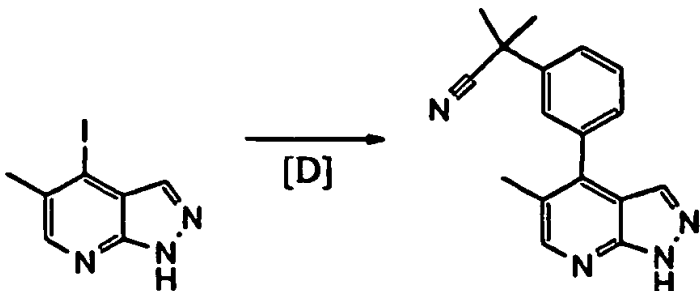


[C] - Preparación de 4-yodo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

- 5 Se disolvió 2-fluoro-4-yodo-5-metil-piridin-3-carbaldehído (510 mg, 1,924 mmol) en dioxano seco (10 ml) y se añadió en una porción hidrazina monohidratada (288,9 mg, 280,8 μ l, 5,772 mmol).

Se agitó la mezcla resultante a TA durante 30 minutos y entonces se dejó que se calentara hasta 90°C. Se mantuvo esta temperatura durante 3,5 horas. Entonces se concentró la mezcla y se repartió el residuo resultante entre EtOAc y Na₂CO₃ saturado. Se separaron las fases orgánicas y se lavaron con NaCl saturado. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un sólido que se trituró con DCM y hexanos dando un sólido de color salmón pálido (237 mg, rendimiento del 48%).

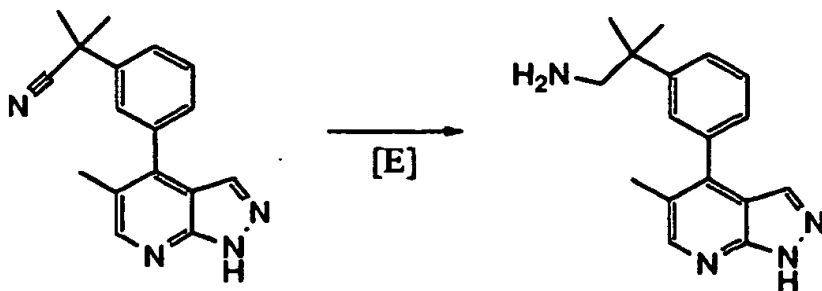
15 ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 2,46 (s, 3H), 7,87 (s, 1H) y 13,87 (sa, 1H) ppm; EM (ES⁺) 260



[D] - Preparación de 2-metil-2-(3-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)propanonitrilo

- 20 Se colocaron boronato-2-metil-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanonitrilo (200 mg, 0,7376 mmol), yoduro-4-yodo-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (191,1 mg, 0,7376 mmol), Na₂CO₃ (1,106 ml de 2M, 2,213 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (85,23 mg, 0,07376 mmol) en un tubo de microondas y se añadió dioxano seco (5,000 ml). Se agitó la suspensión resultante a 150°C en el microondas (usando una rampa de 10 minutos y enfriamiento con nitrógeno) durante 60 minutos. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y salmuera. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un aceite. Se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna (EtOAc al 10-100% en hexanos, ~100 ml de sílice, cargado en DCM) dando un aceite que se liofilizó a partir de MeCN/H₂O dando un sólido (217 mg, rendimiento del 57%).

30 ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,83 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 7,72 - 7,40 (m, 4H), 7,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H) y 13,69 (s, 1H) ppm; EM (ES⁺) 277



- 35 [E] - Preparación de 2-metil-2-(3-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)propan-1-amina

A una disolución enfriada de 2-metil-2-(3-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)propanonitrilo (108 mg, 0,3908 mmol) a 0°C en THF (20 ml) se le añadió lentamente una disolución de hidruro de aluminio y litio (781,5 μ l de 2 M, 1,563 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se agitara a 0°C durante 2 horas y entonces se dejó que se

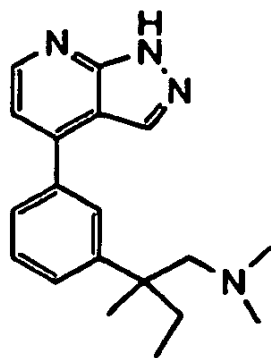
calentara hasta TA y se agitó durante 16 horas. Entonces se enfrió la mezcla hasta 0°C y se extinguió con agua. Se añadió EtOAc y se hizo pasar la mezcla a través de un lecho de Celite. Se separaron las fases orgánicas, se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un semisólido que se liofilizó a partir de MeCN/H₂O (34 mg, rendimiento = 31%).

5 ¹H-RMN (400,0 MHz, DMSO) δ 1,28 - 1,24 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,26 - 3,14 (m, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 3H), 7,78 (s, 1H) y 8,43 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ppm; EM (Es+) 281

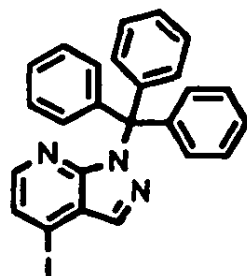
Tabla 15

n.º	M+1 (obs)	TR (min.)	¹ H-RMN
219	277	2,89	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,69 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 - 7,40 (m, 4H), 2,40 (s, 3H) y 1,83 (s, 6H) ppm
237	281	2,01	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) δ 8,43 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 3H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 3,26 - 3,14 (m, 2H), 2,34 (s, 3H) y 1,28 - 1,24 (m, 6H) ppm

10 Ejemplo 15: Preparación de 2-(3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)-N,N,2-trimetilbutan-1-amina (Compuesto 138)



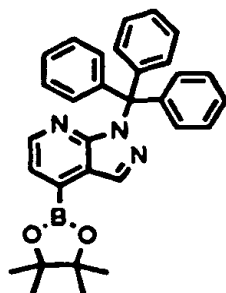
15 *Etapa 1: 4-Yodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina*



20 Se disolvió 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (15 g, 61,22 mmol) en dimetilformamida (300 ml) y se enfrió la disolución en un baño de hielo hasta 5°C. Se añadió en porciones hidruro de sodio (60%, 2,938 g, 73,46 mmol) y se dejó que se agitara a esta temperatura durante 2 horas. Tras este tiempo se añadió gota a gota una disolución de cloruro de tritilo (18,77 g, 67,34 mmol) en dimetilformamida (150 ml) a lo largo de 30 minutos. Tras 2 horas adicionales de agitación, se eliminó el disolvente mediante evaporación y se repartió el residuo entre acetato de etilo y bicarbonato saturado (2 x 100 ml). Se lavó adicionalmente la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando un aceite marrón. Se purificó este residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (fracción menos polar: regioisómero 2, 13,71 g, rendimiento del 46%; fracción más polar: regioisómero 3, sólido amarillo pálido, 8,06 g, rendimiento del 27%).

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,16-7,31 (15H, m), 7,59 (1H, d), 7,89 (1H, d) y 8,10 (1H, s) ppm; EM (ES⁺) 488.

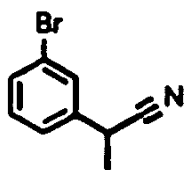
Etapa 2: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



- 5 Se disolvió una mezcla de 4-yodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (9,61 g, 19,72 mmol), acetato de potasio (5,806 g, 59,16 mmol) y bis(pinacol)diboro (6,008 g, 23,66 mmol) en dioxano (100 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 20 minutos, entonces se añadió en una porción complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (805,2 mg, 0,99 mmol) y se selló la mezcla de reacción y se calentó hasta 120°C detrás de un blindaje contra explosiones durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida produciendo el compuesto del título como un sólido beis (7,08 g, rendimiento del 74%).

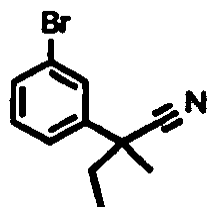
15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,35 (12H, s), 7,19-7,32 (16H, m) y 8,25-8,29 (2H, m) ppm; EM (ES^+) 488.

Etapa 3: 2-(3-Bromofenil)propanonitrilo



- 20 A una disolución de 3-bromofenilacetoneitrilo (12 g, 61,2 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) enfriada hasta 0°C, se le añadió en porciones hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (2,25 g, 56,3 mmol) a lo largo de 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 40 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (5,71 ml, 91,8 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora más. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna ISCO Companion, 330 g, EtOAc al 0-20%/petról.) produciendo el compuesto del título como un aceite incoloro (7,06 g, rendimiento del 55%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,55 (3H, d), 4,35 (1H, q), 7,37-7,46 (2H, m), 7,56 (1H, d) y 7,63 (1H, t) ppm.

30 Etapa 4: 2-(3-Bromofenil)-2-metilbutanonitrilo

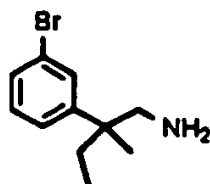


- 35 A una disolución de 2-(3-bromofenil)propanonitrilo (600 mg, 3,06 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) enfriada hasta 0°C, se le añadió en una porción hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (184 mg, 4,59 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 40 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de etilo (0,49 ml, 6,12 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas más. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna ISCO Companion, 40 g, EtOAc al 0-10%/petról.) produciendo el compuesto del título como un aceite pegajoso incoloro (0,526 g, rendimiento del 72%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 400 MHz) δ 0,84 (3H, t), 1,67 (3H, s), 1,98 (2H, q), 7,41 (1H, t), 7,51 (1H, m), 7,57 (1H, m) y 7,65

(1H, t) ppm.

Etapa 5: 2-(3-Bromofenil)-2-metilbutan-1-amina



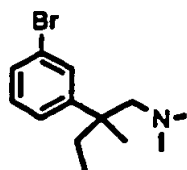
5

Se enfrió una disolución de 2-(3-bromofenil)-2-metilbutanonitrilo (1678,5 mg, 7,049 mmol) en THF seco (28 ml) en un baño de hielo. Se añadió lentamente gota a gota un complejo de $\text{AlH}_3:(\text{Me})_2\text{EtN}$, 0,5 M en PhMe (28,20 ml de 0,5 M, 14,10 mmol) y se agitó la disolución resultante a 0°C durante 30 min. Se dejó que la mezcla se calentara hasta TA y se agitó durante 4,5 horas. Se extinguió con cuidado la reacción mediante adición gota a gota de THF:agua 1:1 (~30 ml). Se agitó vigorosamente la suspensión resultante y se filtró a través de un lecho de Celite. Se repartió el sólido recogido entre EtOAc y salmuera y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un aceite marrón claro. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5% en DCM, cargado en DCM, ~200 ml de sílice) dando el producto como un aceite amarillo (1137,8 mg, rendimiento del 67%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0,60 (3H, t), 1,12 (2H, m), 1,49 (1H, m), 1,67 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,75 (1H, m) y 7,25 - 7,42 (4H, m) ppm; EM (ES^+) 244

20

Etapa 6: 2-(3-Bromofenil)-N,N,2-trimetilbutan-1-amina

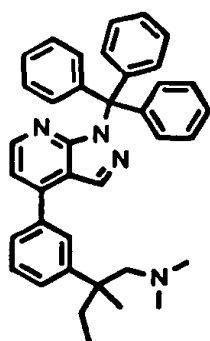


Se colocó una mezcla de 2-(3-bromofenil)-2-metilbutan-1-amina (200 mg, 0,8259 mmol) y ácido fórmico (311,7 mg, 255,5 μl , 6,772 mmol) en un vial Wheaton de 2,5 ml y se trató con formaldehído, al 37% en peso en agua (232,3 mg, 214,5 μl del 37% p/v, 2,643 mmol). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 30 minutos y entonces se agitó a 100°C durante 60 minutos. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y Na_2CO_3 saturado. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío dando un aceite viscoso amarillo. Se purificó esto sobre gel de sílice mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5% en DCM, ~75 ml de sílice) dando una goma incolora que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (MeOH, ~75 ml de sílice R-P, cargado en MeOH) dando un aceite blanco opaco (68,6 mg, rendimiento del 31%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0,53 (3H, t), 1,21 (3H, m), 1,45 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,92 (6H, m), 2,39 (2H, m) y 7,21 - 7,41 (4H, m) ppm; EM (ES^+) 272

35

Etapa 7: N,N,2-Trimetil-2-(3-(1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)butan-1-amina

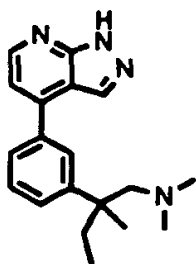


40

Se trató una suspensión de 2-(3-bromofenil)-N,N,2-trimetilbutan-1-amina (62 mg, 0,2295 mmol), 1-tritil-4-boronatoazaindazol (111,9 mg, 0,2295 mmol), Na_2CO_3 (344,2 μl de 2 M, 0,6885 mmol) en dioxano (2 ml) con

5 Pd[P(tBu)₃]₂ (5,867 mg, 0,01148 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 4 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta TA y se repartió entre EtOAc y salmuera. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando una goma naranja/marrón. Se purificó esto mediante cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM, ~75 ml de sílice) dando una goma naranja clara (91,4 mg, rendimiento del 72%). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0,60 (3H, t), 1,12 (2H, m), 1,41 (3H, m), 1,55 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,01 (6H, m), 7,25 (17H, m), 7,60 (2H, m), 7,71 (1H, m), 7,83 (1H, m) y 8,31 (2H, m) ppm; EM (ES⁺) 551

10 *Etapa 8: 2-(3-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)-N,N,2-trimetilbutan-1-amina*



15 Se disolvió N,N,2-trimetil-2-(3-(1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)butan-1-amina (89,3 mg, 0,1621 mmol) en DCM seco (2 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilsilano (75,39 mg, 103,6 µl, 0,6484 mmol) seguido por TFA (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 85 minutos y entonces se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc y HCl c./agua 1:1. Se extrajo adicionalmente la fase orgánica con HCl c./ agua 1:1 (3 x 20 ml) y se enfrió el material acuoso combinado en un baño de hielo y se basificó con cuidado con NaOH 5 M. Se extrajo la mezcla acuosa básica con EtOAc (3 x 20 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando una goma amarilla. Se purificó esto mediante cromatografía en columna (MeOH al 10% en DCM, ~75 ml) de sílice) dando una goma incolora que se trituró con pentano dando un polvo blanco (12,3 mg, rendimiento del 24%).

