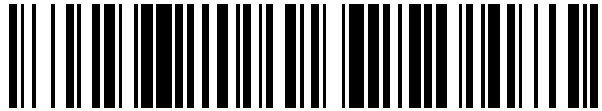


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 714**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 487/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2006 E 06773773 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 1906965**

54 Título: **Compuestos de azaindazol y métodos de uso**

30 Prioridad:

22.06.2005 US 693525 P

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

21.08.2015

73 Titular/es:

**CHEMOCENTRYX, INC. (100.0%)
850 MAUDE AVENUE
MOUNTAIN VIEW CALIFORNIA 94043, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, PENGLIE;
PENNELL, ANDREW M. K.;
WRIGHT, JOHN J. KIM;
CHEN, WEI;
LELETI, MANMOHAN R.;
LI, YANDONG;
LI, LIANFA y
XU, YUAN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 543 714 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

Compuestos de azaindazol y métodos de uso

5 Antecedentes de la invención

La presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de esos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son eficaces en la inhibición de la unión de diversas quimiocinas, tales como MIP-1 α , leucotactina, MPIF-1 y RANTES, al receptor CCR1. Como antagonistas o
10 moduladores del receptor CCR1, los compuestos y composiciones tienen utilidad en el tratamiento de afecciones y enfermedades inflamatorias e inmunitarias.

La salud humana depende de la capacidad del organismo para detectar y destruir patógenos foráneos que de otro modo podrían tomar recursos valiosos del individuo y/o inducir enfermedad. El sistema inmunitario, que comprende leucocitos (glóbulos blancos (GB): linfocitos T y B, monocitos, macrófagos granulocitos, células NK, mastocitos,
15 células dendríticas, y células derivadas inmunitarias (por ejemplo, osteoclastos)), tejidos linfoides y vasos linfoides, es el sistema de defensa del organismo. Para combatir la infección, los glóbulos blancos circulan por todo el organismo para detectar patógenos. Una vez que se detecta un patógeno, las células inmunitarias innatas y las células T citotóxicas en particular son reclutadas al sitio de infección para destruir el patógeno. Las quimiocinas actúan como balizas moleculares para el reclutamiento y la activación de las células inmunitarias, tales como los
20 linfocitos, monocitos y granulocitos, identificando los sitios donde existen patógenos.

A pesar de la regulación por el sistema inmunológico de los agentes patógenos, se puede desarrollar cierta señalización de quimiocinas inapropiada y se ha atribuido a la activación o el mantenimiento de trastornos inflamatorios, tales como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y otros. Por ejemplo, en la artritis reumatoide, la
25 acumulación de quimiocinas no regulada en articulaciones de los huesos atrae y activa los macrófagos infiltrantes y las células T. Las actividades de estas células inducen la proliferación de células sinoviales que conduce, al menos en parte, a la inflamación y a la eventual pérdida de hueso y cartílago (véase, DeVries, M.E., et al., *Semin Immunol* 11(2):95-104 (1999)). Un sello distintivo de algunas enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple es el reclutamiento de monocitos/macrófagos y células T mediado por quimiocinas al sistema nervioso central (véase, Kennedy, et al., *J. Clin. Immunol.* 19(5):273-279 (1999)). El reclutamiento por quimiocinas de GB destructivos a los trasplantes ha sido implicado en su posterior rechazo. Véase, DeVries, M.E., et al., *Ídem*. Debido a que las quimiocinas juegan un papel clave en la inflamación y el desarrollo de linfocitos, la capacidad de manipular específicamente su actividad tiene un enorme impacto en la mejora y la detención de enfermedades que
35 actualmente no tienen un tratamiento satisfactorio. Además, el rechazo de trasplante puede ser minimizado sin los efectos generalizados y complicados de fármacos inmunosupresores costosos.

Las quimiocinas, un grupo de más de 40 péptidos pequeños (7-10 kD), se unen a receptores expresados principalmente sobre GB o células inmunitarias derivadas, y señalizan a través de cascadas de señalización acopladas a proteína G mediando sus funciones quimioatrayente y quimioestimuladora. Los receptores se pueden unirse a más de un ligando; por ejemplo, el receptor CCR1 se une a RANTES (regulado por activación normalmente expresado en células T), MIP-1 α (proteína inflamatoria de macrófagos), quimiocinas MPIF-1/CK β 8, y Leucotactina (entre otras con menores afinidades). Hasta la fecha, se conocen 24 receptores de quimiocinas. El gran número de quimiocinas, receptores de unión a múltiples ligandos, y diferentes perfiles de receptores en las células inmunitarias permiten respuestas inmunitarias estrechamente controladas y específicas. Véase, Rossi, et al., *Ann. Rev. Immunol.* 18(1):217-242 (2000). La actividad de las quimiocinas puede ser controlada a través de la modulación de sus correspondientes receptores, tratando enfermedades inflamatorias e inmunológicas relacionadas y permitiendo trasplantes de órganos y tejidos.

El receptor CCR1 y sus ligandos quimiocinas, incluyendo, por ejemplo MIP-1 α , MPIF-1/CK β 8, leucotactina y RANTES, representan dianas terapéuticas significativas (véase Saeki, et al., *Current Pharmaceutical Design* 9:1201-1208 (2003)) puesto que han sido implicados en la artritis reumatoide, el rechazo de trasplantes (véase, DeVries, M.E., et al., *Ídem*), y la esclerosis múltiple (véase, Fischer, et al., *J Neuroimmunol.* 110(1-2):195-208 (2000); Izikson, et al., *J. Exp Med* 192 (7):1075-1080 (2000); y Rottman, et al., *Eur. J. Immunol* 30(8):2372-2377 (2000)). De hecho, se han descubierto anticuerpos, ligandos de receptores de quimiocinas modificados, y compuestos orgánicos pequeños con función de bloqueo, de los cuales se han demostrado satisfactoriamente que algunos previenen o
55 tratan algunas enfermedades mediadas por quimiocinas (revisado por Rossi, et al., *Ídem*). Notablemente, en un modelo experimental de artritis reumatoide, el desarrollo de la enfermedad disminuye cuando se administra un ligando de RANTES modificado, bloqueador de la señalización, (véase Plater-Zyberk, et al., *Immunol Lett.* 57(1-3):117-120 (1997)). Si bien las terapias con anticuerpos con función de bloqueo y péptidos pequeños son prometedoras, adolecen de los peligros de degradación, vidas medias extremadamente cortas, una vez administrados, y coste prohibitivo para su desarrollo y producción, característicos de la mayoría de las proteínas. Son preferibles los compuestos orgánicos pequeños ya que a menudo tienen vidas medias más largas in vivo, requieren menos dosis para ser eficaces, a menudo se pueden administrar oralmente, y por consiguiente son menos

C(R^{3a}), y de uno a dos de dichos vértices anulares es N; y R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR^f, -OC(O)R^f, NR^fR^g, -SR^f, -R^h, -CN, -NO₂, -CO₂R^f, -CONR^fR^g, -C(O)R^f, -OC(O)NR^fR^g, -NR^eC(O)R^f, -NR^gC(O)₂R^h, -NR^f-C(O)NR^fR^g, -NH-C(NH₂)=NH, -NR^hC(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR^h, -NH-C(NHR^h)=NH, -C(=NR^f)NR^gR^h, -S(O)₃R^f, -S(O)R^h, -S(O)₂R^h, -S(O)₃R^h, -NR^fS(O)₂R^h, -S(O)₂NR^fR^g, -NR^fS(O)₂R^h, -NR^fS(O)₂NR^g, -N₃, -C(C=NOR^f)NR^fR^g, -X₃SO₃R^f, -X³C(=NR^f)NR^gR^h, -X³OR^f, -X³OC(O)R^f, -X³NR^fR^g, -X³SR^f, -X³CN, -X³NO₂, -X³CO₂R^f, -X³CONR^fR^g, -X³C(O)R^f, -X³OC(O)NR^fR^g, -X³NR^gC(O)R^f, -X³NR^gC(O)₂R^h, -X³NR^fC(O)NR^fR^g, -X³NH-C(NH₂)=NH, -X³NR^hC(NH₂)=NH, -X³NH-C(NH₂)=NR^h, -X³NH-C(NHR^h)=NH, -X³S(O)R^h, -X³S(O)₂R^h, -X³NR^fS(O)₂R^h, -X³S(O)₂NR^fR^g, -Y, -X³Y, -X³N₃, -C(O)NR^fS(O)R^h, -P=O(OR^f)(OR^g), -X³C(O)NR^fS(O)₂R^h, -X³C(O)NR^fS(O)R^h y -X³P=O(OR^f)(OR^g), en donde Y es un anillo de arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OR^f, -NR^fR^g, -R^h, -SR^f, -CN, -NO₂, -CO₂R^f, -CONR^fR^g, -C(O)R^f, -NR^gC(O)R^f, -S(O)R^h, -S(O)₂R^h, -NR^fS(O)₂R^h, -S(O)₂NR^fR^g, -X³OR^f, -X³NR^fR^g, -X³NR^fS(O)₂R^h y -X³S(O)₂NR^fR^g, y en donde cada X³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alqueno C1-C4, alquilenilo C2-C4 y alquilenilo C2-C4; cada uno de R^f y R^g se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, cicloalquilo C3-C6, alqueno C2-C8, alquilenilo C2-C8, arilo, heteroarilo, arilalquilo C1-C4, y ariloxialquilo C1-C4, o cuando se ancla al mismo átomo de nitrógeno se puede combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tienen de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros anulares; y cada uno de R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, alqueno C2-C8, alquilenilo C2-C8, arilo, heteroarilo, arilalquilo C1-C4, y ariloxialquilo C1-C4, en donde las porciones alifáticas de X³, R^f, R^g y R^h están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OR^o, -OC(O)NHR^o, -OC(O)N(R^o)₂, -SH, -SR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂N(R^o)₂, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^o, -C(O)N(R^o)₂, -C(O)R^o, -NHC(O)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NHC(O)NH₂, NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NHC(O)NHR^o, NR^oC(O)N(R^o)₂, -NHC(O)N(R^o)₂, -CO₂H, -CO₂R^o, -NHCO₂R^o, -NR^oCO₂R^o, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR^o, -N(R^o)₂, -NR^oS(O)NH₂ y -NR^oS(O)₂NHR^o, en donde R^o es alquilo C1-C6 no sustituido.

Además de los compuestos proporcionados en la presente memoria, la presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos, así como métodos para el uso de estos compuestos en métodos terapéuticos, principalmente para tratar enfermedades asociadas con la actividad de señalización de CCR1.

Descripción detallada de la invención

I. Abreviaturas y Definiciones

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₈ significa de uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. El término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces. Del mismo modo, el término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos de tales grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término "cicloalquilo" se refiere a anillos hidrocarbonados que tienen el número indicado de átomos anulares (por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₆) y que están totalmente saturados. El término "cicloalqueno" se refiere a anillos hidrocarbonados que tienen el número indicado de átomos anulares y que tienen un doble enlace entre los vértices del anillo. También se entiende que "cicloalquilo" se refiere a anillos hidrocarbonados bicíclicos y policíclicos tales como, por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, etc. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. El heterocicloalquilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o policíclico. Los ejemplos no limitantes de los grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidina, piperidinilo, imidazolidina, pirazolidina, butirolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolin-S-óxido, tiomorfolin-S,S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina, y similares. Un grupo heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono anular o un heteroátomo.

El término "alquilenilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, como se ilustra mediante -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Típicamente, un grupo alquilo (o alquilenilo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos en la presente invención aquellos grupos que tienen 10 átomos de carbono o menos. Un "alquilo inferior" o "alquilenilo inferior" es un grupo alquilo o alquilenilo de cadena más corta, que tiene generalmente cuatro átomos de carbono o menos. Del mismo modo, "alquilenilo" y "alquilenilo" se refieren a las formas insaturados de "alquilenilo" que tiene enlaces dobles o triples, respectivamente.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tialcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente. Además, para los grupos dialquilamino, las porciones alquílicas pueden ser iguales o diferentes y también se pueden combinar para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno al que está unido cada uno. De acuerdo con ello, se entiende que un grupo representado como $-NR^aR^b$ incluye piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino y similares.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, se pretende que términos tales como "haloalquilo" incluyan monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, se pretende que el término "haloalquilo C1-C4" incluya trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4- clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo hidrocarbonado poliinsaturado, aromático que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están fusionados entre sí o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que los ejemplos de los grupos heteroarilo no limitantes incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizino, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas anulares arílicos y heteroarílicos indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

Por razones de brevedad, el término "arilo" cuando se utiliza combinado con otros términos (p. ej., ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye anillos tanto arílicos como heteroarílicos como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, se entiende que el término "arilalquilo" incluye aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (p. ej., bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares).

Los términos anteriores (p. ej., "alquilo", "arilo" y "heteroarilo"), en algunas realizaciones, incluirán las formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan a continuación. Por razones de brevedad, los términos arilo y heteroarilo se refieren a las versiones sustituidas o no sustituidas porcionadas más adelante, mientras que se entiende que el término "alquilo" y radicales alifáticos relacionados se refieren a la versión no sustituida, salvo que se indique que está sustituida.

Los sustituyentes para los radicales alquilo (incluyendo aquellos grupos referidos con frecuencia como alquilenilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados entre: -halógeno, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'C(O)NR'R''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-CN$ y $-NO_2$ en un número que oscila de cero a $(2m+1)$, donde m es el número total de átomos de carbono en tal radical. Cada uno de R' , R'' y R''' se refieren independientemente a hidrógeno, alquilo C1-C8 no sustituido, heteroalquilo no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C1-C8 no sustituido, alcoxi C1-C8 o grupos tialcoxi C1-C8, o grupos arilalquilo C1-C4 no sustituidos. Cuando R' y R'' están anclados al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros. Por ejemplo, se entiende que $-NR'R''$ incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan generalmente entre: -halógeno, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR'C(O)NR'R''$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-N_3$, perfluoroalcoxi C1-C4 y perfluoroalquilo C1-C4, en un número que oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático; y donde R' , R'' y R''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, arilo y heteroarilo no sustituido, (aril no sustituido)alquilo C1-C4, y ariloxialquilo C1-C4 no sustituido. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes de arilo anteriores unidos a un átomo anular por una conexión de alquilenilo de 1-4 átomos de carbono.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo puede ser remplazados opcionalmente por un sustituyente de la fórmula $-TC(O)-(CH_2)_q-U-$, en donde T y U son independientemente $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-$ o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden ser remplazados opcionalmente por un sustituyente de fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, en donde A y B son independientemente $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ o un

enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de este modo puede ser remplazado opcionalmente por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo puede ser remplazados opcionalmente por un sustituyente de fórmula $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- se selecciona entre hidrógeno o alquilo C1-C6 no sustituido.

Según se utiliza en la presente memoria, se entiende que el término "heteroátomo" incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

Se pretende que el término "sales farmacéuticamente aceptables" incluya sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes concretos encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea en estado puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente alcalinas, las sales de adición de ácido se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea en forma pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto alcalinas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en cualquier sal de adición de base o de ácido.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto parental de la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.

Además de formas de sal, la presente invención proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir a los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuados.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende que los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (p. ej., enantiómeros separados) estén todos incluidos dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o (carbono-14 ¹⁴C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no,

de la invención, R¹ es metilo; y m es 0-2.

Los símbolos R^{2a}, R^{2c} y R^{2d} en las fórmulas la y lb son cada uno sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, -NO₂, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -C(O)R^c, -S(O)R^e,
 5 -S(O)₂R^e, -S(O)₃R^c, -R^e, -C(NOR^c)R^d, -C(NR^cV)=NV, -N(V)C(R^c)=NV, -X²C(NOR^c)R^d, -X²C(NR^cV)=NV,
 -X²N(V)C(R^c)=NV, -X²NR^cR^d, -X²SR^c, -X²CN, -X²NO₂, -X²CO₂R^c, -X²CONR^cR^d, -X²C(O)R^c, -X²OC(O)NR^cR^d,
 -X²NR^cC(O)R^c, -X²NR^cC(O)₂R^e, -X²NR^cC(O)NR^cR^d, -X²NH-C(NH₂)=NH, -X²NR^cC(NH₂)=NH, -X²NH-C(NH₂)=NR^e,
 -X²NH-C(NHR^e)=NH, -X²S(O)R^e, -X²S(O)₂R^e, -X²NR^cS(O)₂R^e, -X²S(O)₂NR^cR^d, -X²N₃, -OR^c, -SR^c, -NR^dC(O)R^c,
 10 -NR^dC(O)₂R^e, -X²S(O)₃R^c, -S(O)₂NR^cR^d, -X²OR^c, -O-X²OR^c, -X²NR^cR^d, -O-X²NR^cR^d, -NR^d-X²CO₂R^c,
 -NR^c-C(O)NR^cR^d, -NH-C(NH₂)=NH, -NR^eC(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR^e, NH-C(NHR^e)=NH, -NR^eC(NHR^e)=NH,
 -NR^eC(NH₂)=NR^e, -NH-C(NHR^e)=NR^e, -NH-C(NR^eR^e)=NH, NR^eS(O)₂R^e, -NR^cC(S)NR^cR^d, -X²NR^cC(S)NR^cR^d,
 -X²OC(O)R^c, -OX²CONR^cR^d, -OC(O)R^c, -NR^dR^d, -NR^d-X²OR^c y -NR^d-X²NR^cR^d.

En una realización, el símbolo R^{2a} en las fórmulas la y lb se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, heteroarilo, -NO₂, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -C(O)R^c, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -R^e, -C(NOR^c)R^d,
 15 -C(NR^cV)=NV, -N(V)C(R^c)=NV, -X²C(NOR^c)R^d, -X²C(NR^cV)=NV, -X²N(V)C(R^c)=NV, -X²NR^cR^d, -X²SR^c, -X²CN,
 -X²NO₂, -X²CO₂R^c, -X²CONR^cR^d, -X²C(O)R^c, -X²OC(O)NR^cR^d, -X²NR^dC(O)R^c, -X²NR^dC(O)₂R^e, -X²NR^cC(O)NR^cR^d,
 -X²NH-C(NH₂)=NH, -X²NR^cC(NH₂)=NH, -X²NH-C(NH₂)-NR^e, -X²NH-C(NHR^e)=NH, -X²S(O)R^e, -X²S(O)₂R^e,
 20 -X²NR^cS(O)₂R^e, -X²S(O)₂NR^cR^d y -X²N₃.

En otra realización, el sustituyente R^{2a} en las fórmulas la y lb se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, Br, I, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -CN, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, -X₂NR^cR^d, -C(NOR^c)R^d. En otra realización más, R^{2a} es hidrógeno. En otra realización más, el sustituyente R^{2a} en las fórmulas la y lb se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -CO₂Me, -CONH₂, CN, oxazolilo, -CH₂NH₂, -CH₂NHMe, -CH₂NMe₂ y -CH=N-OH. En otra realización más, en los compuestos que tienen las fórmulas la y lb, el sustituyente R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, Br e I.

En otra realización, los símbolos R^{2c} y R^{2d} en las fórmulas la y lb son cada uno sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OR^c, -SR^c, -OC(O)R^c, NR^cR^d, -R^e, -CN, -NO₂, -CO₂R^c,
 30 -C(O)R^c, -NR^dC(O)R^c, -NR^dC(O)₂R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)₂NR^cR^d, -X²OR^c, -O-X²OR^c, -X²NR^cR^d, -O-X²NR^cR^d y -NR^d-X²CO₂R^c. En ciertos aspectos de esta realización, R^{2c} y R^{2d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, F, Cl, Br, I y OR^c.

Dentro de cada uno de R^{2a}, R^{2c} y R^{2d}, X² es alquileo C1-C4 y cada uno de R^c y R^d se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-8, y cicloalquilo C3-C6. Opcionalmente, R^c y R^d cuando se anclan al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros anulares. El símbolo R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, arilo y heteroarilo, y cada uno de R^c, R^d y R^e está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en -OH, -ORⁿ, -OC(O)NHRⁿ,
 35 -OC(O)N(Rⁿ)₂, -SH, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHRⁿ, -S(O)₂N(Rⁿ)₂, -NHS(O)₂Rⁿ, -NRⁿS(O)₂Rⁿ,
 -C(O)NH₂, -C(O)NHRⁿ, -C(O)N(Rⁿ)₂, -C(O)Rⁿ, -NHC(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)Rⁿ, -NHC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NH₂,
 -NRⁿC(O)NHRⁿ, -NHC(O)NHRⁿ, -NRⁿC(O)N(Rⁿ)₂, NHC(O)N(Rⁿ)₂, -CO₂H, -CO₂Rⁿ, -NHCO₂Rⁿ, -NRⁿCO₂Rⁿ, -CN,
 40 -NO₂, -NH₂, -NHRⁿ, -N(Rⁿ)₂, -NRⁿS(O)NH₂ y -NRⁿS(O)₂NHRⁿ, en donde cada Rⁿ es independientemente un alquilo C1-C6 no sustituido; y en donde V se selecciona independientemente del grupo que consiste en -R^c, -CN, -CO₂R^e y -NO₂.

En una cierta realización de un compuesto que tiene las fórmulas la y lb, el subíndice m es 0 o 1; y el símbolo R^{2a} es hidrógeno. En otra realización, el subíndice m es 0-1; y R^{2a} es F o Cl.

En otra realización de la invención, R^{2c} en las fórmulas la y lb se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, -CO₂R^c, -COR^c, -S(O)₂R^e. En otras realizaciones de la invención, el símbolo R^{2c} se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, NO₂, -CO₂CH₃, -C(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃.

En otra realización de la invención, el símbolo R^{2d} en las fórmulas la y lb se selecciona del grupo que consiste en -SR^c, -O-X²-OR^c, -X²-OR^c, -OC(O)R^c, -NR^cR^d, -R^e y -OR^c. En otra realización, R^{2d} se selecciona del grupo que consiste en -SMe, -OCH₂OMe, -CH₂OMe, -CH₂OEt, metilo, etilo, metoxi y etoxi.

En las fórmulas la y lb, cada uno de los vértices anulares a, b, c y d se selecciona independientemente entre N y C (R^{3a}), y de uno a dos de dichos vértices anulares es N. En una realización de la invención, el anillo de seis miembros fusionado que tiene los vértices a, b, c y d es un anillo de piridina fusionado o un anillo de pirimidina fusionado. En otra realización más de la invención, el anillo de seis miembros fusionado que tiene los vértices a, b, c y d es un anillo de pirazina fusionado. En otra realización más de la invención, el anillo de seis miembros fusionado que tiene los vértices a, b, c y d es un anillo de piridazina fusionado.

Volviendo al sustituyente R^{3a} en las fórmulas la y Ib, en cada aparición, el símbolo R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, NR^fR^g , $-SR^f$, $-R^h$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^f$, $-CONR^fR^g$, $-C(O)R^f$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-NR^gC(O)R^f$, $-NR^gC(O)_2R^h$, $-NR^f-C(O)NR^fR^g$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR^fC(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR^h$, $-NH-C(NHR^h)=NH$, $-C(=NR^f)NR^gR^h$, $-S(O)_3R^f$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_3R^h$, $-NR^fS(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2R^h$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-N_3$, $-C(C=NOR^f)NR^fR^g$, $-X_3SO_3R^f$, $-X^3C(=NR^f)NR^gR^h$, $-X^3OR^f$, $-X^3OC(O)R^f$, $-X^3NR^fR^g$, $-X^3SR^f$, $-X^3CN$, $-X^3NO_2$, $-X^3CO_2R^f$, $-X^3CONR^fR^g$, $-X^3C(O)R^f$, $-X^3OC(O)NR^fR^g$, $-X^3NR^gC(O)R^f$, $-X^3NR^gC(O)_2R^h$, $-X^3NR^f-C(O)NR^fR^g$, $-X^3NH-C(NH_2)=NH$, $-X^3NR^hC(NH_2)=NH$, $-X^3NH-C(NH_2)=NR^h$, $-X^3NH-C(NHR^h)=NH$, $-X^3S(O)R^h$, $-X^3S(O)_2R^h$, $-X^3NR^fS(O)_2R^h$, $-X^3S(O)_2NR^fR^g$, $-Y$, $-X^3Y$, $-X^3N_3$, $-C(O)NR^fS(O)R^h$, $-P=O(OR^f)(OR^g)$, $-X^3C(O)NR^fS(O)_2R^h$, $-X^3C(O)NR^fS(O)R^h$ y $-X^3P=O(OR^f)(OR^g)$. El símbolo Y es un anillo de arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^g$, $-R^h$, $-SR^f$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^f$, $-CONR^fR^g$, $-C(O)R^f$, $-NR^gC(O)R^f$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $-NR^fS(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-X^3OR^f$, $-X^3NR^fR^g$, $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ y $-X^3S(O)_2NR^fR^g$, y en donde cada X^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alqueno C1-C4, alquienilo C2-C4 y alquinilo C2-C4; cada R^f y R^g se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, arilo, heteroarilo, arilalquilo C1-C4, y ariloxialquilo C1-C4, o cuando se anclan al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros anulares; y cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, arilo, heteroarilo, arilalquilo C1-C4, y ariloxialquilo C1-C4, en donde las porciones alifáticas de X^3 , R^f , R^g y R^h están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-OR^o$, $-OC(O)NHR^o$, $-OC(O)N(R^o)_2$, $-SH$, $-SR^o$, $-S(O)R^o$, $-S(O)_2R^o$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^o$, $-S(O)_2N(R^o)_2$, $-NHS(O)_2R^o$, $-NR^oS(O)_2R^o$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^o$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-C(O)R^o$, $-NHC(O)R^o$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^oC(O)NH_2$, $-NR^oC(O)NHR^o$, $-NHC(O)NHR^o$, $-NR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NHC(O)N(R^o)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^o$, $-NHCO_2R^o$, $-NR^oCO_2R^o$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^o$, $-N(R^o)_2$, $-NR^oS(O)NH_2$ y $-NR^oS(O)_2NHR^o$, en donde R^o es alquilo C1-C6 no sustituido.

En una realización de fórmulas la y Ib, el símbolo R^{3a} , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-NR^fR^g$, $-SR^f$, $-R^h$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^f$, $-CONR^fR^g$, $-C(O)R^f$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-NR^gC(O)R^f$, $-NR^gC(O)_2R^h$, $-NR^f-C(O)NR^fR^g$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $-NR^fS(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-X^3OR^f$, $-X^3NR^fR^g$, $-X^3SR^f$, $-X^3CN$, $-X^3CO_2R^f$, $-X^3CONR^fR^g$, $-X^3C(O)R^f$, $-X^3NR^gC(O)R^f$, $-X^3NR^gC(O)_2R^h$, $-Y$, $-X^3Y$ y $-X^3N_3$. El símbolo Y es un anillo de cinco o seis miembros, un heteroarilo de cinco o seis miembros, o un anillo de heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^g$, $-R^h$, $-SR^f$, $-CN$, NO_2 , $-CO_2R^f$, $-CONR^fR^g$, $-C(O)R^f$, $-NR^gC(O)R^f$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $-NR^fS(O)_2R^h$ y $-S(O)_2NR^fR^g$. X^3 es independientemente alqueno C1-C4. Los símbolos R^f y R^g se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8 y cicloalquilo C3-C6, y cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8 y cicloalquilo C3-C6. Las porciones alifáticas de X^3 , R^f , R^g y R^h están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-OR^o$, $-OC(O)NHR^o$, $-OC(O)N(R^o)_2$, $-SH$, $-SR^o$, $-S(O)R^o$, $-S(O)_2R^o$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^o$, $-S(O)_2N(R^o)_2$, $-NHS(O)_2R^o$, $-NR^oS(O)_2R^o$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^o$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-C(O)R^o$, $-NHC(O)R^o$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^oC(O)NH_2$, $-NR^oC(O)NHR^o$, $-NHC(O)NHR^o$, $-NR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NHC(O)N(R^o)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^o$, $NHCO_2R^o$, $=NR^oCO_2R^o$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^o$, $-N(R^o)_2$, $-NR^oS(O)NH_2$ y $-NR^oS(O)_2NHR^o$, en donde cada uno de R^o es independientemente un alquilo C1-C6 no sustituido.