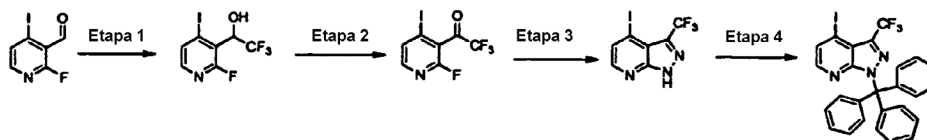
20 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,57 (dd, J=7,2, 13,8 Hz, 1H), 1,88-1,94 (m, 1H), 2,00 (s, 6H), 7,37 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,53 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,58 (d, J=4,7 Hz, 1H) y 13,82 (s, 1H) ppm; EM (ES⁺) 309

Tabla 16

n.º	M+1 (obs)	TR (min.)	¹ H-RMN
138	309,2	3,12	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,67 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,57 (dd, J = 7,2, 13,8 Hz, 1 H), 1,88 - 1,94 (m, 1H), 2,00 (s, 6H), 7,37 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,7 Hz, 1H) y 13,82 (s, 1H) ppm
141	295,2	2,67	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,68 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,63 (dd, J = 7,2, 13,8 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 7,2, 13,9 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,61 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,7 Hz, 1H) y 13,81 (s, 1H) ppm
151	281,2	2,87	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,73 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,63 (dd, J = 7,3, 13,9 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 7,3, 13,9 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,32 (s, 1H) y 8,64 (d, J = 4,7 Hz, 1H) ppm
152	281,2	2,84	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 0,73 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,63 (dd, J = 7,3, 13,9 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 7,3, 13,9 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,32 (s, 1H) y 8,64 (d, J = 4,7 Hz, 1H) ppm
310	324,05	1,92	¹ H-RMN: (DMSO, 400 MHz) 1,65 (2H, s a), 2,47 (3H, s), 2,98 (2H, s), 3,56 (1H, d), 3,93 (1H, d), 7,36 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,64 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,59 (1H, d), 13,83 (1H, s a).
319	319,01	2,95	

323	290,03	2,72	(400 MHz, DMSO) MEZCLA DE ISÓMEROS: 2,40 (3H, s, X), 2,48 (3H, s, Y), 3,71 (2H, s, X), 3,79 (2H, s, Y), 6,01-6,03 (2H, m, X+Y), 7,29 (1H, s, X), 7,35 (1H, s, Y), 7,37 (1H, d, X), 7,39 (1H, d, Y), 7,44 (2H, s, X), 7,54 (2H, s, Y), 7,70 (1H, s, X), 7,76 (1H, s, Y), 8,32 (1H, s, X), 7,75 (1H, s, Y), 8,34 (1H, s, X), 8,42 (1H, s, Y), 8,58 (1H, d, X), 8,60 (1H, d, Y), 13,79 (1H, a s, X), 13,82 (1H, a s, Y).
325	334,37	2,73	(DMSO, 400 MHz) 2,47 (3H, s), 2,81 (2H, d), 3,63 (1H, d), 3,80 (1H, d), 5,12 (1H, d), 5,19 (1H, d), 5,65-5,71 (1H, m), 5,37-5,38 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,72 (1H, s, NH), 8,28 (1H, s), 8,59 (1H, d), 13,81 (1H, s a).
326	349,05	2,9	(DMSO, 400 MHz) 2,47 (3H, s), 2,76 (3H, s), 2,81 (2H, d), 3,75 (1H, d), 3,84 (1H, d), 5,13 (1H, d), 5,17 (1H, d), 5,62-5,70 (1H, m), 7,73 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,63 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,59 (1H, d), 14,81 (1H, s a).
327	385,14	2,93	(DMSO, 400 MHz) 2,45 (3H, s), 3,34 (2H, s), 3,68 (1H, d), 3,86 (1H, d), 7,12-7,27 (5H, m), 7,30 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,59 (2H, d), 8,05 (1H, s), 8,57 (1H, d), 13,80 (1H, s a).
330	354	2,63	¹ H-RMN (400,0 MHz, DMSO) d 1,77 - 1,89 (m, 4H), 2,54 -2,61 (m, 2H), 2,78 - 2,82 (m, 2H), 7,48 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,31 (s, 1H) y 8,64 (d, J = 4,9 Hz, 1H) ppm

Ejemplo 16: 4-Metil-3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



5

Etapa 1: 2,2,2-Trifluoro-1-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etanol

Se disolvió 2-fluoro-4-yodo-piridin-3-carbaldehído (50 g, 199,2 mmol) en THF seco (600,0 ml) y se enfrió la mezcla hasta 3,5°C. Se añadió trimetil-(trifluorometil)silano (102,0 g, 106,0 ml, 717,1 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 minutos (temperatura mantenida a 3,6°C), entonces se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (9,960 ml de 1 M, 9,960 mmol) (en THF). La temperatura aumentó rápidamente hasta 23,6°C con la adición de aproximadamente 0,5 ml. Se añadió lentamente el resto de la disolución a lo largo de 10 minutos - la temperatura de reacción no aumentó adicionalmente. La mezcla de reacción se volvió marrón oscuro en color y se diluyó mediante adición lenta de HCl 6 M (500 ml) con el baño de hielo aún en el sitio. La temperatura aumentó hasta un máximo de 27,8°C. Se agitó la mezcla durante 10 minutos y entonces se enfrió de nuevo en un baño de hielo y se añadió parcialmente hidróxido de sodio (120 g en total) como sólido, entonces como una disolución concentrada en agua. El pH de la mezcla final fue de 6-7. Se diluyó la mezcla con EtOAc (500 ml) y se retiró la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 500 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (250 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite marrón oscuro que se purificó mediante filtración a través de un tapón de sílice eluyendo con un sistema de disolvente de EtOAc al 15% - 30%/hexanos. Se recogió el producto como un sólido beis (45 g, rendimiento del 71%).

¹H-RMN (400,0 MHz, CDCl₃) d 3,47 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,72 (m, 1H) ppm; EM (ES⁺) 322

25 Etapa 2: 2,2,2-Trifluoro-1-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etanona

Se disolvió 2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoro-4-yodo-3-piridil)etanol (45 g, 140,2 mmol) en tolueno anhidro (1 l). Se añadió en porciones óxido de manganeso (IV) (143,4 g, 1,402 mol) con agitación rápida. Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 3 horas y entonces se dejó que se enfriara y se filtró a través de un tapón de Celite. Se lavaron los residuos sólidos con EtOAc y se concentró el filtrado para dar un aceite rojo intenso que se suspendió en petrol. y entonces se filtró dando una impureza sólida blanca. Se concentró el filtrado dando el producto como un aceite rojo (40 g, rendimiento del 89%).

¹H-RMN (400,0 MHz, CDCl₃) d 7,65 (m, 1H), 7,91 (m, 1H) ppm; EM (ES⁺) 319

35

Etapa 3: 4-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Se disolvió 2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoro-4-yodo-3-piridil)etanona (40 g, 125,4 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml). Se añadió gota a gota hidrazina monohidratada (18,83 g, 18,30 ml, 376,2 mmol) y se calentó la mezcla hasta 90°C durante 90 minutos. Se enfrió la mezcla y se vertió en EtOAc (800 ml) y NaHCO₃ sat./salmuera 3:1 (500 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 min.), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se suspendió el residuo en DCM (50 ml) y se aisló el

40

sólido blanco resultante mediante filtración, se lavó con DCM y se secó (28,7 g, rendimiento del 73%).

$^1\text{H-RMN}$ (400,0 MHz, DMSO) δ 7,97 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 14,85 (s a, NH) ppm; EM (ES⁺) 314

5 *Etapa 4: 4-Metil-3-(trifluorometil)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina*

Se disolvió 4-yodo-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[5,4-b]piridina (28,7 g, 91,69 mmol) en DMF seca (300 ml). Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió en porciones hidruro de sodio (4,036 g, 100,9 mmol) a lo largo de 10 minutos. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos y entonces se trató con cloruro de tritilo (26,84 g, 96,27 mmol) en una porción. Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiental y se agitó durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se añadió lentamente agua (500 ml). Se dejó que el sólido resultante se agitara durante 30 minutos y entonces se filtró, se lavó con agua y se secó a 50°C a alto vacío (50,5 g, rendimiento del 99%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (400,0 MHz, DMSO) δ 7,15 - 7,17 (m, 6H), 7,23 - 7,32 (m, 9H), 7,89 (d, J = 4,7 Hz, 1H) y 7,95 (d, J = 4,8 Hz, 1H) ppm

Ejemplo 17:

20 *PKC theta*

Se preparó una disolución de tampón de ensayo que consistía en HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, EDTA 0,1 mM y Brij al 0,01%. Se preparó un tampón de enzima que contenía reactivos para dar concentraciones de ensayo finales de Triton X-100 al 0,00001%, fosfatidilserina 200 µg/ml, diacilglicerol 20 µg/ml, NADH 360 µM, fosfoenolpiruvato 3 mM, piruvato cinasa 70 µg/ml, lactato deshidrogenasa 24 µg/ml, DTT 2 mM, péptido de sustrato (ERM RPRKRQGSVRRRV) 100 µM y PKC theta cinasa 18 nM en tampón de ensayo. A 60 µl de este tampón de enzima, en una placa de 384 pocillos, se les añadieron 2 µl de disolución madre de VRT en DMSO. Se dejó que la mezcla se equilibrara durante 10 min. a 30°C. Se inició la reacción enzimática mediante la adición de 5 µl de disolución madre de ATP preparada en tampón de ensayo para dar una concentración de ensayo final de 240 µM. Se determinaron los datos de velocidad inicial a partir de la velocidad de cambio de absorbancia a 340 nM (correspondiente al consumo estequiométrico de NADH) usando un lector de placas Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) a lo largo de 15 min. a 30°C. Para cada determinación de Ki se obtuvieron por duplicado 12 puntos de datos que cubrían el intervalo de concentración de VRT de 0 - 20 µM (se prepararon disoluciones madre de DMSO a partir de una disolución madre de VRT 10 mM inicial con diluciones en serie 1:2 posteriores). Se calcularon los valores de Ki a partir de datos de velocidad inicial mediante regresión no lineal usando el paquete de software Prism (Prism 4.0a, Graphpad Software, San Diego, CA). Se representan los valores de Ki en las tablas 2 - 6 como A < 0,05 µM, A* > 0,21 µM, B < 0,5 µM, B* > 0,7 µM, BB* > 0,39 µM, C < 2,8 µM, C* > 1,2 µM, D* > 2,0 µM, D > 2,8 µM.

40 Compuestos A son: 1, 2, 3, 4, 5, 18, 31, 32, 34, 41, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 57, 62, 78, 85, 88, 98, 101, 103, 110, 111, 114, 122, 123, 129, 130, 131, 133, 134, 135, 136, 139, 141, 144, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 177, 178, 179, 184, 185, 188, 189, 191, 192, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 227, 228, 229, 232, 234, 235, 241, 249, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 290, 291, 292, 293, 296, 297, 301, 302, 303, 304, 305, 306. 307, 309, 310, 311, 312, 312, 314, 316, 317, 318, 319, 324, 328, 329 y 330.

Compuestos A* son: 100.

50 Compuestos B son: 6, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 28, 30, 36, 38, 39, 40, 42, 44, 52, 54, 55, 59, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 73, 74, 79, 80, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 99, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 113, 120, 121, 125, 126, 127, 128, 132, 137, 138, 140, 142, 143, 147, 158, 161, 163, 175, 176, 181, 182, 183, 186, 190, 193, 216, 218, 220, 224, 225, 231, 233, 236, 238, 240, 242, 243, 245, 246, 247, 248, 250, 251, 294, 308, 321, 323, 325, 326 y 327.

55 Compuestos B* son: 112, 115, 116, 117, 118, 119, 124, 180, 219, 221, 222, 226, 239, 244, 252, 253, 269, 270, 289, 295, 298, 320 y 322.

60 Compuestos C son: 9, 12, 15, 16, 26, 27, 35, 37, 43, 53, 58, 60, 69, 71, 72, 75, 76, 77, 81, 82, 83, 84, 96, 187, 203, 217, 223, 230, 237 y 315.

Compuestos D son: 7, 29, 33, 56 y 202.

Sin datos: 299 y 300.

65

ES 2 389 992 T3

PKC Delta

Se preparó una disolución de tampón de ensayo que consistía en HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, EDTA 0,1 mM y Brij al 0,01%. Se preparó un tampón de enzima que contenía reactivos para dar concentraciones de ensayo finales de Triton X-100 al 0,002%, fosfatidilserina 200 µg/ml, diacilglicerol 20 µg/ml, NADH 360 µM, fosfoenolpiruvato 3 mM, piruvato cinasa 70 µg/ml, lactato deshidrogenasa 24 µg/ml, DTT 2 mM, péptido de sustrato (ERMRRPRKRQGSVRRRV SEQ ID NO. 2) 150 µM y PKC delta cinasa 46 nM en tampón de ensayo. A 16 µl de este tampón de enzima, en una placa de 384 pocillos, se les añadió 1 µl de disolución madre de VRT en DMSO. Se dejó que la mezcla se equilibrara durante 10 min. a 30°C. Se inició la reacción enzimática mediante la adición de 16 µl de disolución madre de ATP preparada en tampón de ensayo para dar una concentración de ensayo final de 150 µM. Se determinaron los datos de velocidad inicial a partir de la velocidad de cambio de absorbancia a 340 nM (correspondiente al consumo estequiométrico de NADH) usando un lector de placas Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) a lo largo de 15 min. a 30°C. Para cada determinación de Ki se obtuvieron por duplicado 12 puntos de datos que cubrían el intervalo de concentración de VRT de 0 - 20 µM (se prepararon disoluciones madre de DMSO a partir de una disolución madre de VRT 10 mM inicial con diluciones en serie 1:2 posteriores). Se calcularon los valores de Ki a partir de los datos de velocidad inicial mediante regresión no lineal usando el paquete de software Prism (Prism 4.0a, Graphpad Software, San Diego, CA).

Compuestos A son: 41, 51, 129, 135, 148, 151, 155, 185, 204, 205, 212, 213, 234, 255, 258, 260, 261, 264, 266, 277, 281 y 318.

Compuestos B son: 1, 2, 3, 31, 32, 34, 40, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 98, 133, 134, 139, 141, 143, 144, 146, 149, 150, 152, 154, 162, 165, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 177, 178, 179, 184, 191, 192, 193, 194, 195, 197, 198, 199, 200, 201, 206, 207, 208, 209, 214, 215, 229, 232, 235, 254, 256, 257, 259, 262, 263, 265, 267, 268, 271, 273, 274, 275, 278, 280, 282, 284, 285, 286, 290, 293, 301, 302, 305, 306, 308, 311, 314, 319 y 330.

Compuestos C son: 4, 5, 6, 13, 18, 30, 36, 42, 44, 52, 55, 64, 66, 70, 71, 73, 74, 78, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 99, 104, 111, 122, 123, 130, 131, 132, 136, 138, 140, 142, 145, 153, 156, 157, 159, 160, 164, 166, 170, 176, 181, 182, 183, 186, 188, 196, 210, 211, 216, 225, 227, 228, 230, 231, 233, 237, 238, 241, 246, 248, 249, 250, 272, 276, 279, 283, 287, 288, 291, 297, 303, 309, 312, 323 y 328.

Compuestos C* son: 226, 244, 245, 247, 251, 252, 253, 269, 270, 292, 294, 295, 296, 298, 304, 307, 310, 313, 315, 316, 317, 320, 321, 322, 324, 325, 326, 327 y 329.

Compuestos D son: 7, 8, 10, 11, 17, 19, 21, 22, 39, 54, 57, 59, 62, 67, 69, 72, 75, 76, 77, 79, 80, 84, 85, 86, 92, 94, 95, 96, 97, 100, 101, 137, 147, 202 y 203.

Compuestos D* son: 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 124, 125, 126, 127, 128, 158, 161, 163, 175, 180, 187, 190, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 236, 239, 240, 242, 243 y 289.

Sin datos: 9, 12, 14, 15, 16, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 33, 35, 37, 38, 43, 53, 56, 58, 60, 61, 63, 65, 68, 81, 82, 83, 189, 299 y 300.

PKC Alfa

Se preparó una disolución de tampón de ensayo que consistía en HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, EDTA 0,1 mM, CaCl₂ 100 µM y Brij al 0,01%. Se preparó un tampón de enzima que contenía reactivos para dar concentraciones de ensayo finales de Triton X-100 al 0,002%, fosfatidilserina 100 µg/ml, diacilglicerol 20 µg/ml, NADH 360 µM, fosfoenolpiruvato 3 mM, piruvato cinasa 70 µg/ml, lactato deshidrogenasa 24 µg/ml, DTT 2 mM, péptido de sustrato (RRRRRKGSFKRKA SEQ ID NO. 1) 150 µM y PKC alfa cinasa 4,5 nM en tampón de ensayo. A 16 µl de este tampón de enzima, en una placa de 384 pocillos, se les añadió 1 µl de disolución madre de VRT en DMSO. Se dejó que la mezcla se equilibrara durante 10 min. a 30°C. Se inició la reacción enzimática mediante la adición de 16 µl de disolución madre de ATP preparada en tampón de ensayo para dar una concentración de ensayo final de 130 µM. Se determinaron los datos de velocidad inicial a partir de la velocidad de cambio de absorbancia a 340 nM (correspondiente al consumo estequiométrico de NADH) usando un lector de placas Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) a lo largo de 15 min. a 30°C. Para cada determinación de Ki se obtuvieron por duplicado 12 puntos de datos que cubrían el intervalo de concentración de VRT de 0 - 20 µM (se prepararon disoluciones madre de DMSO a partir de una disolución madre de VRT 10 mM inicial con diluciones en serie 1:2 posteriores). Se calcularon los valores de Ki a partir de los datos de velocidad inicial mediante regresión no lineal usando el paquete de software Prism (Prism 4.0a, Graphpad Software, San Diego, CA).

Compuestos A son: 135, 185, 204, 212, 213, 255, 256, 258, 261, 263, 264, 266, 274 y 277.