En otra realización de la invención, el símbolo R^{3a} de las fórmulas la y Ib es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^g$, $-R^h$, $-CN$, y $-Y$, en donde Y es un anillo de arilo de cinco a seis miembros, un anillo de heteroarilo de cinco a seis miembros, o un anillo de heterocicloalquilo de tres a ocho miembros seleccionado del grupo que consiste en homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidinilo, azetidínulo, piranilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, oxazolilo y tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^g$, $-R^h$, $-CN$, en donde cada R^f y R^g se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6, y cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6, en donde las porciones alifáticas de R^f , R^g y R^h están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-OR^o$, $-OC(O)NHR^o$, $-OC(O)N(R^o)_2$, $-SH$, $-SR^o$, $-S(O)R^o$, $-S(O)_2R^o$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^o$, $-S(O)_2N(R^o)_2$, $-NHS(O)_2R^o$, $-NR^oS(O)_2R^o$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^o$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-C(O)R^o$, $-NHC(O)R^o$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^oC(O)NH_2$, $-NR^oC(O)NHR^o$, $-NHC(O)NHR^o$, $-NR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NHC(O)N(R^o)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^o$, $NHCO_2R^o$, $=NR^oCO_2R^o$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^o$, $-N(R^o)_2$, $-NR^oS(O)NH_2$ y $-NR^oS(O)_2NHR^o$, en donde R^o es alquilo C1-C6 no sustituido.

En otra realización de la invención, los grupos R^{3a} en las fórmulas la y Ib se seleccionan del grupo que consiste en $-Y$ y $-X^3-Y$, en donde Y se selecciona del grupo que consiste en homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperidinilo, azetidínulo, piranilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo, fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo,

pirazinilo, pirrolilo, piridiznilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y oxadiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^g$, $-COR^f$, $-CO_2R^f$, $-CONR^fR^g$, $-NO_2$, $-R^h$ y $-CN$, en donde R^f y R^g se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6 y haloalquilo C1-C8, y cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6 y haloalquilo C1-C8. En ciertas realizaciones de la invención, el símbolo Y se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, oxazolilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^g$, $-COR^f$, $-CO_2R^f$, $-CONR^fR^g$, $-NO_2$, $-R^h$ y $-CN$, en donde R^f y R^g se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6 y haloalquilo C1-C8, y cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6 y haloalquilo C1-C8. Dentro de esta realización, en ciertos aspectos de la invención, m es un número entero de 0-2. En otro aspecto, m es un número entero de 0-1.

En otra realización de la invención, el sustituyente R^{3a} en las fórmulas Ia y Ib se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4 y haloalquilo C1-C4, en donde las porciones alifáticas están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-OR^o$, $-OC(O)NHR^o$, $-OC(O)N(R^o)_2$, $-SH$, $-SR^o$, $-S(O)R^o$, $-S(O)_2R^o$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^o$, $-S(O)_2N(R^o)_2$, $-NHS(O)_2R^o$, $-NR^oS(O)_2R^o$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^o$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-C(O)R^o$, $-NHC(O)R^o$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^oC(O)NH_2$, $-NR^oC(O)NHR^o$, $-NHC(O)NHR^o$, $-NR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NHC(O)N(R^o)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^o$, $-NHCO_2R^o$, $-NR^oCO_2R^o$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^o$, $-N(R^o)_2$, $-NR^oS(O)NH_2$ y $-NR^oS(O)_2NHR^o$, en donde cada R^o es independientemente un alquilo C1-C6 no sustituido. En ciertos casos de esta realización, m es 0 o 1; R^{2a} es preferiblemente hidrógeno; y, además, en otros casos, R^{2c} se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, NO_2 , $-CO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$ y $-S(O)_2CH_3$.

En otra realización más, el sustituyente R^{3a} en las fórmulas Ia y Ib es halógeno, alquilo C1-C4 o haloalquilo C1-C4.

En otra realización más, el radical R^{3a} en el anillo de pirazol en las fórmulas Ia y Ib es hidrógeno, halógeno, cloro, flúor, bromo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, tiazolilo, alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6 o haloalquilo C1-C8 o ciano.

En una cierta realización de la invención, en los compuestos que tienen las fórmulas Ia y Ib, R^{3a} es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_3R^f$, $-S(O)_3R^h$, $-X^3C(O)_2R^f$, $X^3S(O)_3R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-X^3S(O)_2NR^fR^g$, $-R^h$, $-CN$, $X^3NR^fR^g$, $NR^gC(O)R^f$, X^3N_3 e Y. El símbolo Y es un anillo de cinco a seis miembros, un anillo de heteroarilo de cinco o seis miembros o un anillo de heterocicloalquilo de tres a ocho miembros seleccionado del grupo que consiste en homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidínulo, piranilo, tetrahydrofuranilo, piperazinilo, fenilo, piridilo, oxazolilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^g$, $-R^h$, $-CN$. Cada R^f y R^g se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6, y cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6, en donde las porciones alifáticas de R^f , R^g y R^h están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-OR^o$, $-OC(O)NHR^o$, $-OC(O)N(R^o)_2$, $-SH$, $-SR^o$, $-S(O)R^o$, $-S(O)_2R^o$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^o$, $-S(O)_2N(R^o)_2$, $-NHS(O)_2R^o$, $-NR^oS(O)_2R^o$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^o$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-C(O)R^o$, $-NHC(O)R^o$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^oC(O)NH_2$, $-NR^oC(O)NHR^o$, $-NHC(O)NHR^o$, $NR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NHC(O)N(R^o)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^o$, $-NHCO_2R^o$, $-NR^oCO_2R^o$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^o$, $-N(R^o)_2$, $-NR^oS(O)NH_2$ y $-NR^oS(O)_2NHR^o$, en donde R^o es alquilo C1-C6 no sustituido.

En una cierta realización de la invención, en los compuestos que tienen las fórmulas Ia y Ib, R^{3a} es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-R^h$, $-CN$, $X^3NR^fR^g$, $NR^gC(O)R^f$, X^3N_3 e -Y, en donde Y es un anillo de cinco a seis miembros, un anillo de heteroarilo de cinco o seis miembros o un anillo de heterocicloalquilo de tres a ocho miembros seleccionado del grupo que consiste en homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidínulo, piranilo, tetrahydrofuranilo, piperazinilo, fenilo, piridilo, oxazolilo, pirimidinilo, oxadiazolilo y tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^g$, $-R^h$, $-CN$, en donde cada R^f y R^g se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6, y cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6, en donde las porciones alifáticas de R^f , R^g y R^h están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-OR^o$, $-OC(O)NHR^o$, $-OC(O)N(R^o)_2$, $-SH$, $-SR^o$, $-S(O)R^o$, $-S(O)_2R^o$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^o$, $-S(O)_2N(R^o)_2$, $-NHS(O)_2R^o$, $-NR^oS(O)_2R^o$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^o$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-C(O)R^o$, $-NHC(O)R^o$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^oC(O)NH_2$, $-NR^oC(O)NHR^o$, $-NHC(O)NHR^o$, $-NR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NHC(O)N(R^o)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^o$, $-NHCO_2R^o$, $-NR^oCO_2R^o$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^o$, $-N(R^o)_2$, $-NR^oS(O)NH_2$ y $-NR^oS(O)_2NHR^o$, en donde R^o es alquilo C1-C6 no sustituido. El subíndice m puede ser de 0 a 2; o alternativamente de 0 a 1.

En otra realización de la invención, en los compuestos que tienen las fórmulas Ia o Ib, el radical R^{3a} como símbolo en el anillo de pirazol es hidrógeno, halógeno, cloro, fluoro, bromo, oxazolilo, piridilo, oxadiazolilo, tiazolilo, -Rⁿ o ciano; y, opcionalmente, el símbolo R¹, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H o alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con -OH, -OR^m, -S(O)₂R^m, -CO₂H y -CO₂R^m. En otra realización más, R¹, cuando está presente, es hidrógeno o alquilo C1-C6. m es un número entero de 0-2.

En otra realización de la invención, en los compuestos de fórmulas Ia y Ib, el sustituyente R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR^f, NR^fR^g, -R^h, -Y, -CN, X³N³, -SO₂R^h, X³NR^fR^g, X³Y, -S(O)₃R^f, -C(C=NOR^f)NR^fR^g, -NO₂, y -NR^gC(O)R^f, en donde Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo y morfolinilo, y Rⁿ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8 y cicloalquilo C3-C8, y R y R g son cada uno independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8 y cicloalquilo C3-C8. En ciertos aspectos de esta realización, el sustituyente R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, amino, -CH₃, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, morfolinilo, oxadiazolilo, -NHC(O)CH₃, -CN, CH₂N₃, CH₂SO₃H, NO₂, -(C=NOH)NH₂, -S(O)₂CH₃ y CH₂NH₂.

En otra realización más de la invención, en los compuestos que tienen las fórmulas Ia o Ib, el subíndice m es 0 o 1; R^{2a} es hidrógeno, halógeno o -CN; R^{2c} se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, NO₂, -CO₂CH₃, -C(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃; R^{2d} se selecciona del grupo que consiste en -SR^c, -O-X²-OR^c, -X²-OR^c, -R^e y -OR^c; y los sustituyentes R^{3a} se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C4 y haloalquilo C1-C4, en donde las porciones alifáticas de R^{3a} están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OR^o, -OC(O)NHR^o, -OC(O)N(R^o)₂, -SH, -SR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂N(R^o)₂, NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^o, -C(O)N(R^o)₂, -C(O)R^o, -NHC(O)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NHC(O)NH₂, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NHC(O)NHR^o, -NR^oC(O)N(R^o)₂, NHC(O)N(R^o)₂, -CO₂H, -CO₂R^o, -NHCO₂R^o, -NR^oCO₂R^o, -CN, NO₂, -NH₂, -NHR^o, -N(R^o)₂, NR^oS(O)NH₂ y -NR^oS(O)₂NHR^o, en donde cada uno de R^o es independientemente un alquilo C1-C6 no sustituido.

En una realización preferida, en los compuestos de la invención que tienen la fórmula Ib, cuando R_{2a} es H, R^{2c} es cloro, R^{2d} es metoxi, m es 0, a es N, c es N, y b y d son CH, R^{3a} es distinto de hidrógeno, metilo, 2-piridilo no sustituido, 2-pirimidinilo no sustituido o 2-oxazolilo no sustituido.

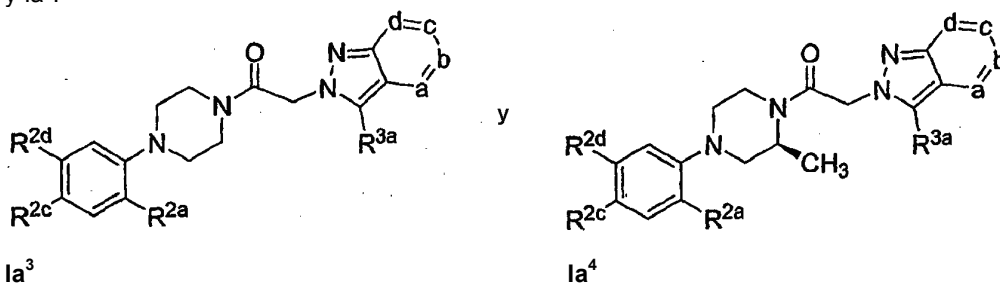
En una realización específica, la presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula Ia y Ib en donde el subíndice m es un número entero de 0 a 4. El símbolo R¹ es un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, -CO₂R^a, -X¹CO₂R^a, -X¹SO₂R^a y -X¹OR^a, -COR^a, -CONR^aR^b, -X¹NR^aR^b, -X¹NR^aCOR^b, -X¹CONR^aR^b, X¹S(O)₂NR^aR^b y X¹S(O)₂R^a, en donde X¹ es alquilenilo C1-C4 y cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8 y cicloalquilo C3-C6; y en donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes R¹ están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OR^m, -OC(O)NHR^m, -OC(O)N(R^m)₂, -SH, -SR^m, -S(O)R^m, -S(O)₂R^m, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHR^m, -S(O)₂N(R^m)₂, -NHS(O)₂R^m, -NR^mS(O)₂R^m, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^m, -C(O)N(R^m)₂, -C(O)R^m, -NHC(O)R^m, -NR^mC(O)R^m, NHC(O)NH₂, -NR^mC(O)NH₂, -NR^mC(O)NHR^m, -NHC(O)NHR^m, -NR^mC(O)N(R^m)₂, -NHC(O)N(R^m)₂, -CO₂H, -CO₂R^m, -NHCO₂R^m, -NR^mCO₂R^m, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR^m, -N(R^m)₂, -NR^mS(O)NH₂ y -NR^mS(O)₂NHR^m, en donde cada R^m es independientemente un alquilo C1-C6 no sustituido. Los símbolos R_{2a}, R_{2c} y R_{2d} son cada uno sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, heteroarilo, -NO₂, -CO₂R^c, -CONR^dR^c, -C(O)R^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -R^c, -C(NOR^c)R^d, -C(NR^cV)=NV, N(V)C(R^c)=NV, -X²C(NOR^c)R^d, -X²C(NR^cV)=NV, -X²N(V)C(R^c)=NV, -X²NR^cR^d, -X²SR^c, -X²CN, -X²NO₂, -X²CO₂R^c, -X²CONR^cR^d, -X²C(O)R^c, -X²OC(O)NR^cR^d, -X²NR^dC(O)R^c, -X²NR^dC(O)₂R^e, -X²NR^cC(O)NR^cR^d, -X²NH-C(NH₂)=NH, -X²NR^eC(NH₂)=NH, -X²NH-C(NH₂)=NR^e, -X²NH-C(NHR^e)=NH, -X²S(O)R^e, -X²S(O)₂R^e, -X²NR^oS(O)₂R^e, -X²S(O)₂NR^cR^d, -X²N₃, -OR^c, -SR^c, NR^dC(O)R^c, NR^dC(O)₂R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)₂NR^cR^d, -X²OR^c, -O-X²OR^c, -X²NR^cR^d, -O-X²NR^cR^d y -NR^d-X²CO₂R^c. Dentro de cada uno de R^{2a}, R^{2c} y R^{2d}, X² es alquilenilo C1-C4 y cada R^c y R^d se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, y cicloalquilo C3-C6. Opcionalmente, R^c y R^d cuando se anclan al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros anulares. El símbolo R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, alquilenilo C2-C8, arilo y heteroarilo, y cada uno de R^c, R^d y R^e está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en -OH, -ORⁿ, -OC(O)NHRⁿ, -OC(O)N(Rⁿ)₂, -SH, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHRⁿ, -S(O)₂N(Rⁿ)₂, -NHS(O)₂Rⁿ, -NRⁿS(O)₂Rⁿ, -C(O)NH₂, -C(O)NHRⁿ, -C(O)N(Rⁿ)₂, -C(O)Rⁿ, -NHC(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)Rⁿ, -NHC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NHRⁿ, -NHC(O)NHRⁿ, -NRⁿC(O)N(Rⁿ)₂, -NHC(O)N(Rⁿ)₂, -CO₂H, -CO₂Rⁿ, -NHCO₂Rⁿ, -NRⁿCO₂Rⁿ, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHRⁿ, -N(Rⁿ)₂, -NRⁿS(O)NH₂ y -NRⁿS(O)₂NHRⁿ, en donde cada Rⁿ es independientemente un alquilo C1-C6 no sustituido; y en donde V se selecciona independientemente del grupo que consiste en -R^c, -CN, -CO₂R^e y -NO₂. Cada uno de los vértices anulares a, b, c y d en las fórmulas Ia y Ib se selecciona independientemente entre N y C(R^{3a}), y de uno a