Compuestos B son: 1, 32, 41, 45, 46, 47, 48, 51, 91, 110, 111, 129, 131, 133, 134, 139, 141, 144, 148, 149, 151,

ES 2 389 992 T3

152, 154, 155, 156, 160, 162, 164, 165, 166; 167, 168, 171, 173, 174, 178, 179, 184, 188, 191, 192, 193, 194, 197, 198, 199, 200, 201, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 214, 215, 227, 228, 229, 232, 234, 237, 241, 249, 250, 254, 257, 259, 260, 262, 265, 267, 268, 271, 272, 273, 275, 276, 278, 280, 281, 282, 283, 285, 286, 287, 288, 292, 293, 296, 297, 303, 307, 311, 312, 318, 319, 323, 324, 325 y 330.

5

Compuestos BB* son: 100.

Compuestos C son: 13, 18, 30, 31, 34, 36, 40, 42, 44, 49, 50, 52, 55, 57, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 78, 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 95, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 122, 123, 130, 132, 136, 138, 140, 142, 143, 145, 146, 150, 153, 157, 158, 159, 161, 169, 170, 172, 177, 181, 186, 189, 195, 196, 216, 218, 225, 230, 231, 238, 248, 279, 284, 290, 301, 302, 304, 305, 309, 310, 314, 327 y 328.

10

Compuestos C* son: 108, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 124, 125, 126, 127, 128, 163, 175, 176, 180, 182, 183, 187, 190, 217, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 226, 233, 235, 236, 239, 240, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 251, 252, 253, 269, 270, 289, 291, 294, 293, 298, 306, 308, 313, 315, 316, 317, 320, 321, 322, 326 y 329.

15

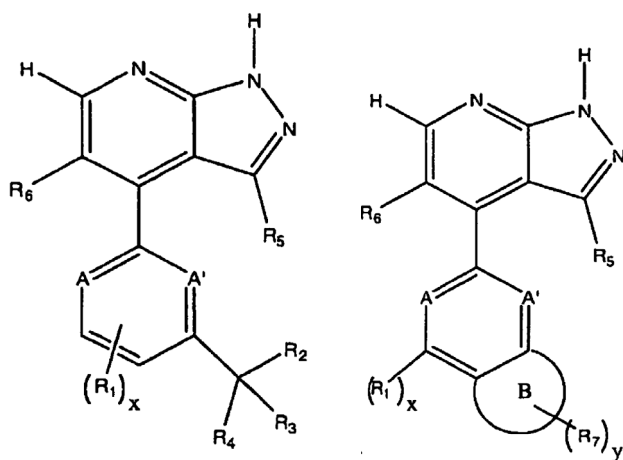
Compuestos D son: 11, 17, 19, 21, 22, 39, 54, 59, 72, 75, 76, 77, 79, 84, 94, 96, 97, 137, 147, 202 y 203.

Sin datos: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 33, 35, 37, 38, 43, 53, 56, 58, 60, 61, 63, 65, 81, 82, 83, 299 y 300.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural I o IA:



5 I o IA ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que:

A y A' son independientemente -N- o -C(R⁺)-;

10

el anillo B es un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado de cinco o seis miembros;

R₁ es halógeno, -CN, -NO₂ o -T₁-Q₁;

15

T₁ está ausente o es un grupo alifático C1-10 en el que una o más unidades de metileno de T₁ están opcional e independientemente reemplazadas por G en el que G es -O-, -S(O)_p-, -N(R')-, o -C(O)-; y T₁ está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_{T1};

20

Q₁ está ausente o es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, o un anillo bicíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S, en el que Q₁ está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_{Q1}; en el que cuando R₁ es T₁-Q₁, entonces T₁ y Q₁ no están ambos ausentes;

25

R₂ es -H, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂, -(CR⁺⁺)_nOR, -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R)₂ o un grupo alifático C1-10 opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, fenilo, OR* o N(R*)₂;

30

cada R₃ y R₄ independientemente son -H, halógeno, grupo alifático C1-10, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo o aralquilo, en los que R₃ y R₄ están opcional e independientemente sustituidos con uno o más seleccionados del grupo que consiste en alquilo C1-10, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂, -S(O)_pR*, -S(O)_pNR*, -C(O)N(R*)₂, -NR*C(O), -OC(O)N(R*)₂, -N(R*)C(O)OR*, -N(R*)C(O)N(R*)₂ y -OR*;

35

R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman C=O, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en los que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, =N-R*, grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂, -S(O)_pR*, -S(O)_pNR*, -C(O)N(R*)₂, -NR*C(O), -OC(O)N(R*)₂, -N(R*)C(O)OR*, -N(R*)C(O)N(R*)₂ y -OR*;

40

cada R₅ y R₆ son independientemente -H, halógeno, grupo haloalifático C1-10 o grupo alifático C1-10;

45

cada R₇ es independientemente grupo haloalifático C1-10, grupo alifático C1-10, halógeno, -NO₂, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R*)₂, -(CR⁺⁺)_nOR* o -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R*)₂, o dos grupos R₇ junto con el carbono al que están unidos forman C=O;

cada J_{T1} es independientemente halógeno, -OR[^], -N(R[^])₂ o -CN;

cada J_{Q1} es independientemente halógeno, alquilo C1-10, haloalquilo C1-10, $-OR''$, $-N(R'')_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_pR''$, $-S(O)_pNR''$, acilo, carbalcoxialquilo o acetoxialquilo;

5 cada R^+ es independientemente $-H$, halógeno o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno;

cada R^{++} es independientemente $-H$ o halógeno;

10 cada R' es independientemente $-H$ o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno;

cada R'' es independientemente $-H$, alquilo C1-10; o aralquilo en los que cada R'' está opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno;

15 cada R''' es independientemente $-H$ o alquilo C-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno;

20 cada R es independientemente $-H$ o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno;

cada R^* es independientemente $-H$ o alquilo C-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno;

25 cada R^{**} es independientemente $-H$ o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno;

x es 0 ó 1;

y es 0, 1 ó 2;

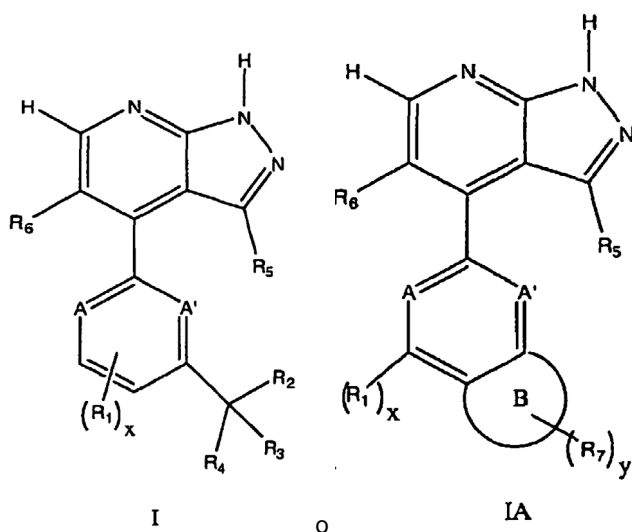
30 cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

cada p es independientemente 0, 1 ó 2.

35 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R_2 es $-H$, $-(CR^{**}_2)_nCN$, $-(CR^{**}_2)_nN(R)_2$, $-(CR^{**}_2)_nOR$, $-(CR^{**}_2)_nC(O)N(R)_2$ o grupo alifático C1-10 opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, OR^* o $N(R^*)_2$.

40 3. El compuesto según la reivindicación 2, representado por la fórmula estructural I o IA:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que:

45 A y A' son independientemente $-N-$ o $-C(R^+)-$;

el anillo B es anillo heterocíclico o carbocíclico saturado de cinco o seis miembros;

R_1 es halógeno, -CN, -NO₂ o -T₁-Q₁;

- 5 T₁ está ausente o es un grupo alifático C1-10 en el que hasta tres unidades de metileno de T₁ están opcional e independientemente reemplazadas por G en el que G es -O-, -S(O)_p-, -N(R')-, o -C(O)-; y T₁ está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_{T1};

- 10 Q₁ está ausente o es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, o un anillo bicíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 8 a 12 miembros que tiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S, en los que Q₁ está opcional e independientemente sustituido con uno o más JQ₁; en el que cuando R₁ es T₁-Q₁, entonces T₁ y Q₁ no están ambos ausentes;

- 15 R₂ es -H, un grupo alifático C1-10, -(CR⁺⁺)₂nCN, -(CR⁺⁺)₂nN(R)₂, -(CR⁺⁺)₂nOR o -(CR⁺⁺)₂nC(O)N(R)₂;

- 20 cada R₃ y R₄ independientemente son -H, halógeno, grupo alifático C1-10, heterocíclico, heterocíclicilalquilo, arilo o aralquilo, en los que R₃ y R₄ están opcional e independientemente sustituidos con uno o más seleccionados del grupo que consiste en alquilo C1-10, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂, -S(O)_pR*, -S(O)_pNR*, -C(O)N(R*)₂, -NR*C(O), -OC(O)N(R*)₂, -N(R*)C(O)OR*, -N(R*)C(O)N(R*)₂ y -OR*;

- 25 R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman C=O, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en los que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en grupo alifático C-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂, -S(O)_pR*, -S(O)_pNR*, -C(O)N(R*)₂, -NR*C(O), -OC(O)N(R*)₂, -N(R*)C(O)OR*, -N(R*)C(O)N(R*)₂ y -OR*;

- 30 cada R₅ y R₆ son independientemente -H, halógeno, grupo haloalifático C1-10 o grupo alifático C1-10;

- 35 cada R₇ es independientemente grupo haloalifático C1-10, grupo alifático C1-10, halógeno, -NO₂, -(CR⁺⁺)₂nCN, -(CR⁺⁺)₂nN(R**)₂, -(CR⁺⁺)₂nOR** o -(CR⁺⁺)₂nC(O)N(R**)₂, o dos grupos R₇ junto con el carbono al que están unidos forman C=O;

cada J_{T1} es independientemente halógeno, -OR[^], -N(R[^])₂ o -CN;

- 40 cada JQ₁ es independientemente halógeno, alquilo C1-10, haloalquilo C1-10, -OR^{''}, -N(R^{''})₂, -CN, -NO₂, -S(O)_pR^{''}, -S(O)_pNR^{''}, acilo, carbalcoxialquilo o acetoxialquilo;

cada R⁺ es independientemente -H, halógeno, o alquilo C1-10 opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno;

45 cada R⁺⁺ es independientemente -H o halógeno;

cada R['] es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno;

- 50 cada R^{''} es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno;

cada R^{'''} es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno;

- 55 cada R es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno;

cada R* es independientemente -H o alquilo C-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno;

- 60 cada R** es independientemente -H o alquilo C1-10, opcional e independientemente sustituido con hasta cinco grupos halógeno;

x es 0 ó 1;

- 65 y es 0, 1 ó 2;

cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

cada p es independientemente 0, 1 ó 2.

5 4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que la fórmula estructural se representa por la fórmula I o por la fórmula IA.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en el que:

10 A es -N- o -C(R⁺)-; y A' es -C(R⁺)-.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que:

15 R⁺ es -H.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que:

20 R₁ es halógeno o -T1-Q₁.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que:

25 T1 está ausente o es un grupo alifático C1-10 en el que hasta tres unidades de metileno de T1 están opcional e independientemente reemplazadas por G en el que G es -O-, -N(R')- o -C(O)-; y T1 está opcional e independientemente sustituido con uno o más J-T₁.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que:

30 Q₁ está ausente o es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en los que Q₁ está opcional e independientemente sustituido con uno o más J_{Q1}.

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que:

35 cada J-T₁ es independientemente -OR[^], -N(R[^])₂ o -CN.

11. El compuesto s según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que:

40 R₂ es un grupo alifático C1-10, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂, -(CR⁺⁺)_nOR o -(CR⁺⁺)_nC(O)N(R)₂.

12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que:

45 cada R₃ y R₄ independientemente es -H, grupo alifático C1-10, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo o aralquilo en los que R₃ y R₄ están opcional e independientemente sustituidos con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂ y -OR*; o

50 R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman C=O, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en los que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -N(R*)₂ y -OR*.

13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que:

55 cada R₃ y R₄ independientemente es -H, grupo alifático C1-10, cicloalquilalquilo, en los que R₃ y R₄ están opcional e independientemente sustituidos con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂ y -OR*; o

60 R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman C=O, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en los que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en grupo alifático C1-10, haloalifático C-10, halógeno, -CN, -N(R*)₂ y -OR*.

65 14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que:

cada R_7 es independientemente un grupo alifático C-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -N(R^{**})₂, o -OR^{**}; o dos grupos R_7 junto con el carbono al que están unidos forman C=O.

15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que:

A es -C(R⁺)⁻.

16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que:

J_{T1} es -OR[^].

17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que:

cada J_{Q1} es independientemente alquilo C1-10, -OR[^], -N(R[^])₂ o acilo.

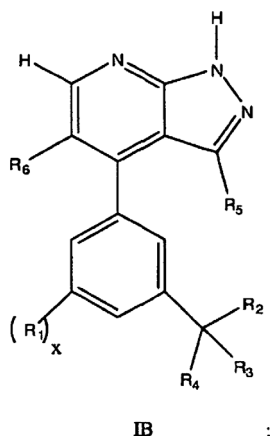
18. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que:

el anillo B es un anillo carbocíclico saturado de cinco a seis miembros.

19. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que:

R₂ es -H, grupo alifático C-10, -(CR⁺⁺)_nCN, -(CR⁺⁺)_nN(R)₂ o -(CR⁺⁺)_nOR.

20. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 7-13, 16, 17 ó 19, en el que el compuesto se representa por la fórmula estructural IB:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, 15-17 ó 19-20 en el que:

R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de los grupos que consisten en O, N y S, en los que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -N(R^{*})₂ y -OR^{*}.

22. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, 15-17 ó 19-20, en el que:

R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepano, diazepano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, oxetano, imidazolinilo, tiazolidinilo u oxazolidinilo, en los que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C-10, halógeno, -CN, -N(R^{*})₂ y -OR^{*}.

23. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, 15, 16 ó 19-22 en el que:

R₂ es -H o grupo alifático C1-10; y

R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo monocíclico seleccionado del grupo que

consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepano, diazepano, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, oxetano, imidazolino, tiazolidino u oxazolidino, en los que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -N(R*)₂ y -OR*.

5

24. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, 15-16 ó 19-22 en el que:

R₂ es -(CR⁺⁺₂)_nCN, -(CR⁺⁺₂)_nN(R)₂ o -(CR⁺⁺₂)_nOR.

10 R₃ y R₄ tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o ciclopentilo, en los que el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más seleccionados del grupo que consiste en =O, =S, grupo alifático C1-10, grupo haloalifático C1-10, halógeno, -CN, -N(R*)₂ y -OR*.

15 25. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, 15-16 ó 19-21 en el que:

R₂ es -H, grupo alifático C1-10, -(CR⁺⁺₂)_nCN, -(CR⁺⁺₂)_nN(R)₂, -(CR⁺⁺₂)_nOR o -(CR⁺⁺₂)_nC(O)N(R)₂; y

20 cada R₃ y R₄ independientemente es -H, grupo alifático C1-10, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo, arilo o aralquilo en los que R₃ y R₄ están opcional e independientemente sustituidos con uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -N(R*)₂ y -OR*.

26. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, 15-17 ó 19-25 en el que:

25 R₅ es -H, Cl, haloalquilo C1-4 o alquilo C1-4; y

R₆ es -H o alquilo C1-4; por ejemplo en el que

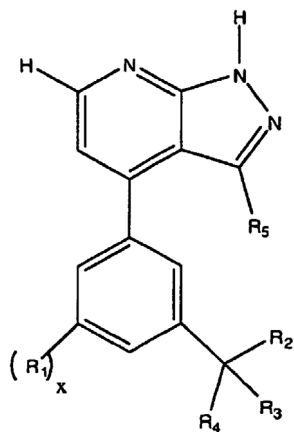
R₅ es -H, Cl, trifluorometilo, metilo, etilo o ciclopropilo; y

30

R₆ es -H.

27. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 7-13, 16-17 ó 19-26, en el que el compuesto se representa por la fórmula estructural IC:

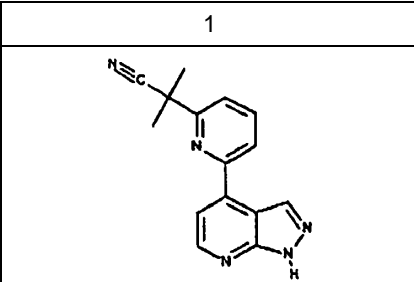
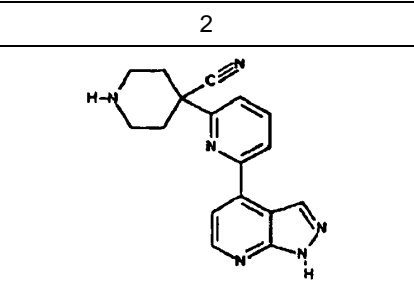
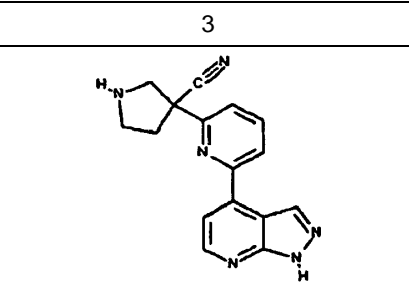
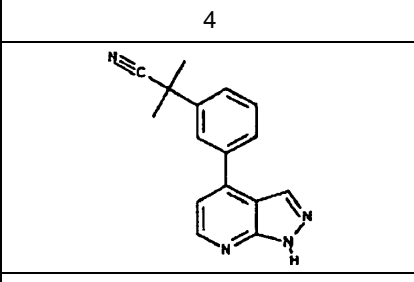
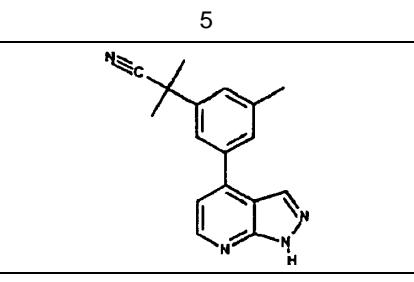
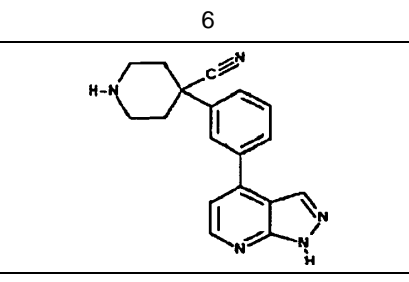
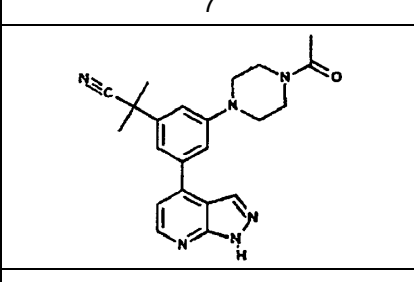
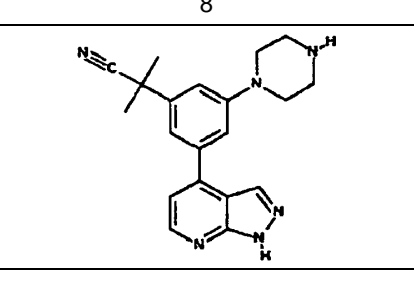
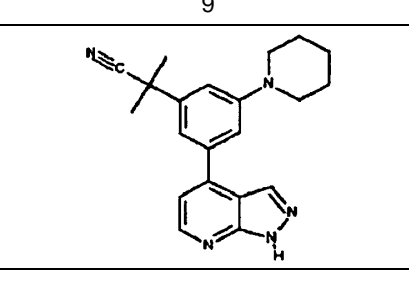
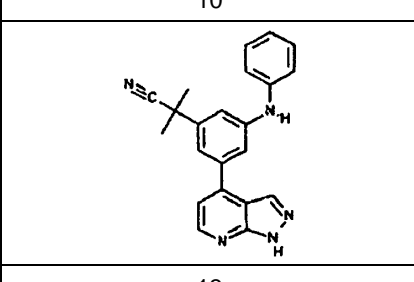
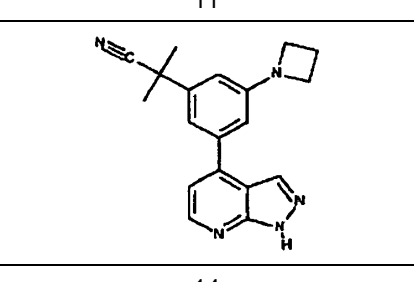
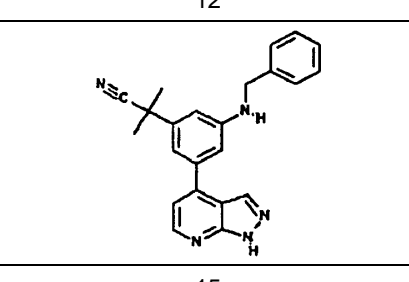
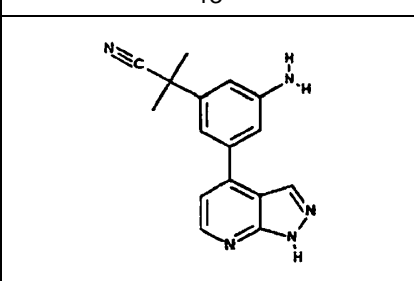
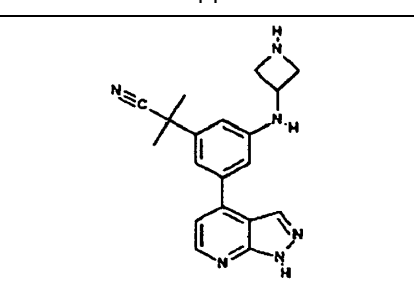
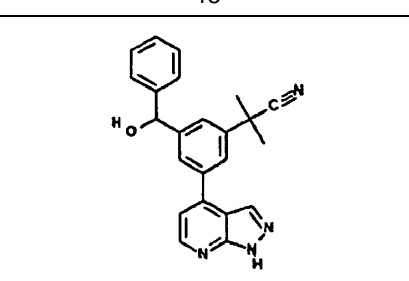
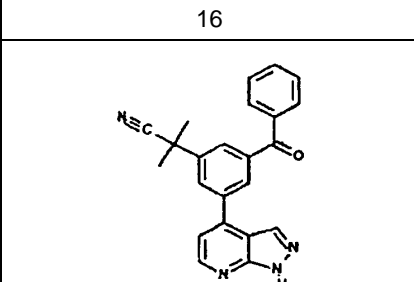
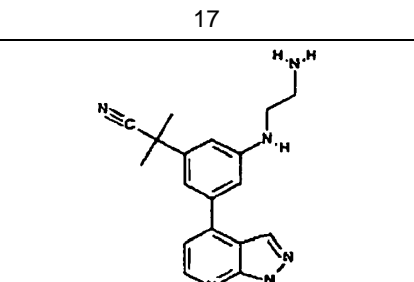
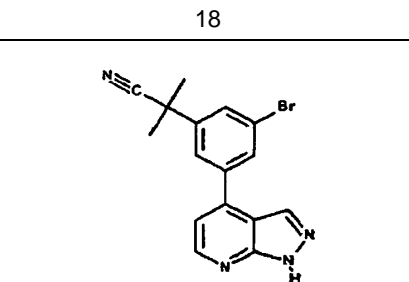
35

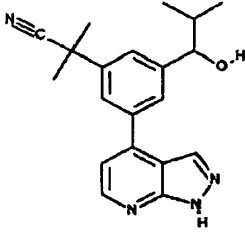
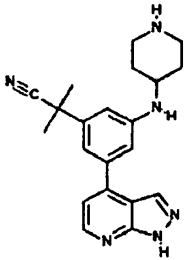
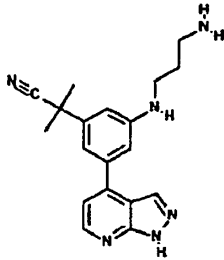
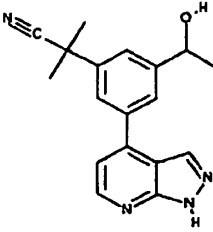
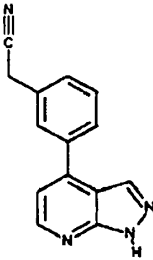
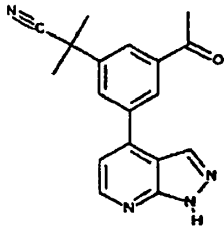
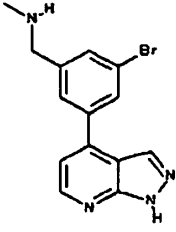
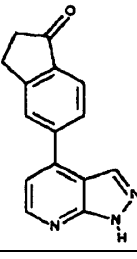
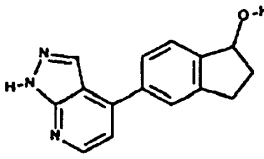
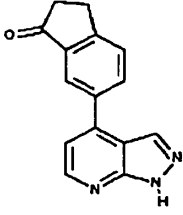
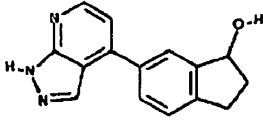
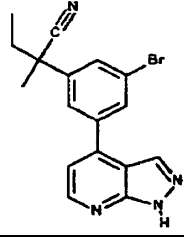
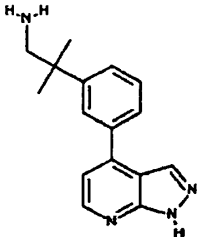
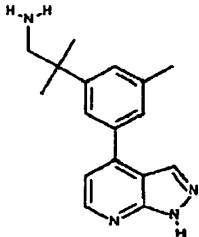
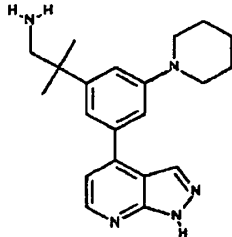
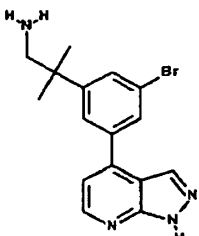
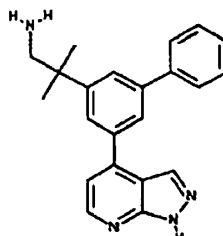
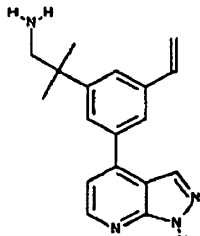


IC

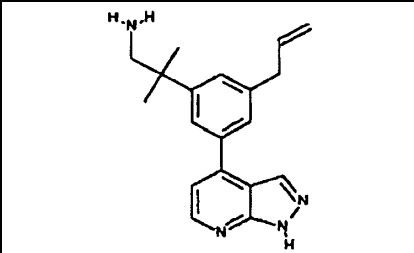
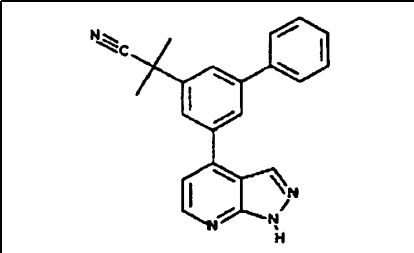
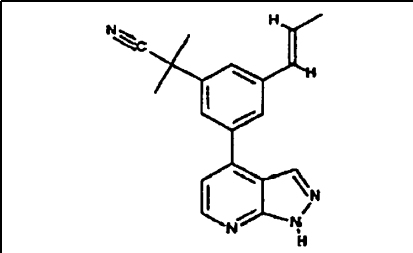
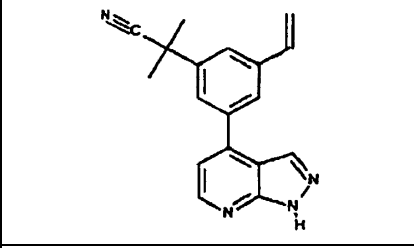
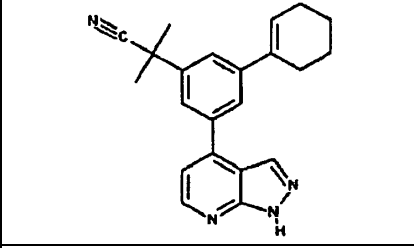
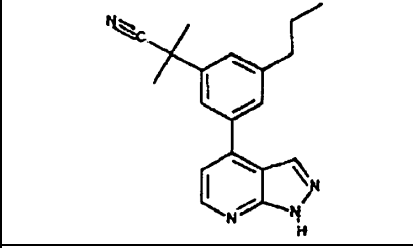
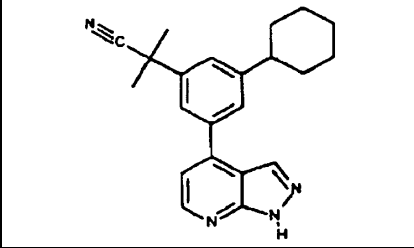
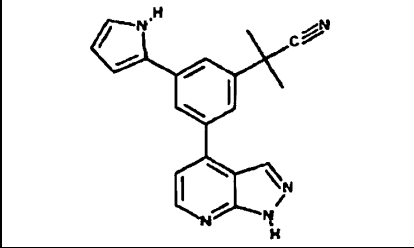
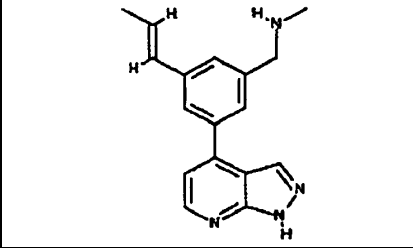
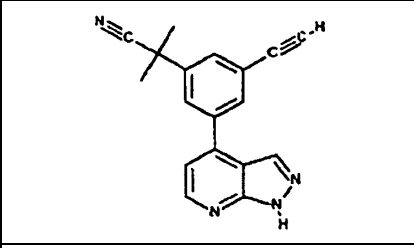
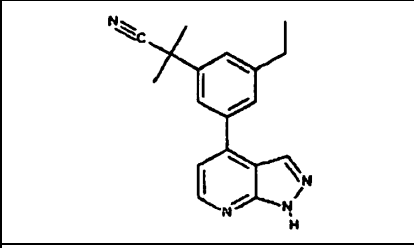
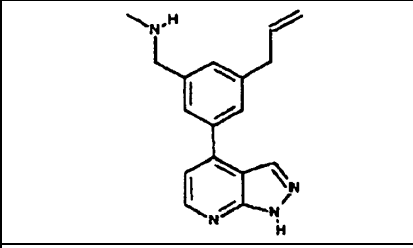
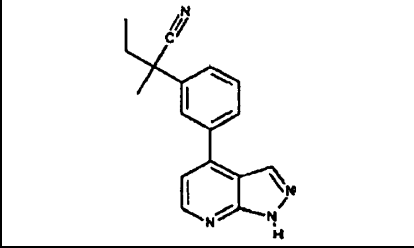
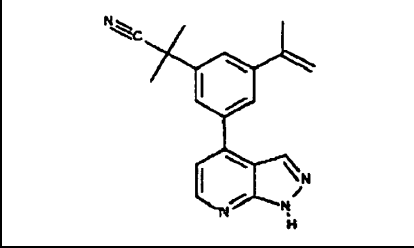
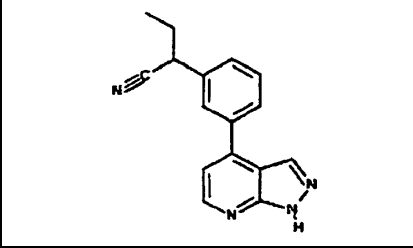
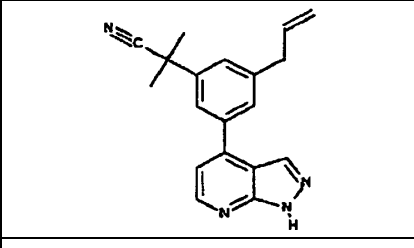
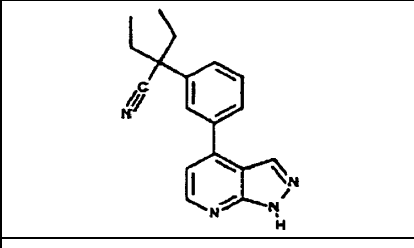
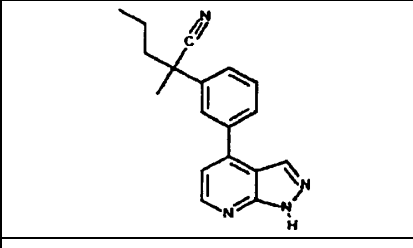
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