dos de dichos vértices anulares es N. El símbolo R^{3a} en las fórmulas Ia y Ib se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-NR^fR^g$, $-SR^f$, $-R^h$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^f$, $-CONR^fR^g$, $-C(O)R^f$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-NR^gC(O)R^f$, $-NR^gC(O)_2R^h$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR^hC(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR^h$, $-NH-C(NHR^h)=NH$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $-NR^fS(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2R^h$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-N_3$, $-X^3OR^f$, $-X^3OC(O)R^f$, $-X^3NR^fR^g$, $-X^3SR^f$, $-X^3CN$, $-X^3NO_2$, $-X^3CO_2R^f$, $-X^3CONR^fR^g$, $-X^3C(O)R^f$, $-X^3OC(O)NR^fR^g$, $-X^3NR^gC(O)R^f$, $-X^3NR^gC(O)_2R^h$, $-X^3NR^fC(O)NR^fR^g$, $-X^3NH-C(NH_2)=NH$, $-X^3NR^hC(NH_2)=NH$, $-X^3NH-C(NH_2)=NR^h$, $-X^3NH-C(NHR^h)=NH$, $-X^3S(O)R^h$, $-X^3S(O)_2R^h$, $-X^3NR^fS(O)_2R^h$, $-X^3S(O)_2NR^fR^g$, $-Y$, $-X^3Y$ y $-X^3N_3$. El símbolo Y es un anillo de arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^g$, $-R^h$, $-SR^f$, $-CN$, NO_2 , $-CO_2R^f$, $-CONR^fR^g$, $-C(O)R^f$, $-NR^gC(O)R^f$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $-NR^fS(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-X^3OR^f$, $-X^3NR^fR^g$, $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ y $-X^3S(O)_2NR^fR^g$, y en donde cada X^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilenilo C1-C4, alquenileno C2-C4 y alquinileno C2-C4; cada uno de R^f y R^g se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, arilo, heteroarilo, arilalquilo C1-C4, y ariloxialquilo C1-C4, o cuando se anclan al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros anulares; y cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, arilo, heteroarilo, arilalquilo C1-C4, y ariloxialquilo C1-C4, en donde las porciones alifáticas de X^3 , R^f , R^g y R^h están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-OR^o$, $-OC(O)NHR^o$, $-OC(O)N(R^o)_2$, $-SH$, $-SR^o$, $-S(O)R^o$, $-S(O)_2R^o$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^o$, $-S(O)_2N(R^o)_2$, $-NHS(O)_2R^o$, $-NR^oS(O)_2R^o$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^o$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-C(O)R^o$, $-NHC(O)R^o$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^oC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHR^o$, $-NR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NHC(O)N(R^o)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^o$, $-NHCO_2R^o$, $-NR^oCO_2R^o$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^o$, $-N(R^o)_2$, $-NR^oS(O)NH_2$ y $-NR^oS(O)_2NHR^o$, en donde R^o es alquilo C1-C6 no sustituido.

En otra realización específica, en los compuestos que tienen la fórmula Ia y Ib, R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, $-CO_2R^a$, $-X^1CO_2R^a$, $-X^1SO_2R^a$, $-X^1OR^a$, $-COR^a$, $-CONR^aR^b$, $-X^1NR^aR^b$, $-X^1NR^aCOR^b$, $-X^1CONR^aR^b$, $X^1S(O)_2NR^aR^b$ y $X^1S(O)_2R^a$, en donde X^1 es alquilenilo C1-C4 y cada R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8 y cicloalquilo C3-C6. Las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes R^1 están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-OR^m$, $-OC(O)NHR^m$, $-OC(O)N(R^m)_2$, $-SH$, $-SR^m$, $-S(O)R^m$, $-S(O)_2R^m$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^m$, $-S(O)_2N(R^m)_2$, $-NHS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^m$, $-C(O)N(R^m)_2$, $-C(O)R^m$, $-NHC(O)R^m$, $-NR^mC(O)R^m$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^mC(O)NH_2$, $-NR^mC(O)NHR^m$, $-NHC(O)NHR^m$, $-NR^mC(O)N(R^m)_2$, $-NHC(O)N(R^m)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^m$, $-NHCO_2R^m$, $-NR^mCO_2R^m$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^m$, $-N(R^m)_2$, $-NR^mS(O)NH_2$ y $-NR^mS(O)_2NHR^m$, en donde cada R^m es independientemente un alquilo C1-C6 no sustituido. Los sustituyentes R^{2a} , R^{2c} y R^{2d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, heteroarilo, NO_2 , $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-R^e$, $-C(NOR^c)R^d$, $-C(NR^eV)=NV$, $-N(V)C(R^c)=NV$, $-X^2C(NOR^c)R^d$, $-X^2C(NR^eV)=NV$, $-X^2N(V)C(R^c)=NV$, $-X^2NR^cR^d$, $-X^2SR^c$, $-X^2CN$, $-X^2NO_2$, $-X^2CO_2R^c$, $-X^2CONR^cR^d$, $-X^2C(O)R^c$, $-X^2OC(O)NR^cR^d$, $-X^2NR^dC(O)R^c$, $-X^2NR^dC(O)_2R^e$, $-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$, $-X^2NH-C(NH_2)=NH$, $-X^2NR^eC(NH_2)=NH$, $-X^2NH-C(NH_2)=NR^e$, $-X^2NH-C(NHR^e)=NH$, $-X^2S(O)R^e$, $-X^2S(O)_2R^e$, $-X^2NR^eS(O)_2R^e$, $-X^2S(O)_2NR^cR^d$, $-X^2N_3$, $-OR^c$, $-SR^c$, $-R^e$, $-NR^dC(O)R^c$, $-NR^dC(O)_2R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-X^2OR^c$, $-O-X^2OR^c$, $-X^2NR^cR^d$, $-O-X^2NR^cR^d$ y $-NR^d-X^2CO_2R^c$; en donde dentro de cada uno de R^{2a} , R^{2c} y R^{2d} , X^2 es alquilenilo C1-C4 y cada R^c y R^d se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, u opcionalmente, R^c y R^d cuando se anclan al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros anulares; y cada R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, arilo y heteroarilo, y cada uno de R^c , R^d y R^e está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-OR^n$, $-OC(O)NHR^n$, $-OC(O)N(R^n)_2$, $-SH$, $-SR^n$, $-S(O)R^n$, $-S(O)_2R^n$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^n$, $-S(O)_2N(R^n)_2$, $NHS(O)_2R^n$, $-NR^nS(O)_2R^n$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^n$, $-C(O)N(R^n)_2$, $-C(O)R^n$, $-NHC(O)R^n$, $-NR^nC(O)R^n$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^nC(O)NH_2$, $-NR^nC(O)NHR^n$, $-NHC(O)NHR^n$, $-NR^nC(O)N(R^n)_2$, $-NHC(O)N(R^n)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^n$, $-NHCO_2R^n$, $-NR^nCO_2R^n$, $-CN$, NO_2 , $-NH_2$, $-NHR^n$, $-N(R^n)_2$, $-NR^nS(O)NH_2$ y $-NR^nS(O)_2NHR^n$. Cada R^n es independientemente un alquilo C1-C6 no sustituido; y en donde V se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-R^c$, $-CN$, $-CO_2R^e$ y $-NO_2$. Cada uno de los vértices anulares a, b, c y d en las fórmulas Ia y Ib se selecciona independientemente entre N y C(R^{3a}), y de uno a dos de dichos vértices anulares es N. El sustituyente R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-NR^fR^g$, $-SR^f$, $-R^h$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^f$, $-CONR^fR^g$, $-C(O)R^f$, $-OC(O)NR^fR^g$, $NR^gC(O)R^f$, $-NR^gC(O)_2R^h$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR^hC(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR^h$, $-NH-C(NHR^h)=NH$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $-NR^fS(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2R^h$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-N_3$, $-X^3OR^f$, $-X^3OC(O)R^f$, $-X^3NR^fR^g$, X^3SR^f , $-X^3CN$, $-X^3NO_2$, $-X^3CO_2R^f$, $-X^3CONR^fR^g$, $-X^3C(O)R^f$, $-X^3OC(O)NR^fR^g$, $-X^3NR^gC(O)R^f$, $-X^3NR^gC(O)_2R^h$, $-X^3NR^fC(O)NR^fR^g$, $-X^3NH-C(NH_2)=NH$, $-X^3NR^hC(NH_2)=NH$, $-X^3NH-C(NH_2)=NR^h$, $-X^3NH-C(NHR^h)=NH$, $-X^3S(O)R^h$, $-X^3S(O)_2R^h$, $-X^3NR^fS(O)_2R^h$, $-X^3S(O)_2NR^fR^g$, $-Y$, $-X^3Y$ y $-X^3N_3$. El símbolo Y es un anillo de arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^g$, $-R^h$, $-SR^f$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^f$, $-CONR^fR^g$, $-C(O)R^f$, $-NR^gC(O)R^f$, $S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $-NR^fS(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^fR^g$, X^3OR^f , $-X^3NR^fR^g$, $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ y $-X^3S(O)_2NR^fR^g$, y en donde cada

a es C(R^{3a}), en donde R^{3a} en el vértice anular a es distinto de hidrógeno; b es N; y c y d son cada uno hidrógeno. En otra realización, el vértice anular a es N; b y c son cada uno hidrógeno; y d es C(R^{3a}) en donde R^{3a} en el vértice anular d es distinto de hidrógeno. En otra realización, el vértice anular a es C(R^{3a}), en donde R^{3a} en el vértice anular a es distinto de hidrógeno; b y c son cada uno hidrógeno; y d es N. En otra realización, el vértice anular a es C(R^{3a}), en donde R^{3a} en el vértice anular a es distinto de hidrógeno; b y d son cada uno N; y c es hidrógeno. En otra realización, los vértices anulares a y b son cada uno hidrógeno; c es C(R^{3a}), en donde R^{3a} en el vértice anular c es distinto de hidrógeno; y d es N.

En otra realización, los compuestos de la invención que tienen la fórmula Ia se representan mediante las fórmulas Ia³ y Ia⁴:



o un N-óxido de los mismos; en donde R^{2c} es halógeno, ciano o nitro; R^{2d} se selecciona entre -SR^c, -O-X²-OR^e, -X²-OR^c, -R^e, -OR^c y -NR^dC(O)R^c; R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -CO₂Me, -CONH₂, CN, oxazolilo, -CH₂NH₂, -CH₂NHMe, y -CH₂NMe₂; cada uno de los vértices anulares a, b, c y d se selecciona independientemente entre N y C(R^{3a}), y de uno a dos de dichos vértices anulares es N; y cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6, -S(O)₂R^h, amino, fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo y tiazolilo. En una realización, el vértice anular a es N. En otra realización, el vértice anular b es N. En otra realización, el vértice anular c es N. En otra realización, el vértice anular d es N. En otra realización, el vértice anular a es C(R^{3a}), en donde R^{3a} en el vértice anular a es distinto de hidrógeno; b es N; y c y d son cada uno hidrógeno. En otra realización, el vértice anular a es N; b y c son cada uno hidrógeno; y d es C(R^{3a}) en donde R^{3a} en el vértice anular d es distinto de hidrógeno. En otra realización, el vértice anular a es C(R^{3a}), en donde R^{3a} en el vértice anular a es distinto de hidrógeno; b y c son cada uno hidrógeno; y d es N. En otra realización, el vértice anular a es C(R^{3a}), en donde R^{3a} en el vértice anular a es distinto de hidrógeno; b y d son cada uno N; y c es hidrógeno. En otra realización, los vértices anulares a y b son cada uno hidrógeno; c es C(R^{3a}), en donde R^{3a} en el vértice anular c es distinto de hidrógeno; y d es N.

Una familia de compuestos específicos de particular interés que tienen las fórmulas Ia y Ib consisten en compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o n-óxidos de los mismos, como se expone en la Tabla 1.

Tabla 1

1.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il-etanona
2.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il-etanona
3.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-cloro-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-etanona
4.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il-7-oxido)-etanona
5.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(pirazolo[3,4-b]pirazin-1-il-7-oxido)-etanona
6.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona.
7.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il-etanona
8.	2-(3-Amino-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-etanona.
9.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-cloro-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona.
10.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona.
11.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il-etanona.
12.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona.
13.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il-etanona.
14.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il-etanona.

ES 2 543 714 T3

15.	-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-piridin-2-il-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona.
16.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-tiazol-2-il-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona.
17.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il-etanona.
18.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-2-il-etanona.
19.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-metil-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona.
20.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona.
21.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-fluoro-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona.
22.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
23.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-2-il-etanona
24.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il-etanona
25.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il-etanona
26.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-tiazol-2-il-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
27.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-piridin-2-il-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
28.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-metil-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
29.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-metil-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
30.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-tiazol-2-il-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
31.	1-{2-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-carbonitrilo
32.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il-2-oxido)-etanona
33.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-metil-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
34.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-metil-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-2-il)-etanona
35.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-morfolin-4-il-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
36.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il-etanona
37.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il-6-oxido)-etanona
38.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-2-il)-etanona
39.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-iodo-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-2-il)-etanona
40.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-iodo-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
41.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-metanosulfonil-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
42.	2-(3-Azidometil-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona
43.	Ácido (1-{2-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il)-metanosulfónico
44.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(5-cloro-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
45.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-2-il)-etanona
46.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)-etanona
47.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-metoxi-pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)-etanona
48.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-cloro-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-2-il)-etanona
49.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-cloro-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
50.	2-(6-Azido-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona
51.	2-(6-Amino-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona
52.	2-(7-Azido-pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il)-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona
53.	2-(7-Amino-pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il)-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona
54.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-2-il)-etanona

55.	2-(5-Amino-3-metil-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-etanona
56.	-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-metil-5-nitro-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
57.	2-(3-Amino-6-metil-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)-piperazin-1-il]-etanona
58.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
59.	1-{2-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-N-hidroxi-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-carboxamida
60.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
61.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il]-etanona
62.	N-(1-{2-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-6-il)-acetamida
63.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-metanosulfonilpirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
64.	2-(3-Aminometil-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona
65.	1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-iodo-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
66.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-yodopirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona
67.	1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-ilpirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-1-il)-etanona

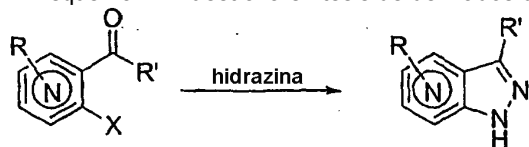
Otra familia de compuestos específicos de particular interés que tienen las fórmulas la y lb consiste en los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o N-óxidos de los mismos como se expone en la Tabla 2.

5 Preparación de los compuestos

Tal como se establece en los ejemplos siguientes, los compuestos y los intermedios de la presente invención pueden ser preparados por un experto en la técnica a modo de ensamblaje de componentes. Los Esquemas 1A - 1M ilustran una variedad de métodos para la preparación de una variedad de derivados de tipo azaindazol. En cada uno de estos esquemas, X es halógeno; Nu es un grupo nucleófilo; el símbolo $\text{\textcircled{N}}$ dentro de un anillo de arilo indica la sustitución de uno a dos carbonos de dicho vértice (vértices) anular de arilo con dicho o dichos átomos de nitrógeno; L es un ligando; y se proporcionan sustituyentes que no interfieran como -R, -R', -R'', y -R'''.

Esquema 1A

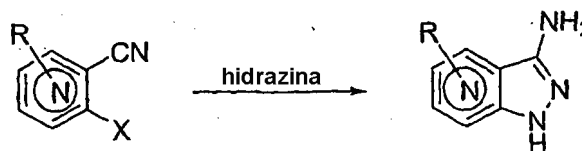
15 El Esquema 1A muestra la síntesis de derivados de azaindazol a partir de halo-piridin-carbaldehído o cetona.



Esquema 1B

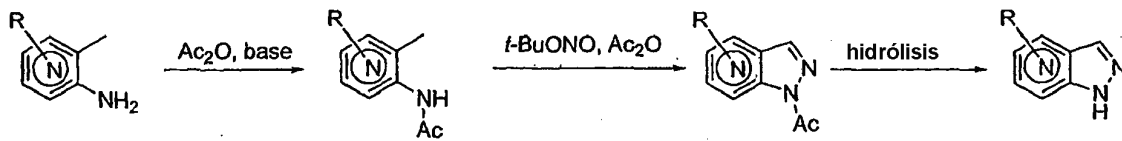
El Esquema 1B muestra la síntesis de derivados de azaindazol a partir de halo-cianopiridinas.

20



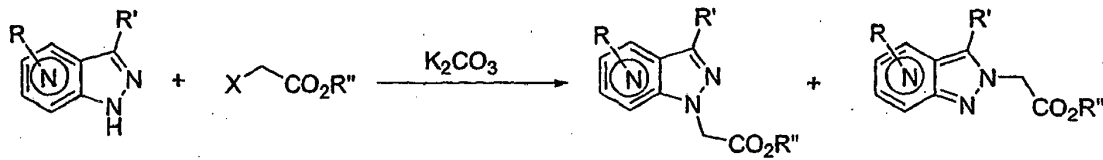
Esquema 1C

El Esquema 1C muestra la síntesis de derivados de azaindazol a partir de amino-metilpiridina.



Esquema 1D

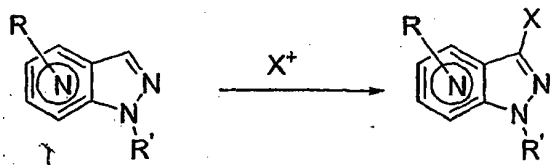
El Esquema 1D muestra la reacción de derivados azaindazol con un α -haloacetato o una α -haloacetamida.



Esquema 1E

5

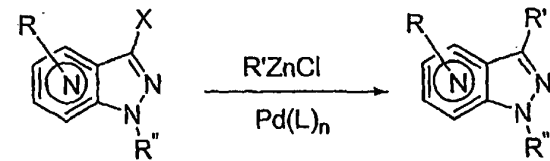
El Esquema 1E muestra la reacción de derivados azaindazol con una fuente de halógeno electrofílica (X^+).



Esquema 1F

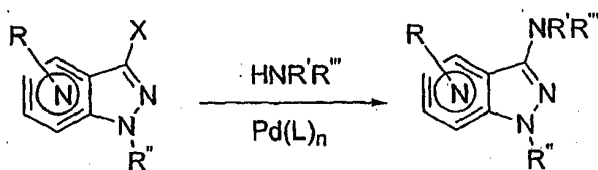
10

El Esquema 1F muestra una reacción de acoplamiento asistida por metal de un derivado de halo-azaindazol.



Esquema 1G

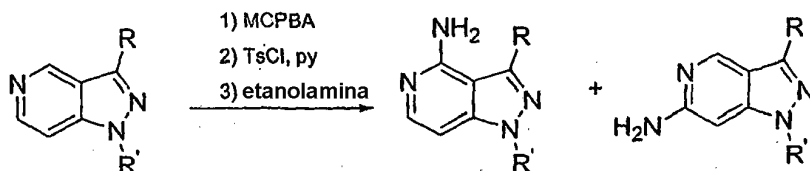
El Esquema 1G muestra una reacción de aminación asistida por metal de un derivado de halo-azaindazol.



Esquema 1H

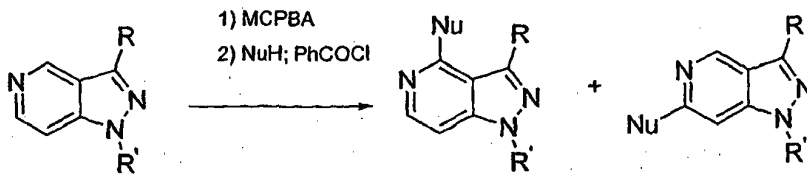
15

El Esquema 1 H muestra la aminación de un derivado de azaindazol.



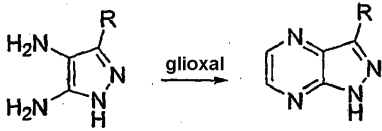
Esquema 1I

El Esquema 1I muestra la funcionalización de un derivado azaindazol.



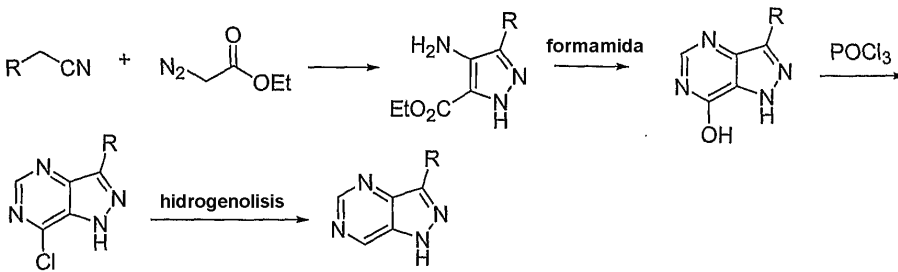
Esquema 1J

El Esquema 1J muestra la síntesis de un derivado pirazolopirazina.



5 **Esquema 1K**

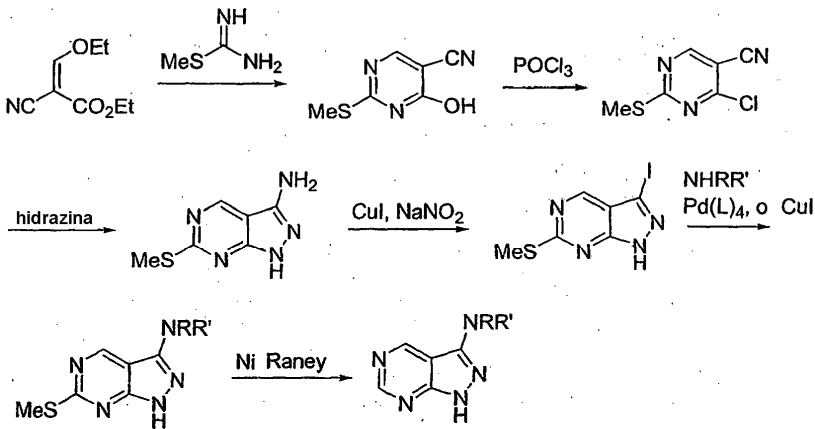
El Esquema 1K muestra la síntesis de un derivado pirazolopirimidina.



10

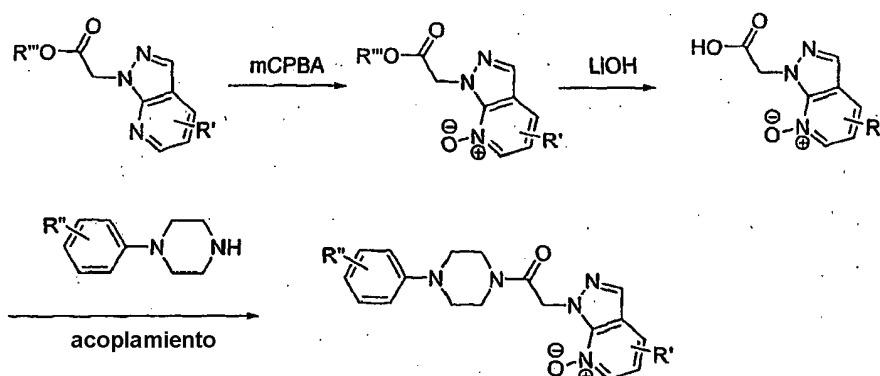
Esquema 1L

El Esquema 1L muestra la síntesis de un derivado pirazolopirimidina.



Esquema 1M

15 El Esquema 1M muestra la síntesis de derivados N-óxido de la invención.



IV. Composiciones farmacéuticas

5 Además de los compuestos proporcionados anteriormente, las composiciones para modular la actividad de CCR1 en seres humanos y animales contendrán típicamente un portador o diluyente farmacéuticos.

10 Se pretende que el término "composición", según se utiliza en la presente memoria abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo.

15 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia y la administración de fármacos. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y a continuación, si fuera necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o el estado de las enfermedades.

20 Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsiones como se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2002-0012680, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, disoluciones, parches bucales, geles orales, goma de mascar, comprimidos masticables, polvo efervescente y comprimidos efervescentes. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos, entéricamente o de otro modo, mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante las técnicas descritas en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para su liberación controlada.

45 Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Además, las emulsiones pueden ser preparadas con ingredientes no miscibles con agua tales como aceites y estabilizadas con tensioactivos tales como mono-diglicéridos, ésteres de PEG y similares.

50 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la

fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y de suspensión son ilustrados por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y agentes colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las soluciones orales pueden prepararse en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo en forma de una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar a través de la liberación ocular por medio de disoluciones o pomadas. Aún más, la administración transdérmica de los compuestos objeto se puede lograr por medio de parches iontoforéticos y similares. Para su uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Según se utiliza en la presente memoria, se entiende que la aplicación tópica también incluye el uso de enjuagues bucales y gargarismos.

Los compuestos de esta invención también se pueden acoplar a un portador que es un polímero adecuado como portadores de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamido-fenol, polihidroxietil-aspartamido-fenol, o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la invención se pueden acoplar a un portador que es una clase de polímero biodegradable útil para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico) y poli(ácido glicólico), poliepsilon caprolactona, ácido

5 polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque anfipáticos y entrecruzados de hidrogeles. Los polímeros y matrices poliméricas semipermeables pueden formarse en artículos conformados, tales como válvulas, estents, tubos, prótesis y similares. En una realización de la invención, el compuesto de la invención está acoplado a un polímero o matriz polimérica semipermeable que se forma como un estent o dispositivo de estent-injerto.