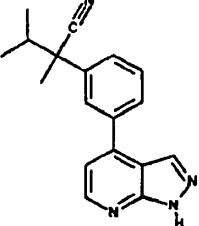
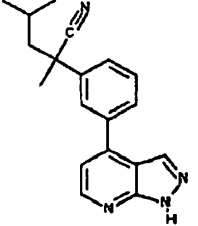
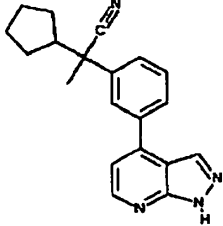
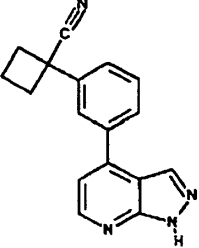
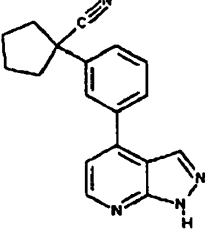
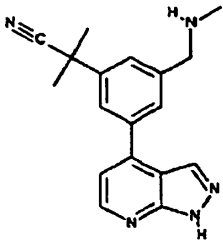
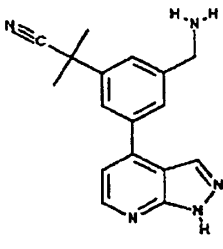
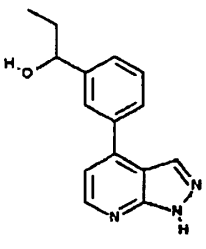
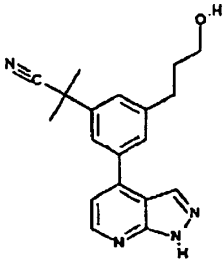
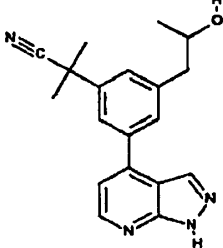
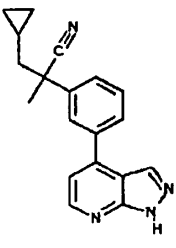
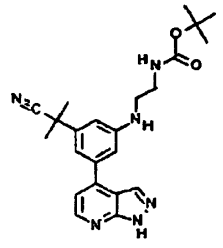
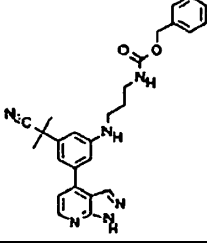
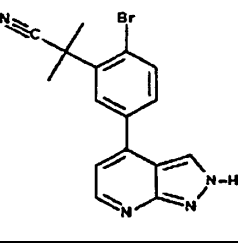
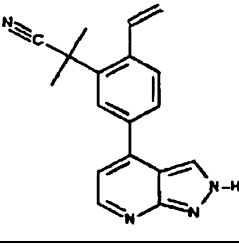
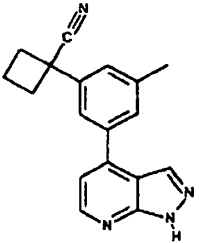
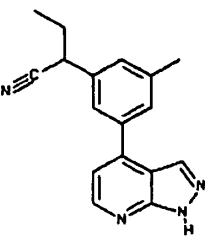
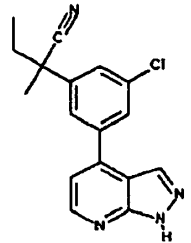
40 28. Un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionado de los compuestos expuestos a continuación:

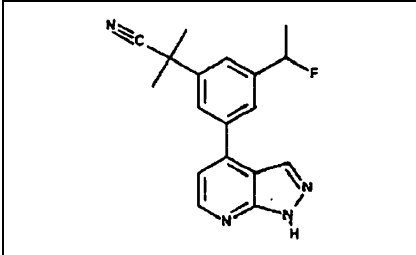
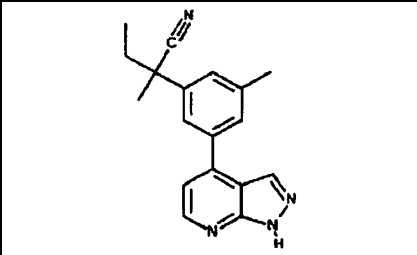
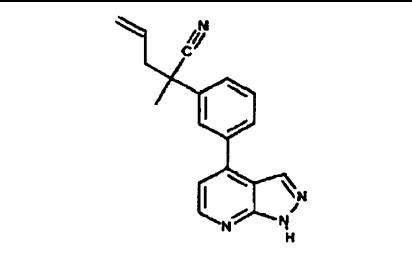
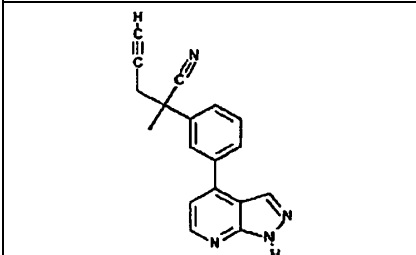
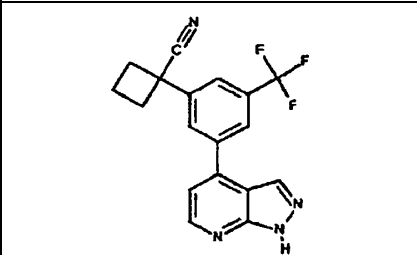
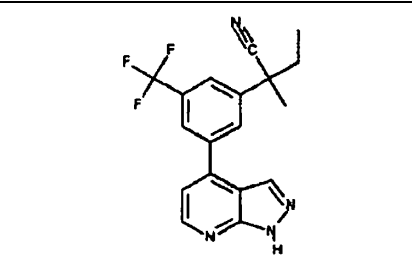
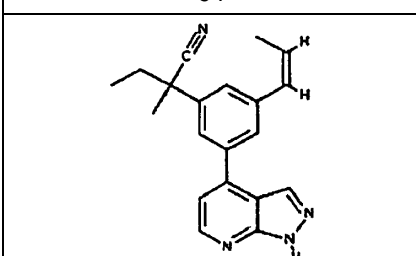
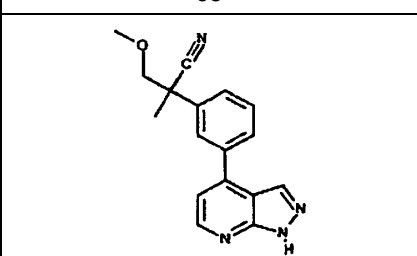
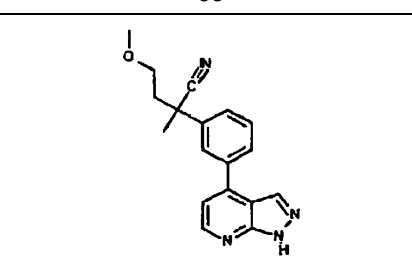
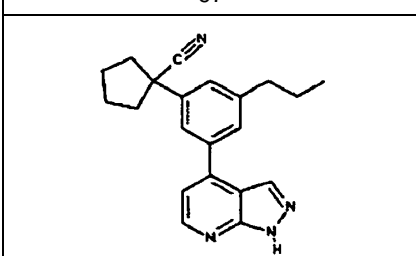
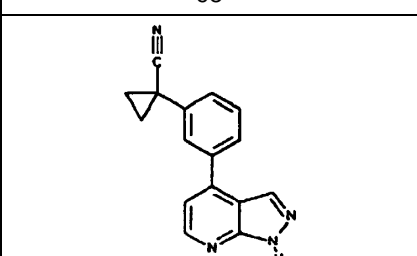
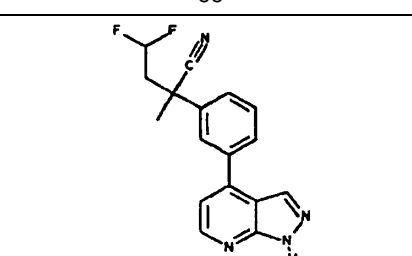
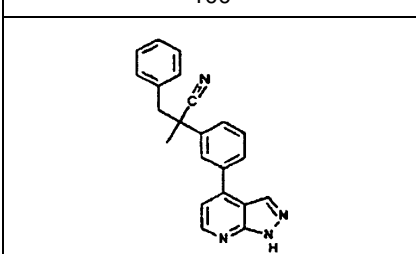
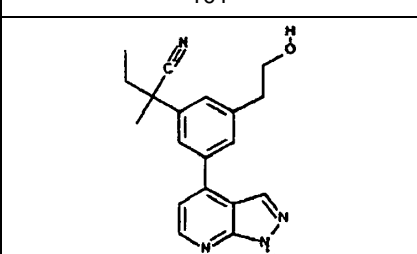
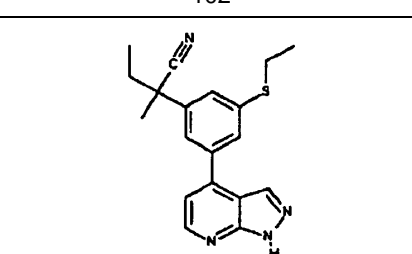
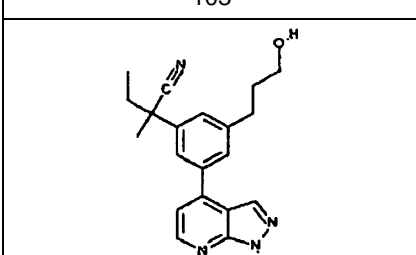
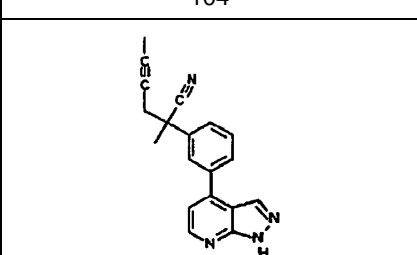
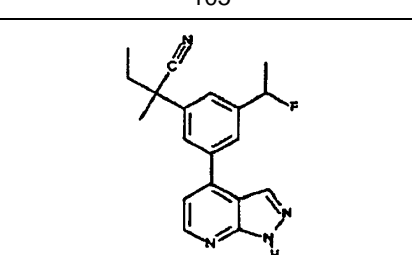
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15
		
16	17	18
		

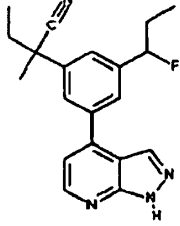
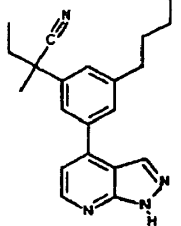
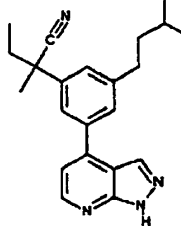
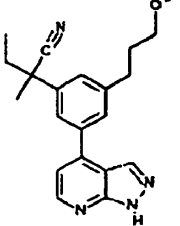
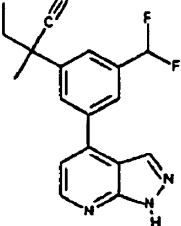
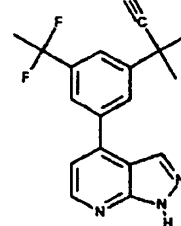
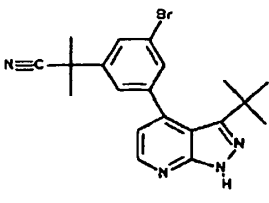
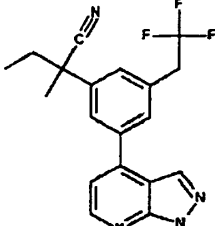
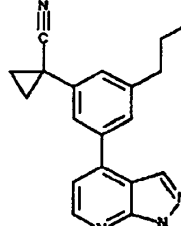
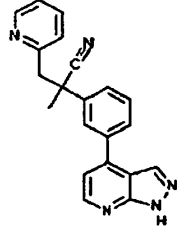
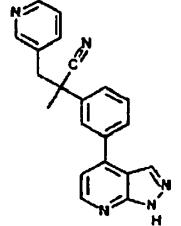
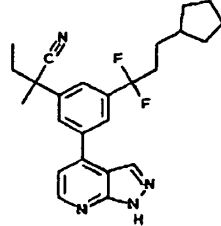
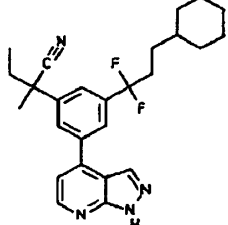
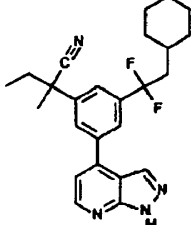
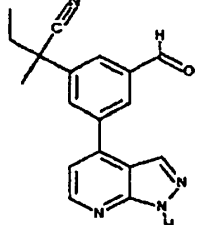
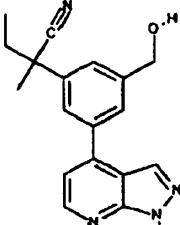
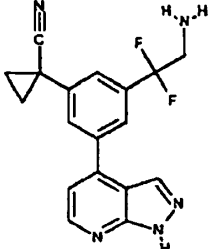
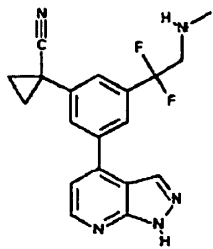
19	20	21
		
22	23	24
		
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	36	36
		

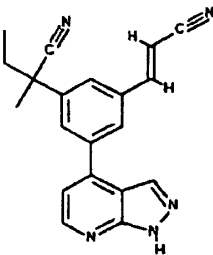
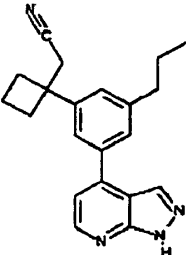
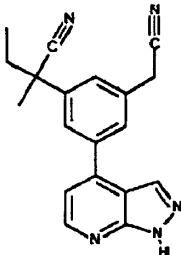
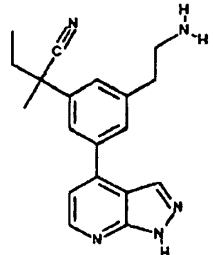
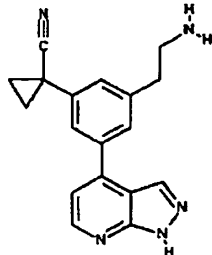
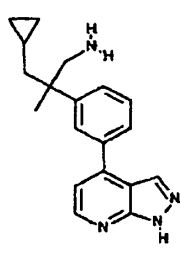
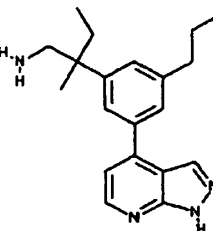
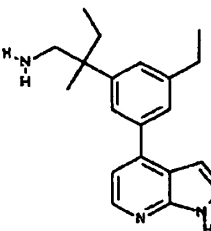
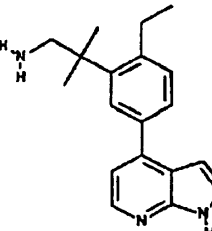
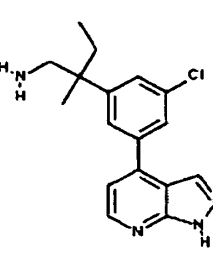
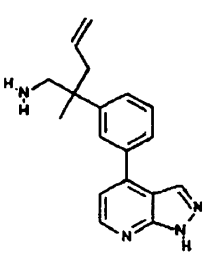
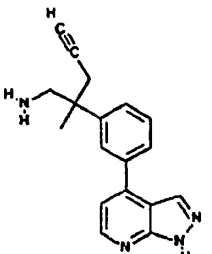
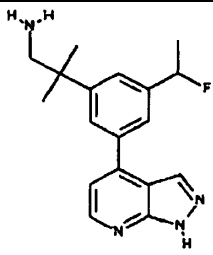
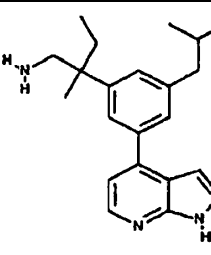
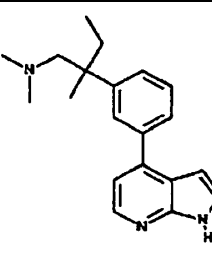