V. Métodos de tratamiento de enfermedades moduladas por CCR1

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos de tratamiento de afecciones o enfermedades mediadas por CCR1 mediante la administración a un sujeto que tiene una enfermedad o afección, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I anterior. En la presente memoria se define que el "sujeto" incluye animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares.

15 El CCR1 proporciona una diana para interferir en o promover aspectos específicos de las funciones celulares inmunitarias, o más generalmente, en funciones asociadas con la expresión de CCR1 sobre una amplia gama de tipos de células en un mamífero, tal como un ser humano. Los compuestos que inhiben CCR1, son particularmente útiles para la modulación de los monocitos, macrófagos, linfocitos, granulocitos, células NK, mastocitos, células dendríticas, neutrófilos, y cierta función de células derivadas del sistema inmunitario (p. ej., osteoclastos) para fines terapéuticos. Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles en la prevención y/o tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores (véase Saeki, et al., Current Pharmaceutical Design 9: 1201-1208 (2003)).

25 Por ejemplo, un presente compuesto que inhibe una o más funciones de CCR1 puede administrarse para inhibir (es decir, reducir o prevenir) la inflamación o la infiltración celular asociadas con un trastorno inmunitario. Como resultado, se pueden inhibir uno o más procesos inflamatorios, tales como la emigración de leucocitos o la infiltración, la quimiotaxis, la exocitosis (p. ej., de enzimas, histamina) o liberación de mediadores inflamatorios. Por ejemplo, la infiltración de monocitos a un sitio inflamatorio (p. ej., una articulación afectada en la artritis, o en el SNC en la EM) se puede inhibir de acuerdo con el presente método.

30 De manera similar, un presente compuesto que promueve una o más funciones de CCR1 se administra para estimular (inducir o mejorar) una respuesta inflamatoria, tal como la emigración de leucocitos, la quimiotaxis, la exocitosis (p. ej., de enzimas, histamina) o la liberación de mediadores inflamatorios, dando como resultado la estimulación beneficiosa de procesos inflamatorios. Por ejemplo, los monocitos pueden ser reclutados para combatir infecciones bacterianas.

40 Las enfermedades y condiciones asociadas con la inflamación, los trastornos inmunitarios y la infección se pueden tratar utilizando el método de la presente invención. En una realización preferida, la enfermedad o afección es una en la que las acciones de células inmunitarias tales monocitos, macrófagos, linfocitos, granulocitos, células NK, mastocitos, células dendríticas, o ciertas células derivadas del sistema inmunitario (p. ej., osteoclastos) van a ser inhibidas o promovidas, con el fin de modular la respuesta inflamatoria o autoinmunitaria.

45 En un grupo de realizaciones, las enfermedades o afecciones, incluyendo enfermedades crónicas, de seres humanos u otras especies pueden tratarse con moduladores de la función CCR1. Estas enfermedades o afecciones incluyen: (1) enfermedades alérgicas tales como anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a medicamentos, alergias a picaduras de insectos y alergias alimentarias, (2) enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, urticaria y prurito, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades alérgicas respiratorias como el asma alérgica, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad y similares, (9) enfermedades autoinmunitarias, tales como fibromialgia, esclerodermia, espondilitis anquilosante, AR juvenil, enfermedad de Still, AR juvenil poliarticular, AR juvenil pauciarticular, polimialgia reumática, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I, diabetes tipo II, glomerulonefritis, y similares, (10) rechazo de injertos (incluyendo rechazo de aloinjertos y enfermedad de injerto-v-anfitrión), y (11) otras enfermedades en las que se desea inhibir respuestas inflamatorias o trastornos inmunitarios no deseados, tales como enfermedades cardiovasculares, incluyendo aterosclerosis y restenosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet y gota y (12) alergias a los alimentos mediadas por el sistema inmunitario, tales como la enfermedad Celíaca.

60 En otro grupo de realizaciones, las enfermedades o afecciones pueden ser tratadas con moduladores de la función de CCR1. Los ejemplos de las enfermedades que se van a tratar con moduladores de la función de CCR1 incluyen cánceres, enfermedades cardiovasculares, enfermedades en las que la angiogénesis o la neovascularización juegan un papel (enfermedades neoplásicas, retinopatía y degeneración macular), enfermedades infecciosas (infecciones

virales, por ejemplo, infección por V1H, e infecciones bacterianas) y enfermedades inmunosupresoras, como las afecciones del trasplante de órganos y las afecciones del trasplante de piel. Se pretende que el término "afecciones del trasplante de órganos" incluya las afecciones del trasplante de médula ósea y las afecciones del trasplante de órganos sólidos (p. ej., riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o combinaciones de los mismos).

5 Los compuestos de la presente invención son por consiguiente útiles en la prevención y tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras.

10 Dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar y el estado del sujeto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por medio de las rutas de administración oral, parenteral (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), mediante implantación (p. ej., como cuando el compuesto está acoplado a un dispositivo de estent), mediante pulverización para inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y se pueden formular, solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables convencionales, coadyuvantes y
15 vehículos apropiados para cada ruta de administración.

En el tratamiento o la prevención de las afecciones que requieren la modulación del receptor de quimiocinas un nivel de dosificación apropiado generalmente será de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día; más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de
20 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se vaya a tratar. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

30 Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosificación específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente concreto puede variarse y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, las características hereditarias, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, así como el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección concreta para el sujeto sometido a terapia.

Las enfermedades y afecciones asociadas con la inflamación, el trastorno inmunitario, las infecciones y el cáncer se pueden tratar o prevenir con los presentes compuestos, composiciones y métodos.

40 Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades relacionadas para prevenir y tratar la afección o enfermedad de interés, tales como trastornos inflamatorios o autoinmunitarios, afecciones y enfermedades, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la artritis psoriásica, la artritis poliarticular, la esclerosis múltiple, las enfermedades alérgicas, la psoriasis, la dermatitis atópica y el asma, y aquellas patologías indicadas anteriormente.

45 Por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de la inflamación o la autoinmunidad o por ejemplo la artritis asociada a la pérdida ósea, los presentes compuestos y composiciones se pueden utilizar junto con un agente antiinflamatorio o analgésico tal como un agonista opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucina, tal como un inhibidor de interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente anti-inflamatorio no esteroideo, o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas, por ejemplo con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, cetorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un esteroide analgésico, sufentanilo, sunlindaco, tenidap, y similares. Del mismo modo, los presentes compuestos y composiciones se pueden administrar con un analgésico
50 indicado anteriormente; un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H2 (p. ej., ranitidina), simeticona, aluminio o hidróxido de magnesio; un descongestivo tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levodesoxiefedrina; un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano, o dextrometorano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante.

60 Del mismo modo, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden utilizar combinados con otros fármacos que se utilizan en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos y composiciones de la presente invención. Tales otros fármacos pueden administrarse, por una ruta y en una cantidad utilizada comúnmente para ello, contemporáneamente o

secuencialmente con un compuesto o composición de la presente invención. Cuando se utiliza un compuesto o composición de la presente invención contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto o composición de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros ingredientes o agentes terapéuticos activos, además de un compuesto o composición de la presente invención. Los ejemplos de los otros agentes terapéuticos que se pueden combinar con un compuesto o composición de la presente invención, ya sea administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: (a) antagonistas de VLA-4, (b) corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, budesonida, triamcinolona, salmeterol, salmeterol, salbutamol, formeterol; (c) inmunosupresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrólimo (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirólimo, Rapamune®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato de mofetilo (CellCept®); (d) antihistamínicos (antagonistas de histamina H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metildiazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, pirilamina feniramina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromoglicato sódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (p. ej., zaftnlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (p. ej., alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fiuprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (p. ej., indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclózico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados del ácido fenámico (p. ej., ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (p. ej., difmnisal y flufenisal), oxicamos (p. ej., isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (p. ej., ácido acetyl salicílico y sulfasalazina) y pirazolonas (p. ej., apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®); (h) inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE IV); (i) compuestos de oro tales como auranofina y aurotioglucosa, (j) etanercept (Enbrel), (k) terapias de anticuerpos tales como Orthoclone (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®) e infliximab (Remicade®), (l) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX₃CR1 y CXCR6; (m) lubricantes o emolientes tales como vaselina y lanolina, (n) agentes queratolíticos (p. ej., tazaroteno), (o) derivados de vitamina D3, por ejemplo, calcipotrieno o calcipotriol (Dovonex®), (p) PUVA, (q) antralina (Drithrocreme®), (r) etretinato (Tegison®) e isotretinoína y (s) agentes terapéuticos contra la esclerosis múltiple tales como interferón β-β (Betaseron®), interferón β-1α (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatiramer (Capoxone®), un glucocorticoide (p. ej., prednisolona) y ciclofosfamida (t) DMARDS tales como metotrexato (u) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos; hidroxiclороquina; D-penicilamina; antimetabolitos tales como azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato; inhibidores de la síntesis de ADN tales como hidroxiurea y disruptores de microtúbulos tales como colchicina. La razón en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se utilizará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINE, la razón en peso del compuesto de la presente invención con respecto al AINE variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos se encontrarán generalmente también dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se debe utilizar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

50 VI. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar la invención reivindicada.

Los reactivos y disolventes utilizados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.). Los espectros de RMN H¹ se registraron en un espectrómetro de RMN Varian Mercury a 400 MHz. Los picos significativos se proporcionan con respecto a TMS y se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete) y número de protones. Se informó sobre los resultados de la espectrometría de masas como la razón de la masa sobre la carga, seguido de la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis). En los ejemplos, se informa sobre un solo valor m/e para el ión M + H (o, según se indique, MH) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones isotópicos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. El análisis de espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI) se llevó a cabo en un espectrómetro de masas de electropulverización Hewlett-Packard MSD usando HPLC HP 1100 para el suministro de la muestra. Normalmente el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/mL y se infundió 1 microlitro con el disolvente de suministro en el espectrómetro de masa, que barrió de 100 a

1500 daltons. Todos los compuestos pudieron ser analizados en el modo ESI positivo, utilizando acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 1% como disolvente de suministro. Los compuestos proporcionados a continuación también se pudieron analizar en el modo ESI negativo, utilizando NH_4OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de suministro.

5 Los compuestos dentro del alcance de esta invención pueden sintetizarse como se describe a continuación, utilizando una variedad de reacciones conocidas por el experto en la técnica. Una muestra de las rutas útiles hasta los derivados azaindazol y ciertos compuestos de la invención se proporcionan a continuación o en otro lugar dentro de la presente solicitud. En las descripciones de las síntesis que siguen, algunos de los precursores de arilpiperazina y de subunidades heteroaromáticas se obtuvieron de fuentes comerciales. Estas fuentes comerciales incluyen Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., TCI-América, Alfa Aesar Davos Chemicals, y GFS Chemicals. Ciertos compuestos de arilpiperazina relevantes pueden ser obtenidos comercialmente. Otros podrían prepararse como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. 11/008.774. Asimismo, se pueden emplear químicas convencionales para conectar la arilpiperazina y las subunidades heteroaromáticas (obtenidas comercialmente o preparadas por medio de los siguientes métodos) usando un conector adecuadamente optimizado, tal como la unidad de acetilo descrita en el cuerpo de esta invención.

20 Un experto en la técnica también reconocerá que se pueden emplear métodos alternativos para sintetizar los compuestos diana de esta invención, y que los enfoques descritos en el cuerpo de la presente memoria no son exhaustivos, pero proporcionan rutas ampliamente aplicables y prácticas hasta los compuestos de interés.

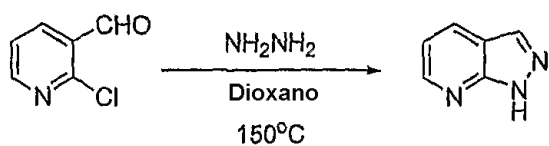
Ciertas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y se reivindican todas estas variantes de estos compuestos.

25 La regioisomería es una propiedad común en la química orgánica, y es especialmente común con respecto a ciertos tipos estructurales previstos en la presente memoria. Los expertos en la técnica reconocerán, con respecto a los compuestos descritos en la presente memoria, que las reacciones de acoplamiento con los sistemas anulares heteroaromáticos pueden conducir a uno cualquiera de o a una mezcla de regioisómeros detectables.

30 La descripción detallada de los procedimientos experimentales utilizados para sintetizar compuestos clave en este texto conducen a moléculas que se describen por los datos físicos que las identifican, así como por las representaciones estructurales asociadas con las mismas.

35 Los expertos en la técnica reconocerán también que durante los procedimientos de trabajo convencionales de la química orgánica, se utilizan con frecuencia ácidos y bases. A veces se producen sales de los compuestos parentales, si poseen la acidez o alcalinidad intrínsecas necesarias, durante los procedimientos experimentales descritos en esta patente.

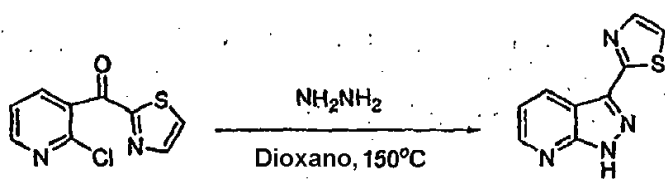
40 Ejemplo 1 Síntesis de 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina.



45 2-cloro-3-formilpiridina (15,02 g, 106 mmoles, 1 equiv), hidrazina (10 ml, exceso), y dioxano (90 ml) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron a 150°C durante 16 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a vacío para proporcionar un residuo bruto que se diluyó con diclorometano (600 ml). La disolución orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina en forma de un polvo de color amarillo que se utilizó sin purificación adicional: LCMS (ES) M+H 120,3, R_f 0,20 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ , 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

Ejemplo 2

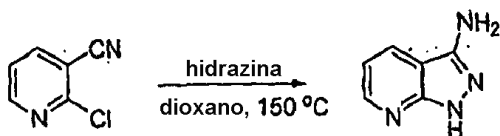
55 Síntesis de 3-Tiazol-2-il-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina.



5 A una suspensión de 2-cloro-3-[(2-tiazolil)carbonil]piridina (257,5 mg, 1,2 mmoles, 1 equiv) en dioxano (3 mL) en un tubo sellado (2 mL) se le añadió hidrazina. La mezcla se calentó a 150°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío para proporcionar un residuo bruto. El residuo resultante se diluyó con diclorometano (300 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 3-tiazol-2-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (212,3 mg) en forma de un polvo de color amarillo que se utilizó sin purificación adicional: LCMS (ES) M+H 203,5, R_f 2,68 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5µ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = 0,1% de acetonitrilo ácido fórmico/5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

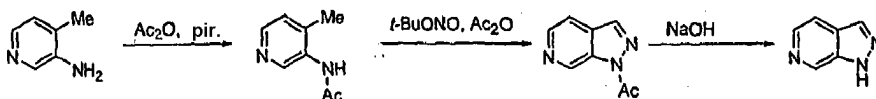
Ejemplo 3

15 Síntesis de 1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina.



20 2-cloro-3-cianopiridina (2,77 g), hidrazina (5 mL), y dioxano (100 mL) se combinaron en un tubo sellado y se calentaron a 150°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío para proporcionar un residuo bruto. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una disolución saturada de NaCl (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina en forma de un sólido amarillo que se utilizó sin purificación adicional.

25 Ejemplo 4 Síntesis de 1H-pirazolo[3,4-c]piridina.



30 Preparación de 3-N-acetilamino-4-metilpiridina: A una disolución de 3-amino-4-metilpiridina (540,2 mg, 5,0 mmoles, 1 equiv) en diclorometano (20 mL) se le añadió piridina (0,8 ml, 10,0 mmoles, 2 equiv) y anhídrido acético (0,57 ml, 6,0 mmoles, 1,2 equiv). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró a vacío para proporcionar un residuo bruto. El residuo se diluyó con diclorometano (200 mL), y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío para proporcionar 3-acetilamino-4-metilpiridina (400,2 mg) en forma de un sólido de color amarillo que se utilizó sin purificación adicional.

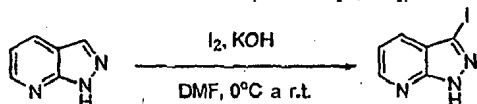
40 Preparación de 1-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il-etanona: A una suspensión de 3-acetilamino-4-metilpiridina (301,5 mg, 2,0 mmoles, 1 equiv) en tolueno (3 mL) se le añadió nitrito de terc-butilo (t-BuONO) (420 µl, 3,2 mmoles, 1,6 equiv), anhídrido acético (560 µl, 6,0 mmoles, 3 equiv) y acetato de potasio (235,2 mg, 2,4 mmoles, 1,2 equiv). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (200 mL). La mezcla se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar un residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo al 15%/hexano a acetato de etilo al 50%/hexano) para proporcionar 1-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il-etanona (20,2 mg) que se utilizó sin purificación adicional.

50 Síntesis de 1H-pirazolo[3,4-c]piridina: A una disolución de 1-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il-etanona (20,2 mg, 0,17 mmoles, 1 equiv) en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (0,5 mL) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 0,25 mL). La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y después se concentró a vacío para proporcionar un residuo bruto. El residuo bruto se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de

sodio, y se concentraron a vacío para proporcionar 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en forma de polvo de color blanco, que se utilizó sin purificación adicional: LCMS (ES) M+H 120,3, R_f 0,22 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

Ejemplo 5

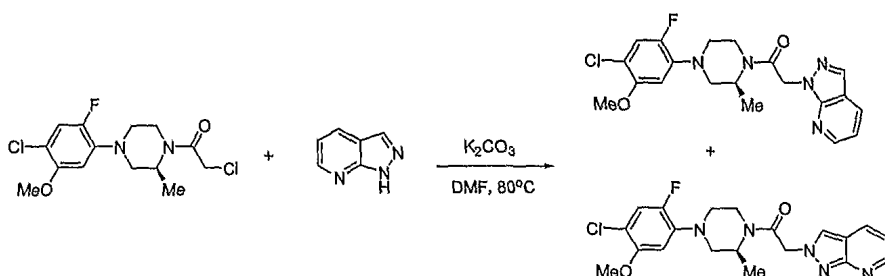
Síntesis de 3-Yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina.



A una disolución de 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (500,0 mg, 4,2 mmoles, 1 equiv) en DMF (10 mL) a 0°C, se le añadieron yodo (2,13 g, 8,4 mmoles, 2 equiv) e hidróxido de potasio (943 mg, 16,8 mmoles, 4 equiv). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La disolución de reacción se inactivó lentamente con una disolución saturada de tiosulfato de sodio (Na₂S₂O₅) (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar 3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (1,02 g) en forma de un polvo de color amarillo que se utilizó sin purificación adicional: LCMS (ES) M+H 246,2, R_f 2,17 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%).

Ejemplo 6

Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(*S*)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-iletanona y 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(*S*)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-iletanona.

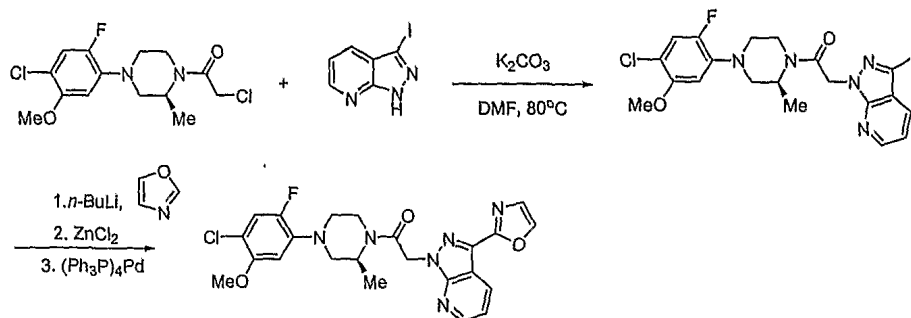


Se disolvieron 2-cloro-1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(*S*)metilpiperazin-1-il]etanona (arilpiperazina) (4,81 g, 14,32 mmoles, 1 equiv), 1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina (2,27 g, 17,18 mmoles, 1,2 equiv), y carbonato de potasio (20,00 g, 143,2 mmoles, 10 equiv) en dimetilformamida (DMF) (10 mL) y se calentó a 80°C durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (300 mL), y se lavó con agua (3 x 150 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para proporcionar un residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (sílice, acetato de etilo al 100% con trietilamina al 1% a acetona al 100% con trietilamina al 1%) y proporcionó 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(*S*)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-iletanona (2,3 g) y 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(*S*)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-iletanona (2,5 g).

Para 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(*S*)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-etanona; LCMS (ES) M+H 418,5, R_f 2,34 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min. con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); Para 1-[4-(4-cloro-2 fluoro-5-metoxifenil)-2-(*S*)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-iletanona; LCMS (ES) M+H 418,5, R_f 2,00 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = acetonitrilo al 0,1%/ácido fórmico al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%).

Ejemplo 7

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(*S*)-metil-piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona.

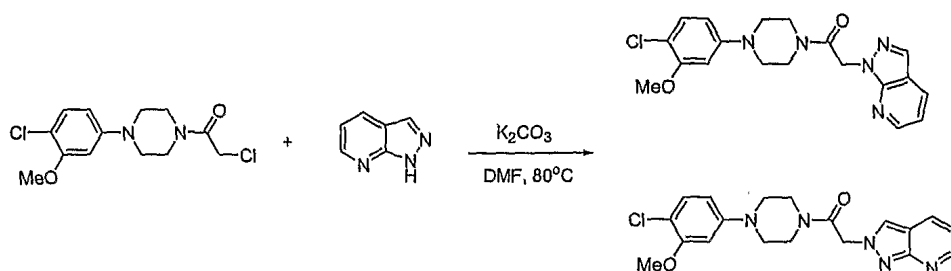


Preparación de 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento sintético esbozado en el Ejemplo 6.

5 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il)-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona: A una disolución de oxazol (40 μ L, 0,54 mmoles, 3 equiv) en tetrahidrofurano (1 mL) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexano, 220 l, 0,54 mmoles, 3 equiv.). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos adicionales seguido de la adición de ZnCl₂ (0,5 M en THF, 1,5 ml, 0,72 mmoles, 4 equiv.). Se dejó que la disolución de reacción se calentara a 0°C y se agitó 1 h seguido de la adición de 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona (100,2 mg, 0,18 mmoles, 1 equiv) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (22,3 mg, 0,018, 0,1 equiv). La mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante 48 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 mL). La mezcla de reacción se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el producto deseado 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona en forma de un polvo de color blanco (38,5 mg): LCMS (ES) M+H 485,5, R_f 2,56 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ , 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%).

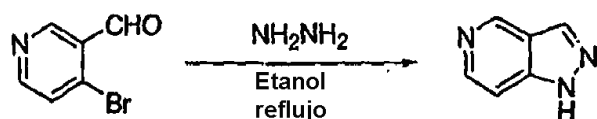
Ejemplo 8

25 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-iletanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-2-iletanona.



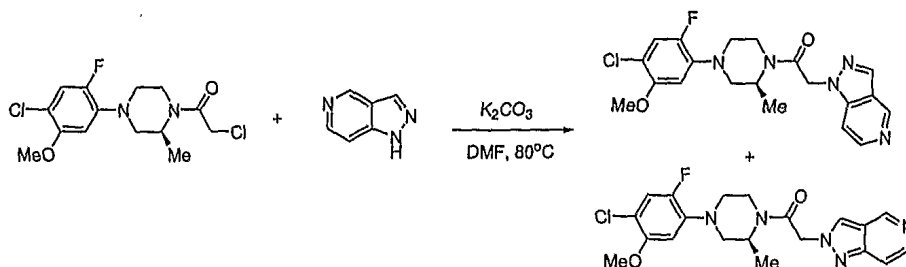
30 Los dos compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento sintético tal como se describe en el Ejemplo 6: Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-iletanona; RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,18 (m, 4H); MS (M+H)⁺: 386,5; Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-2-iletanona; RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,15 (m, 4H); MS (M+H)⁺: 386,5.

Ejemplo 9 Síntesis de 1-Pirazolo[4,3-c]piridina



40 La 1H-pirazolo[4,3-c]piridina se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

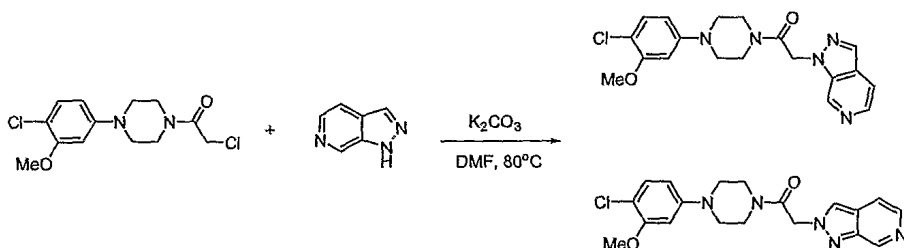
Ejemplo 10 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(S)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il-etanona y 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(S)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il-etanona.



5 Los dos compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo 6. Para 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(S)-metilpiperazin-1-il]pirazolo-2-[4,3-c]piridin-1-il-etanona: LCMS (ES) M+H 418,5, R_f 1,74 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); Para 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(S)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il-etanona: LCMS (ES) M+H 418,5, R_f 1,69 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%).

15 Ejemplo 11

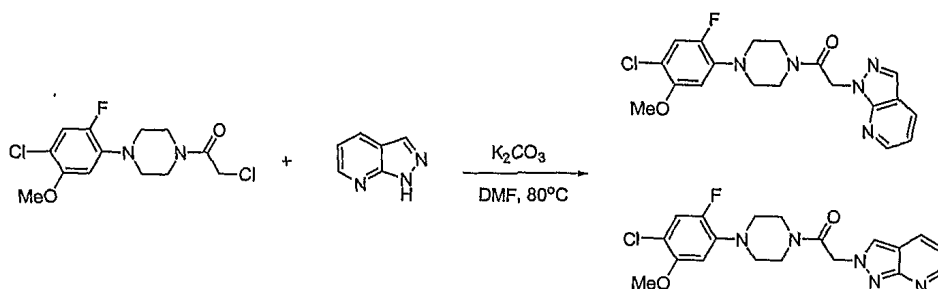
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il-etanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il-etanona.



25 Los dos compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6: Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il-etanona; RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) 9,02 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,48 (d, 1H) 5 6,42 (dd, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,14 (m, 4H) MS (M+H)⁺, 386,5; Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il-etanona; RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) 9,22 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 5,37 (s, 2H) 5 3,85 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,14 (m, 4H). MS (M+H)⁺, 386,5.

30 Ejemplo 12

Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona y 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il-etanona.

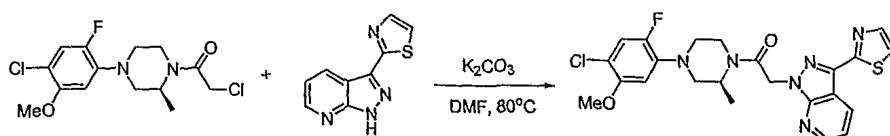


35 Los dos compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6. Para 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona: LCMS (ES) M+H, 404,5, R_f 2,14 min

(Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ , 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%): Para 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il-etanona; LCMS (ES) M+H, 404,5, R_f 1,76 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ , 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/ acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

Ejemplo 13

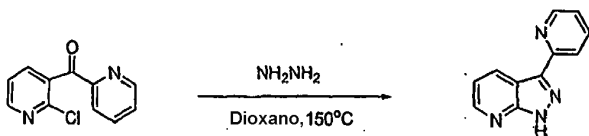
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(*S*)-metil-piperazin-1-il]-2-(3-tiazol-2-il-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona.