37	38	39
40	41	42
43	44	45
46	47	48
49	50	51
52	53	54

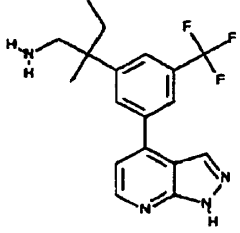
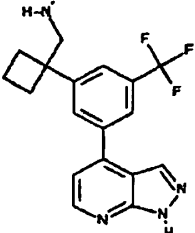
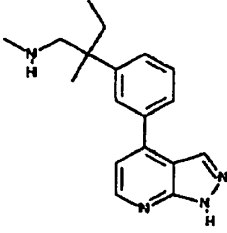
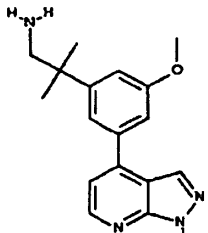
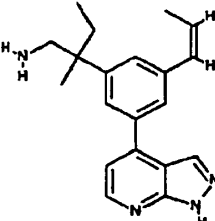
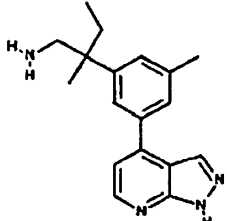
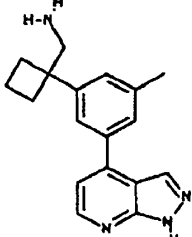
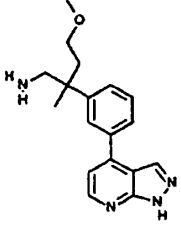
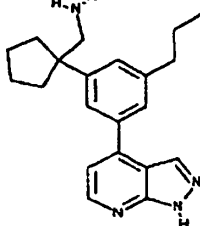
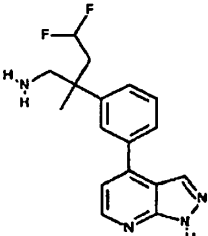
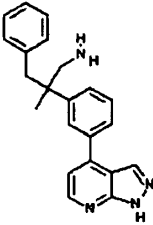
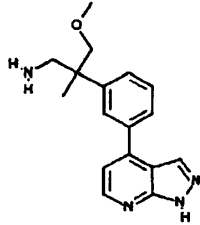
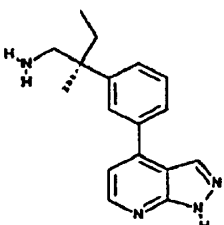
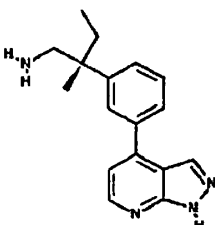
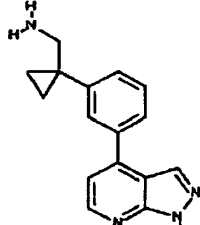
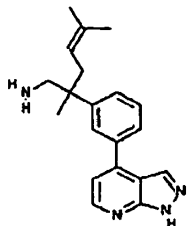
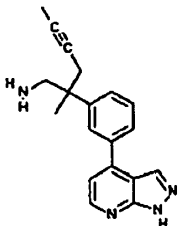
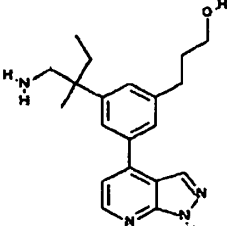
		
55	56	57
		
58	59	60
		
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72

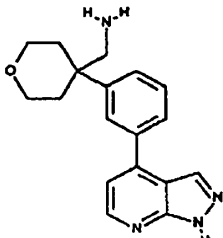
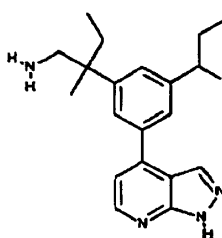
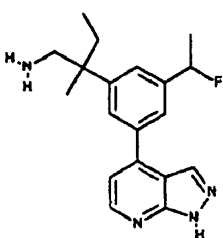
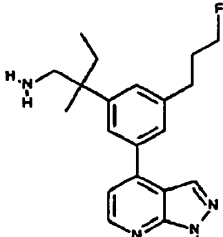
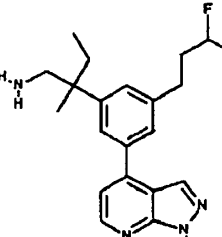
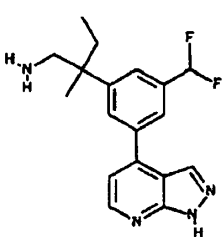
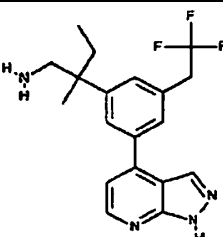
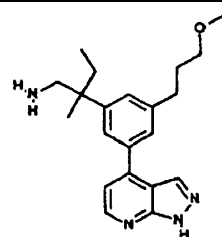
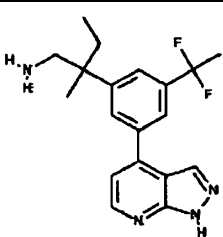
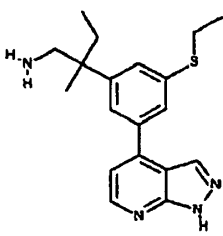
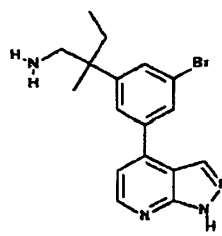
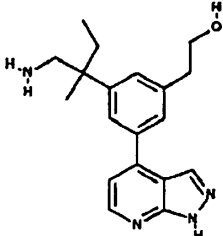
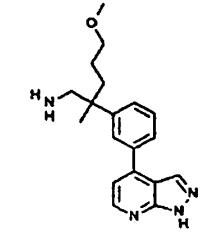
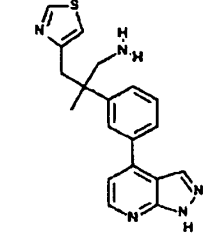
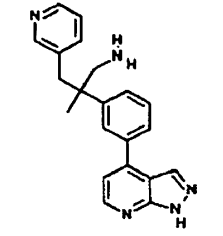
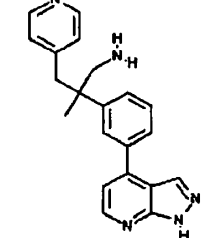
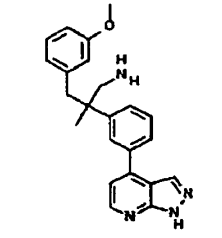
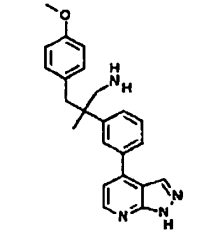
		
73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		
85	86	87
		

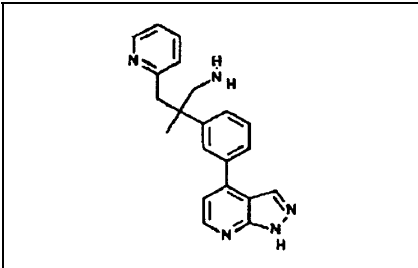
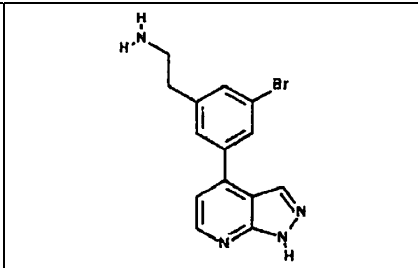
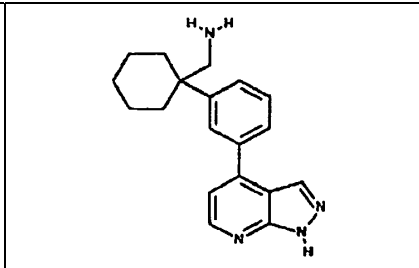
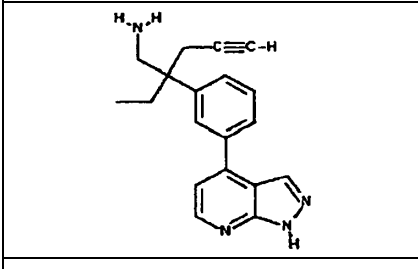
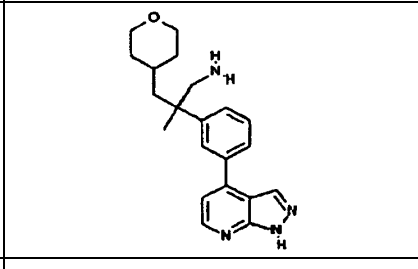
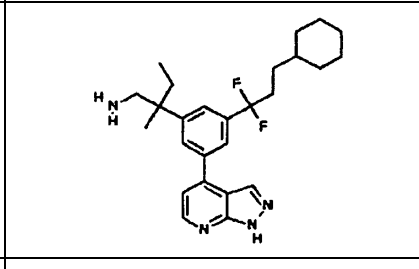
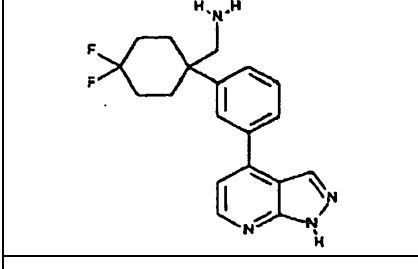
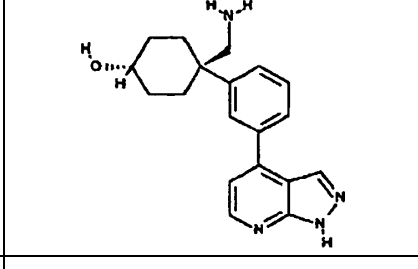
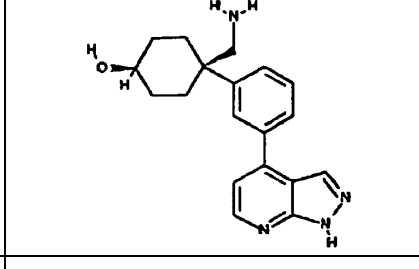
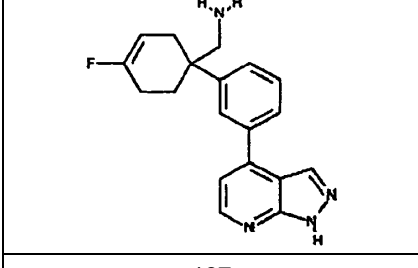
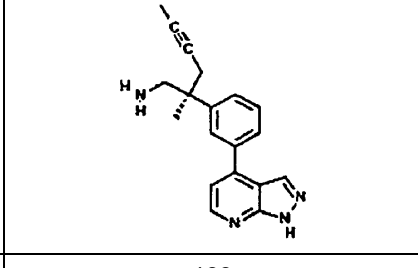
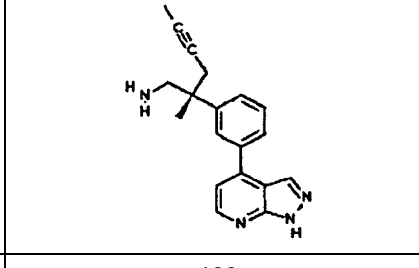
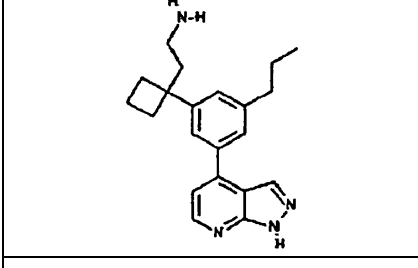
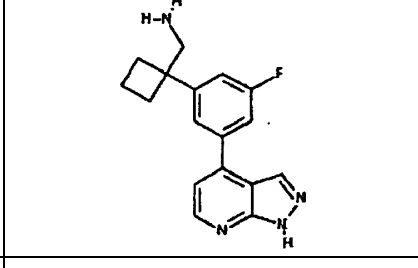
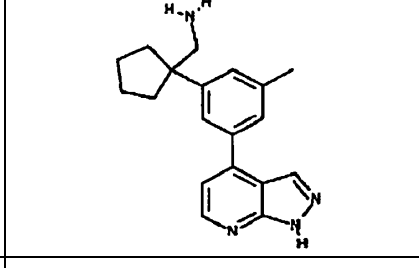
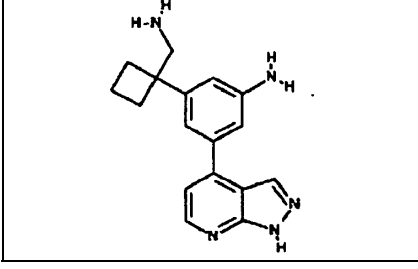
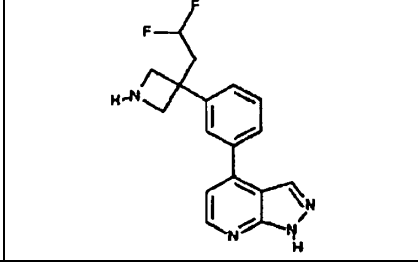
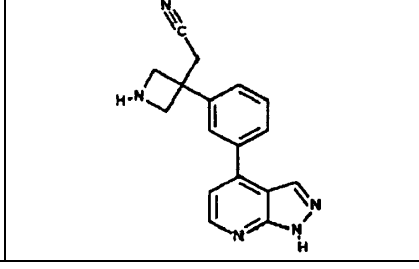
88	89	90
		
91	92	93
		
94	95	96
		
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		

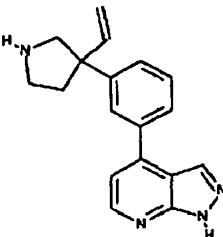
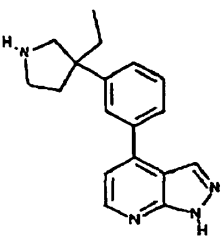
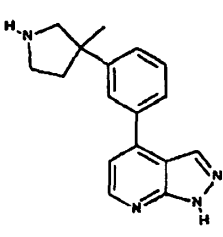
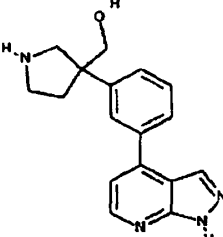
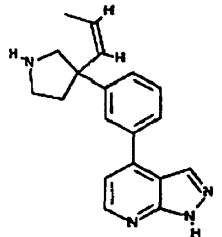
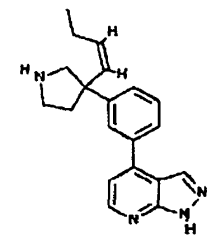
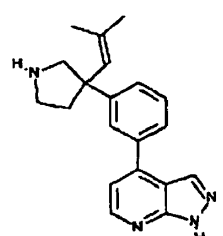
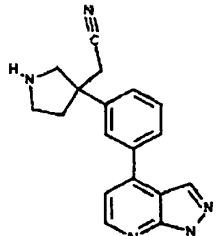
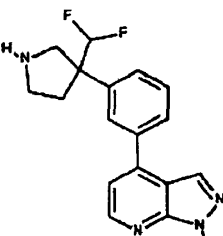
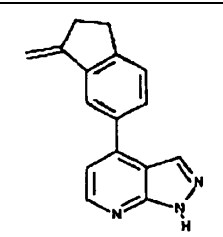
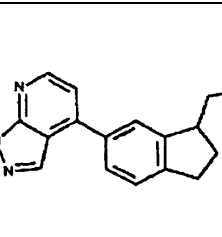
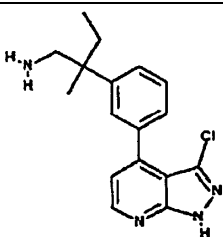
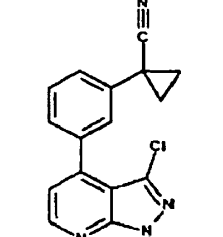
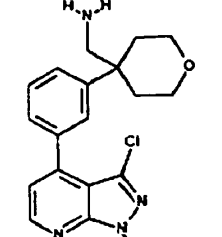
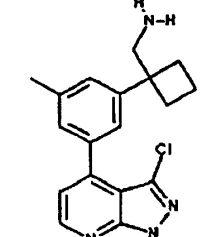



<p>106</p> 	<p>107</p> 	<p>108</p> 
<p>109</p> 	<p>110</p> 	<p>111</p> 
<p>112</p> 	<p>113</p> 	<p>114</p> 
<p>115</p> 	<p>116</p> 	<p>117</p> 
<p>118</p> 	<p>119</p> 	<p>120</p> 
<p>121</p> 	<p>122</p> 	<p>123</p> 

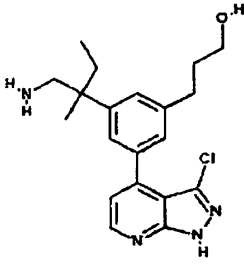
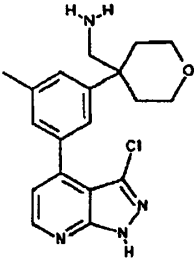
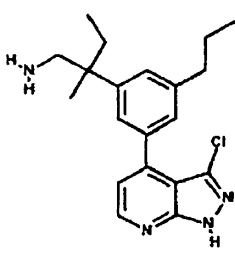
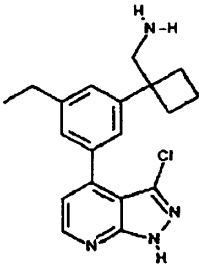
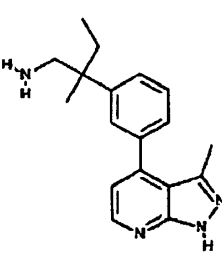
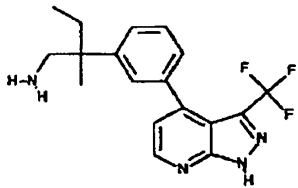
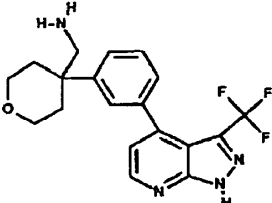
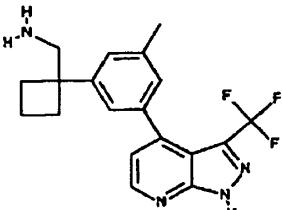
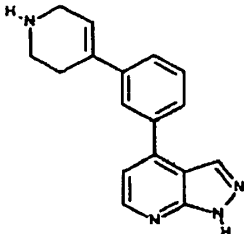
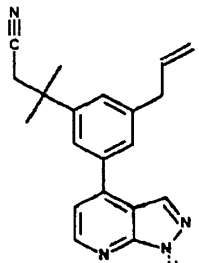
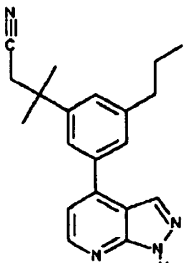
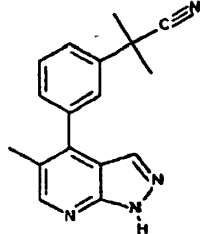
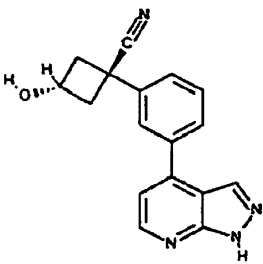
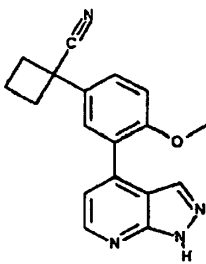
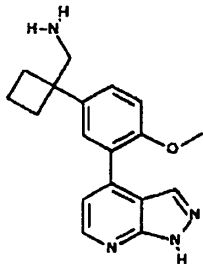
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		
133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141
		

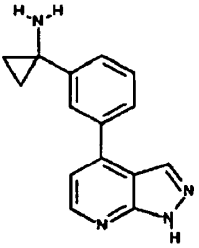
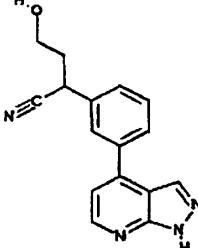
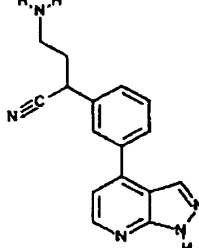
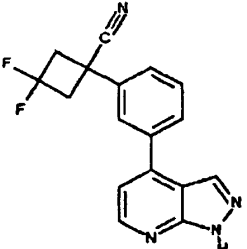
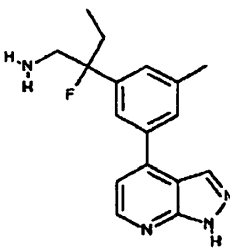
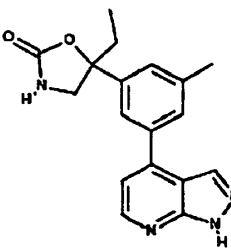
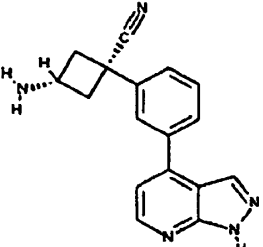
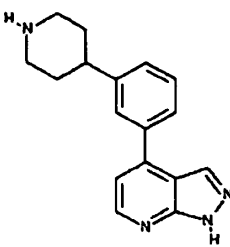
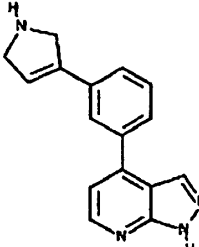
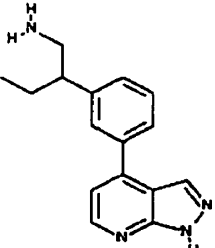
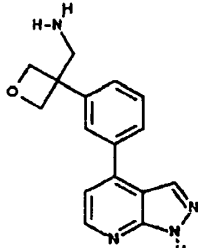
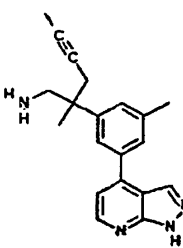
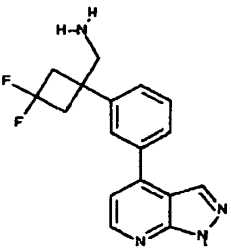
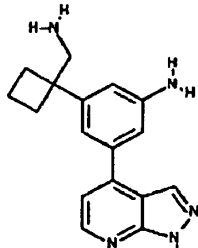
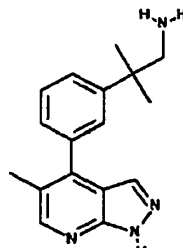
		
142	143	144
		
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		
157	156	159

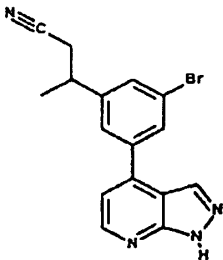
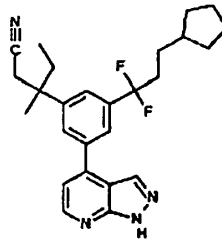
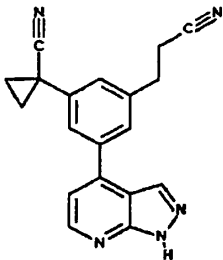
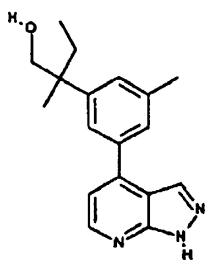
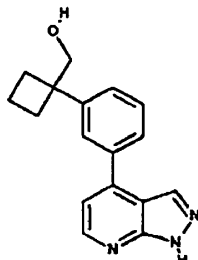
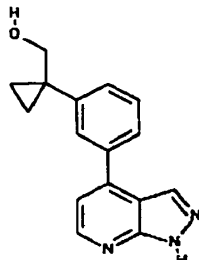
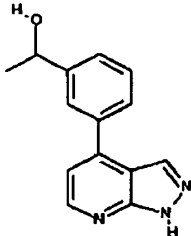
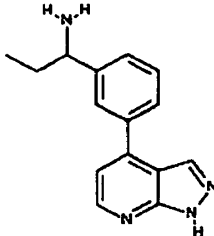
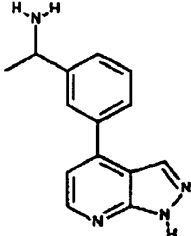
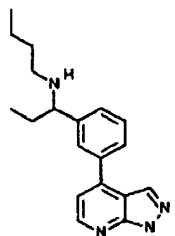
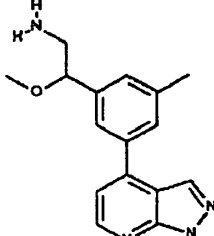
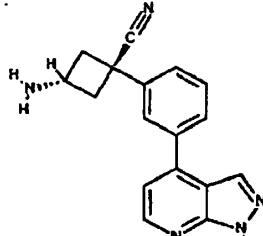
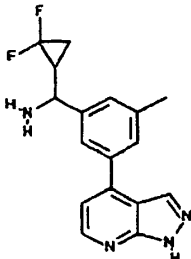
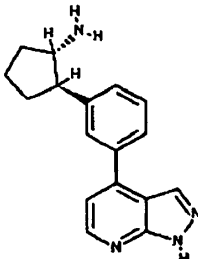
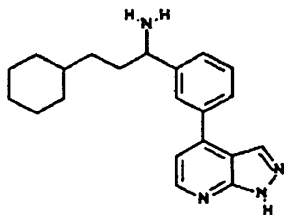
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		
169	170	171
		
172	173	174
		
175	176	177

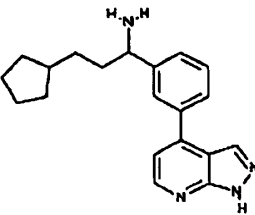
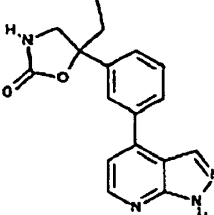
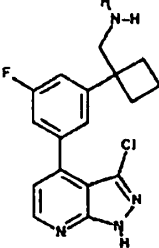
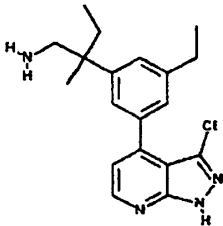
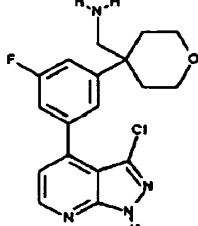
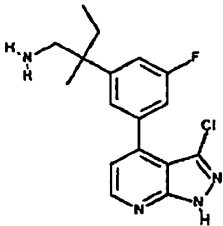
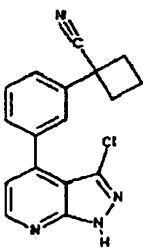
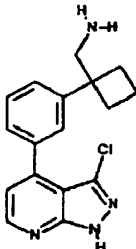
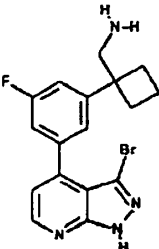
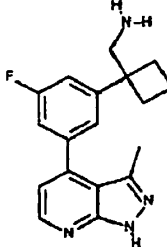
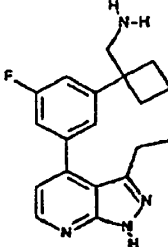
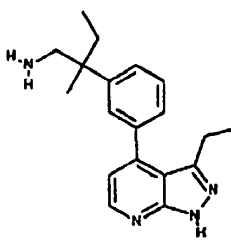
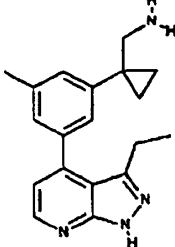
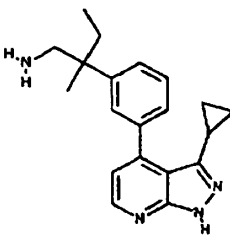
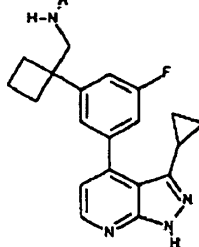
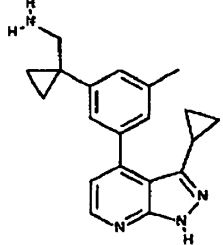
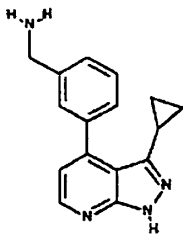
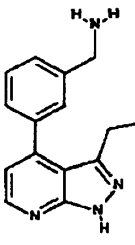
		
178	179	180
		
181	182	183
		
184	185	186
		
187	188	189
		
190	191	192
		

193	194	195
		
196	197	198
		
199	200	201
		
202	203	204
		
205	206	207
		
208	209	210
		

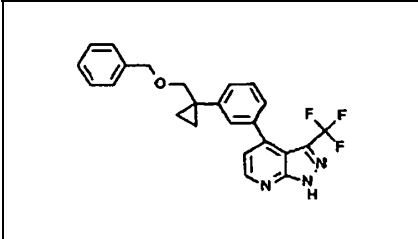
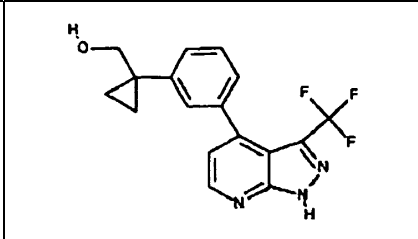
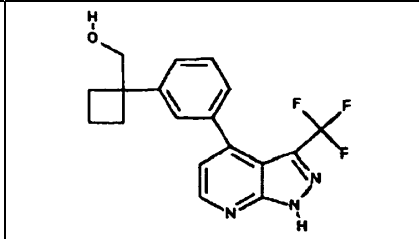
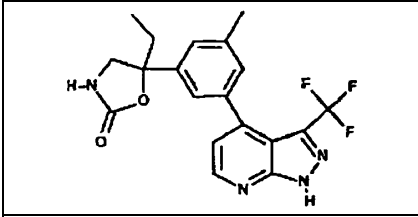
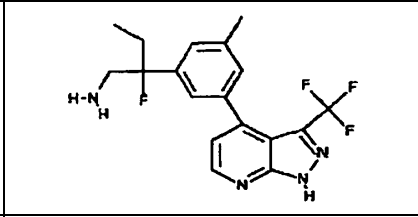
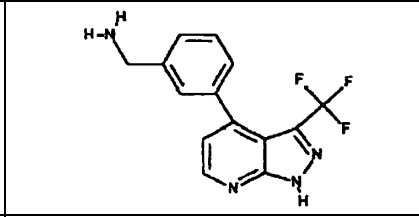
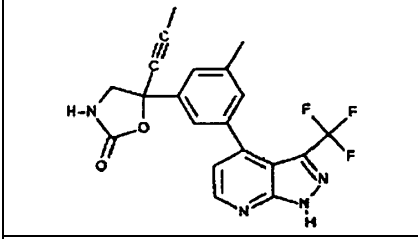
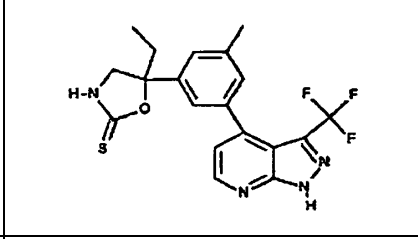
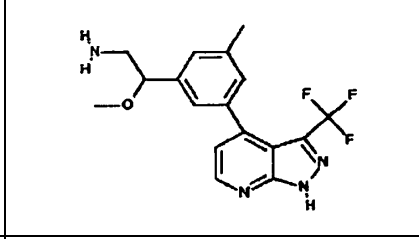
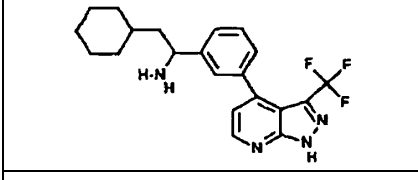
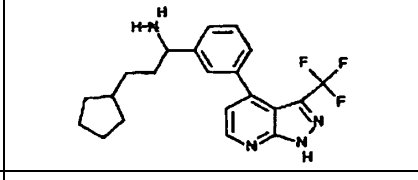
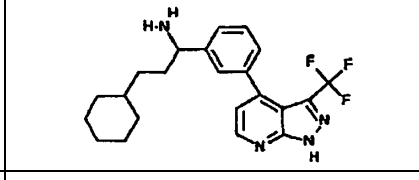
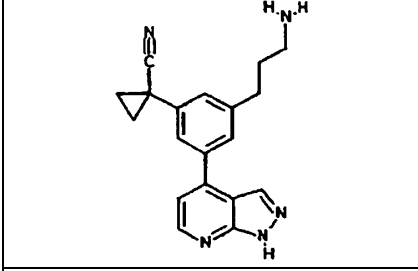
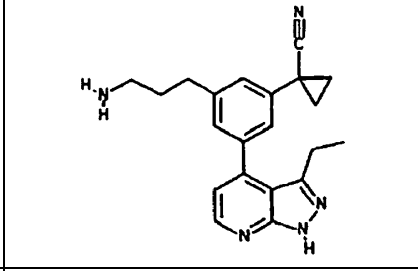
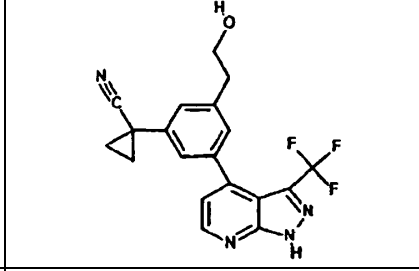
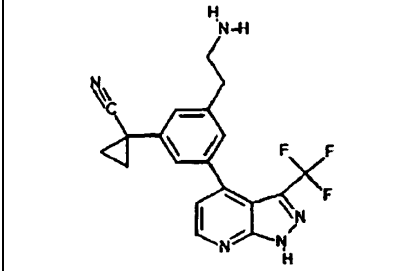
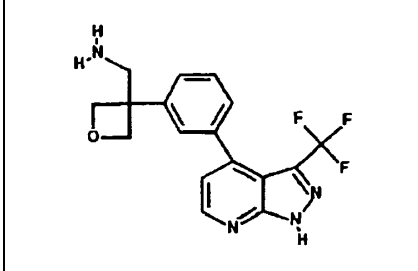
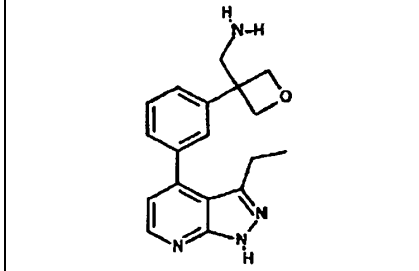
		
211	212	213
		
214	215	216
		
217	218	219
		
220	221	222
		
223	224	225

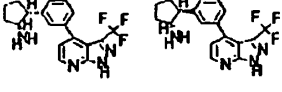
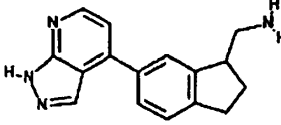
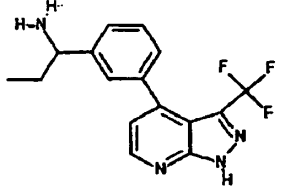
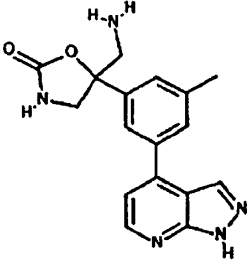
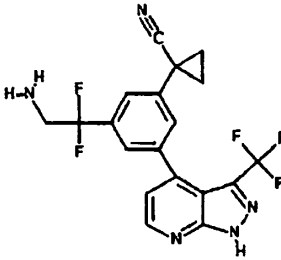
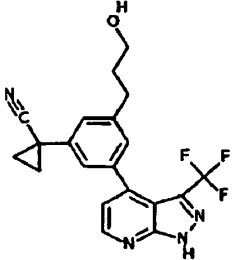
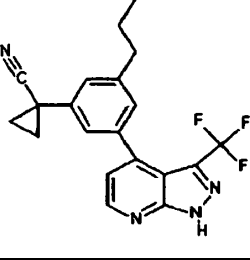
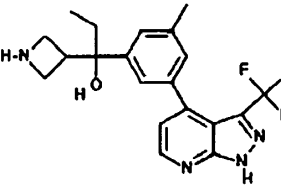
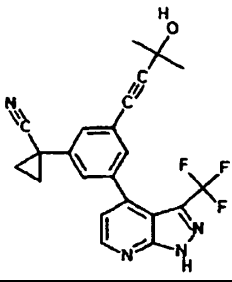
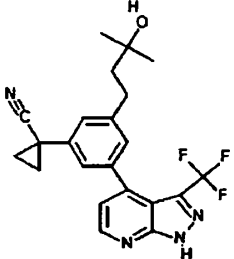
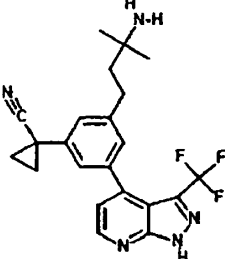
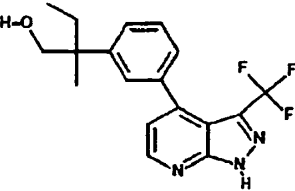
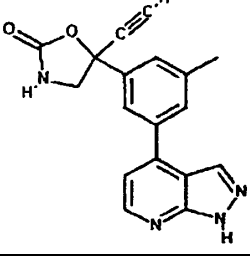
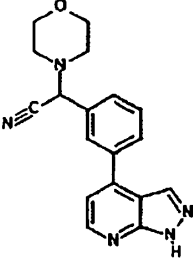
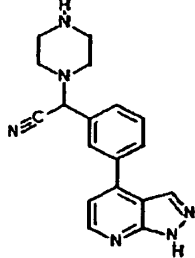
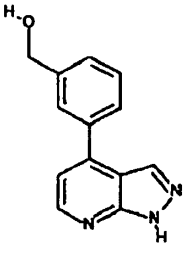
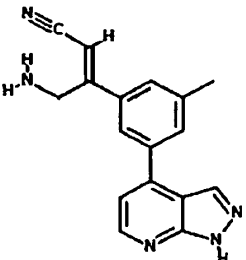
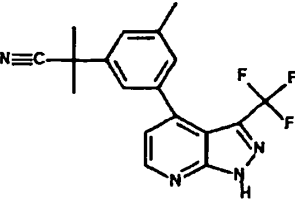
		
226	227	228
		
229	230	231
		
232	233	234
		
235	236	237
		
238	239	240

 241	 242	 243
 244	 245	 246
 247	 248	 249
 250	 251	 252
 253	 254	 255

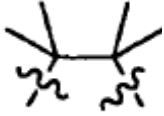
		
256	257	258
		
259	260	261
		
262	263	264
		
265	266	267
		
268	269	270
		

271	272	273
274	275	276
277	278	279
280	281	282
283	284	285
286	287	288
289	290	291

		
292	293	294
		
295	296	297
		
298	299	300
		
301	302	303
		
304	305	306
		
307	308	309

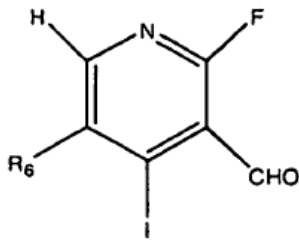
		
310	311	312
		
313	314	315
		
316	317	318
		
319	320	321
		
322	323	324
		

cada R^x es -H o dos R^x forman juntos



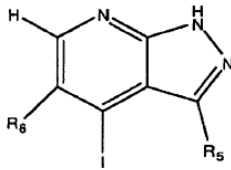
5

b) ciclar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



iii

10 en presencia de hidrazina y un disolvente para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

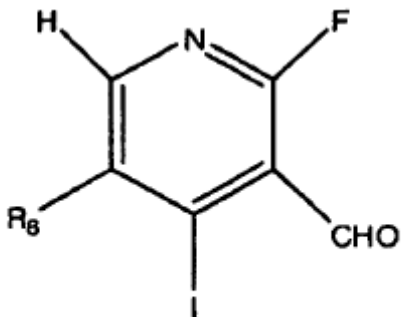


iv

15 c) realizar un acoplamiento de tipo Suzuki del compuesto representado por la fórmula ii o iia con un compuesto representado por la fórmula iv en presencia de un disolvente, un complejo de catalizador y una base para dar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-28.

31. Un proceso para preparar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, que comprende:

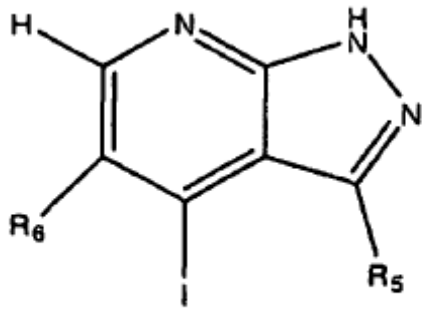
20 a) ciclar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



iii

25 en presencia de hidrazina y un disolvente para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

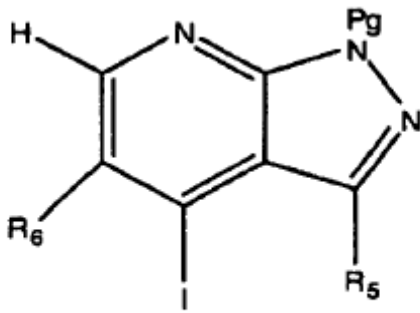
25



iv

b) proteger un compuesto representado por iv para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

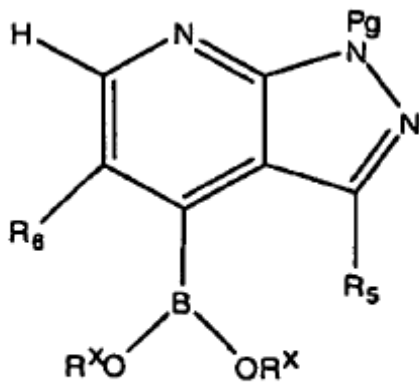
5



v

c) borar un compuesto representado por v en presencia de un agente de boración y un disolvente para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

10



vi

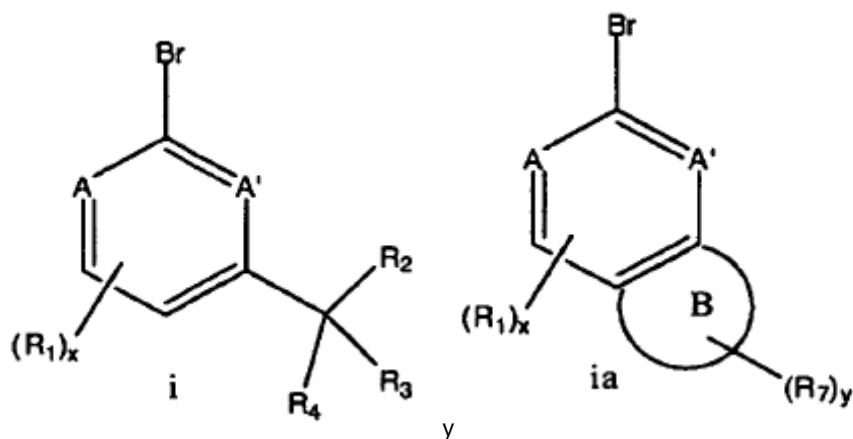
en la que:

15 cada R^x es -H o dos R^x forman juntos



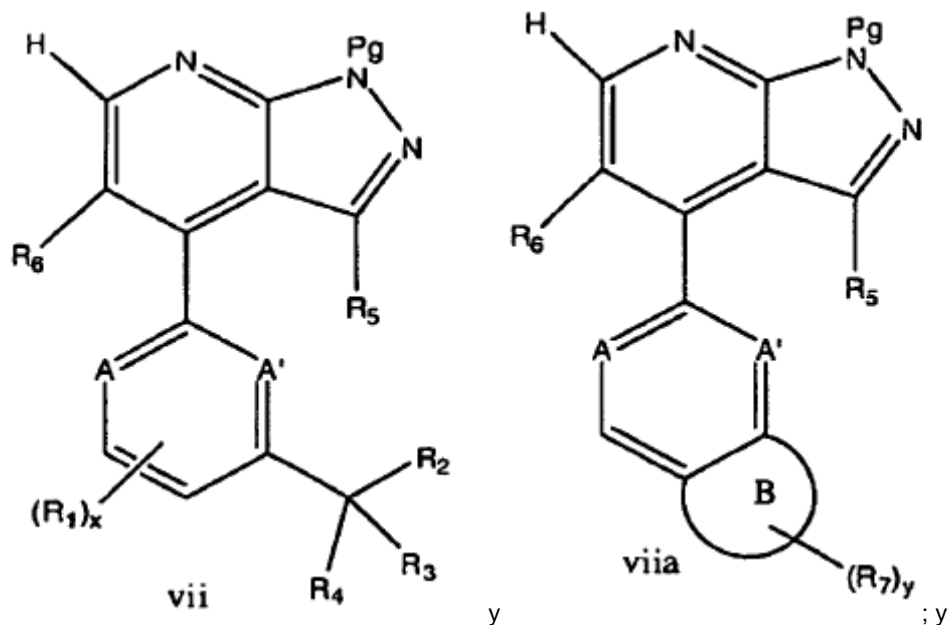
d) realizar un acoplamiento de tipo Suzuki del compuesto representado por la fórmula vi con un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionado de los grupos que consisten en:

5



en presencia de disolvente, un complejo de catalizador y una base para dar un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionado del grupo que consiste en:

10



e) desproteger el compuesto representado por vii o viia en presencia de hidrazina para producir un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-28.

15

32. El proceso según la reivindicación 30 o la reivindicación 31, en el que el disolvente en la etapa b) o la etapa a), respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, tolueno, etanol, metanol, etilenglicol, butanol y combinaciones de los mismos.

20

33. El proceso según la reivindicación 30 o la reivindicación 31, en el que el agente de boración en la etapa a) o la etapa c), respectivamente, es bis(pinacolato)diboro, pinacol o 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

34. El proceso según la reivindicación 30 o la reivindicación 31, en el que el disolvente se usa en la etapa a) o la etapa c), respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dimetil éter, dioxano, dimetilsulfóxido y combinaciones de los mismos.
- 5 35. El proceso según la reivindicación 30 o la reivindicación 31, que comprende además el uso de un complejo de catalizador en la etapa a).
- 10 36. El proceso según la reivindicación 35, en el que el complejo de catalizador comprende al menos un metal y uno o más ligandos.
37. El proceso según la reivindicación 36, en el que el complejo de catalizador es Pd(dppf)Cl₂.DCM, Pd(PPh₃)₄ o complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio.
- 15 38. El proceso según la reivindicación 30 o la reivindicación 31, en el que el disolvente en la etapa c) o la etapa d), respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en dioxano, dimetil éter, tolueno, etanol, dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, agua y combinaciones de los mismos.
- 20 39. El proceso según la reivindicación 30 o la reivindicación 31, en el que el complejo de catalizador usado en la etapa c) o la etapa d), respectivamente, comprende al menos un metal y uno o más ligandos.
40. El proceso según la reivindicación 39, en el que el metal es Pd.
41. El proceso según la reivindicación 39, en el que cada ligando se selecciona independientemente del grupo que consiste en P(tBu)₃, P(Cyc)₃, PPh₃, PPh₂'Bu, BINAP, dppf, dba y combinaciones de los mismos.
- 25 42. El proceso según la reivindicación 39, en el que el complejo de catalizador se selecciona del grupo que consiste en Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(dppf)₂Cl₂, Pd₂(dba)₃ y Pd(PtBu₃)₂.
- 30 43. El proceso según la reivindicación 30 o la reivindicación 31, en el que la base en la etapa c) o la etapa d), respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en Na₂CO₃, NaHCO₃, Cs₂CO₃, CsF, KF, K₂CO₃, KOAc, K₃PO₄, NaOEt, KOH y CsOH.
- 35 44. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una composición según la reivindicación 29, para su uso en el tratamiento o la prevención de un estado mediado por proteína cinasa en un sujeto.
- 40 45. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una composición según la reivindicación 29, para su uso según la reivindicación 44, en el que el estado mediado por proteína cinasa es un estado mediado por PKC.
- 45 46. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una composición según la reivindicación 29, para su uso según la reivindicación 45, en el que el estado mediado por PKC es un estado mediado por PKCtheta.
- 50 47. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una composición según la reivindicación 29, para su uso según la reivindicación 46, en el que el estado mediado por PKCtheta es una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa.
- 55 48. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una composición según la reivindicación 29, para su uso según la reivindicación 47, en el que el estado mediado por PKCtheta se selecciona del grupo que consiste en asma, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, inflamación de las articulaciones, esclerosis múltiple, diabetes, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplantes, leucemias de células T, linfomas, lupus y enfermedad del intestino irritable.