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6: LCMS (ES) M+H 501,5, R_f 2,82 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ , 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

Ejemplo 14

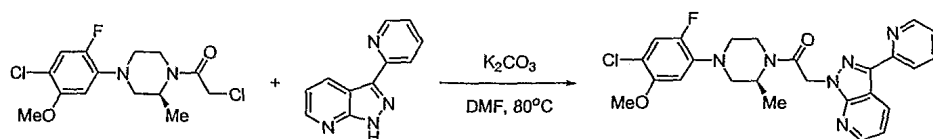
Síntesis de 3-piridin-2-il-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina.



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Ejemplo 15

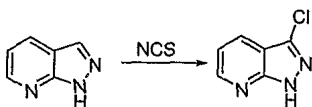
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(*S*)-metil-piperazin-1-il]-2-(3-piridin-2-il-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona.



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6: LCMS (ES) M+H 495,54, R_f 2,73 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ , 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

Ejemplo 16

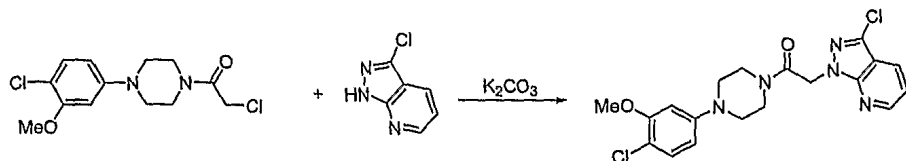
Síntesis de 3-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina.



La 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (89 mg) y N-clorosuccinimida (220 mg) se combinaron en CH₂Cl₂ (4 mL) y se calentaron a 45°C durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 50% de hexano/acetato de etilo) para proporcionar 3-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina.

Ejemplo 17

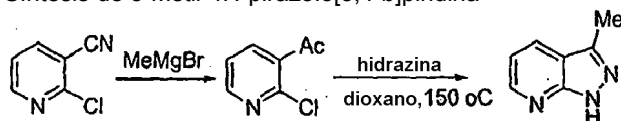
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-(3-cloropirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)etanona.



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6: LCMS (ES) M+H 420,5, R_f 2,37 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

Ejemplo 18

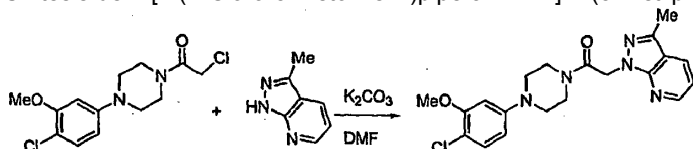
Síntesis de 3-Metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina



A una disolución de 2-cloro-3-cianopiridina (139 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de MeMgBr (3M en éter, 0,67 mL). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 hr. La disolución de reacción se enfrió a 0°C y se le añadió una disolución acuosa de HCl (2 M, 5 mL). La disolución de reacción se agitó durante 16 h adicionales a temperatura ambiente y después se neutralizó mediante la adición de una disolución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃). La disolución de reacción se filtró para eliminar cualquier precipitado y el producto filtrado se lavó con acetato de etilo (3 x 10 mL) y una disolución acuosa de salmuera (NaCl) (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 3-acetil-2-cloropiridina en forma de un polvo de color amarillo que se utilizó sin purificación adicional. El compuesto del título (3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina) se sintetizó a partir de 3-acetil-2-cloropiridina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Ejemplo 19

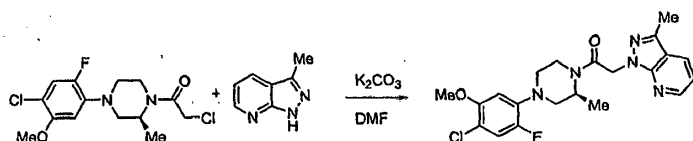
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-(3-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)etanona.



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6: LCMS (ES) M+H 400,5, R_f 2,12 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

Ejemplo 20

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il]-2-(3-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)etanona.

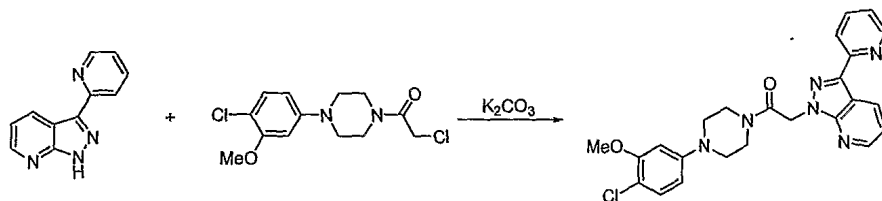


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6: LCMS (ES) M+H 432,5, R_f 2,42 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

Ejemplo 21

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-(3-piridin-2-il-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)etanona.

5

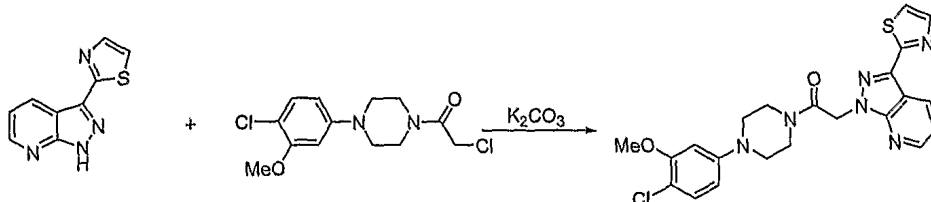


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6: LCMS (ES) M+H 463,5, R_f 2,32 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

10

Ejemplo 22

15 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-(3-tiazol-2-il-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)etanona.

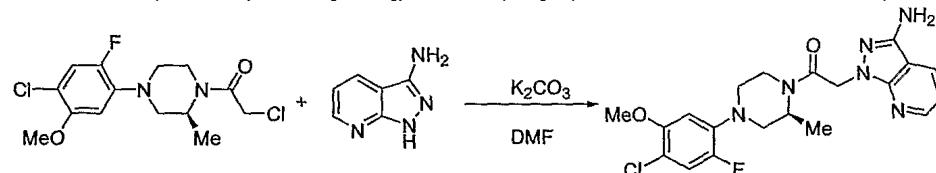


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6: LCMS (ES) M+H 469,5, R_f 2,43 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

20

Ejemplo 23

Síntesis de 2-(3-aminopirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il]etanona.



25

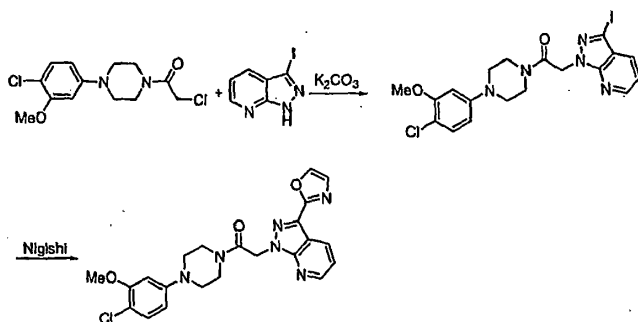
La 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilamina (67 mg), 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-etanona (167 mg) y K₂CO₃ (414 mg) se combinaron en DMF (1 mL) y se calentó a 80°C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-(3-aminopirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il]etanona en forma de un polvo de color amarillo. LCMS (ES) M+H 433,5, R_f 2,06 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%).

30

35

Ejemplo 24

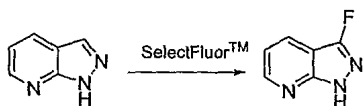
Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona.



El título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7: LCMS (ES) M+H 453,5, R_f 2,20 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

Ejemplo 25

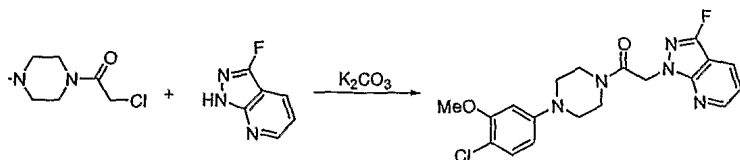
10 Síntesis de 3-Fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.



El título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo 5 utilizando Selectfluor™ (bis (Tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano) como electrófilo.

Ejemplo 26

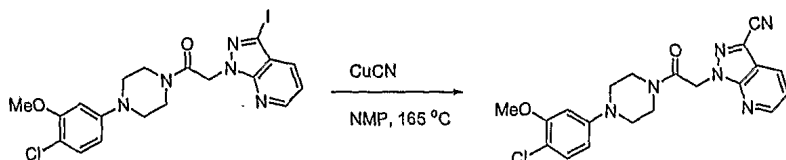
15 Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-fluoro-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona.



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6: LCMS (ES) M+H 404,5, R_f 2,27 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,08%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

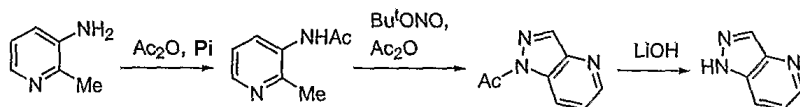
Ejemplo 27

20 Síntesis de 1-[2-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo.



La 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil) piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona (128 mg) y CuCN (112 mg) se combinaron en N-metilpiridona (NMP) (1 mL) y se calentó a 165°C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó en HPLC preparativa para proporcionar 1-[2-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo en forma de un polvo de color blanco: LCMS (ES) M+H 411,5, R_f 2,33 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

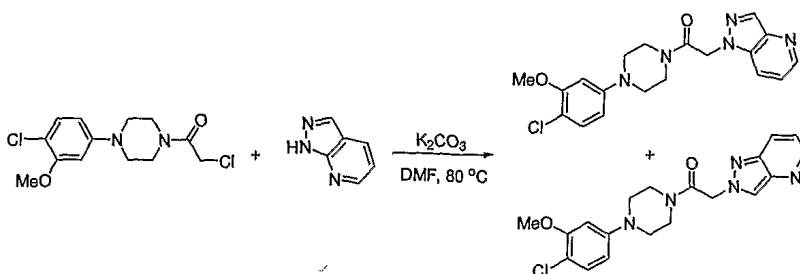
Ejemplo 28 Síntesis de 1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina.



5 La 1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4: LCMS (ES) M+H 120,3.

Ejemplo 29

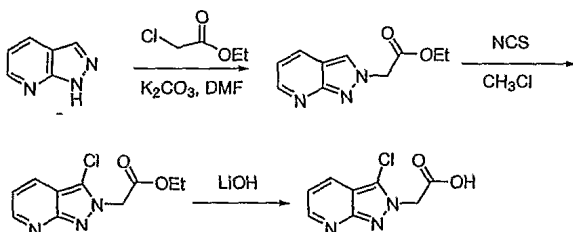
10 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il-etanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il-etanona.



15 Los dos compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6: Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il-etanona; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (dd, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,19 (m, 2H). LCMS (ES) M+H 386,5, R_f 1,84 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1x50 mm, 5 μ , 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min. con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%). Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il-etanona; RMN H^1 (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8,55 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,44 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,13 (m, 4H). LCMS (ES) M+H 386,5, R_f 1,69 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1x50 mm, 5 μ , 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min. con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%).

Ejemplo 30

30 Síntesis de ácido 2-(3-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)acético.



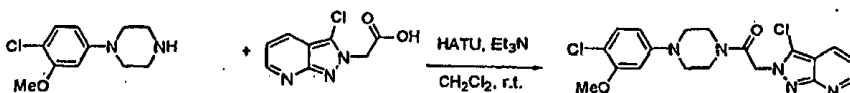
35 Preparación de éster etílico de ácido pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il-acético: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, utilizando éster etílico del ácido cloro-acético en lugar de 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(*S*)-metilpiperazin-1-il]etanona.

40 Preparación de Éster etílico de ácido (3-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-acético: A una disolución de éster etílico de ácido pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il-acético 57 (40,2 mg, 0,2 mmoles, 1 equiv) en 1 mL de diclorometano se le añadió NCS (32,7 mg, 1,2 mmoles, 1,2 equiv). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 30 min., se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con 100 mL de diclorometano. La disolución orgánica se lavó con 50 mL de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y 50 mL de salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó 46,7 mg de éster etílico de ácido (3-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-acético en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis de ácido 2-(3-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-acético: el éster etílico de ácido (3-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)acético se trató con hidróxido de litio (LiOH) (1 equiv) en 1 mL de MeOH para proporcionar ácido 2-(3-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-acético, que se utilizó directamente en reacciones posteriores sin purificación adicional: LCMS (ES) M+H 212,0, R_f 0,34 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1x50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min. con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%).

Ejemplo 31

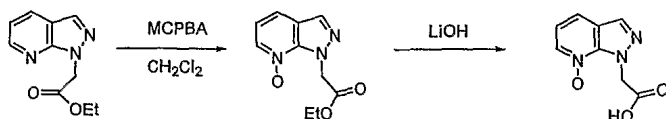
10 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-etanona.



15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con condiciones de formación de amida convencionales utilizando Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) como reactivo de acoplamiento: LCMS (ES) M+H 420,4, R_f 2,17 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1x50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = 0,1% fórmico ácido/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%).

20 Ejemplo 32

Síntesis de ácido 2-(pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-7-óxido)-acético.

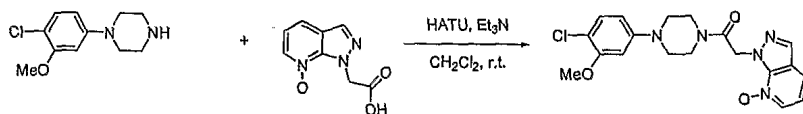


25 Preparación de Éster etílico de ácido 2-(pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-7-óxido)-acético: A una disolución de éster etílico de ácido pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-acético (205,4 mg, 1 mmoles, 1 equiv) en 10 mL de diclorometano a 0°C, se le añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (*m*CPBA) (345,3 mg, 1,5 mmoles, 1,5 equiv). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante la noche. Se añadió 1 mL de piridina a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante otros 30 min antes de eliminar el disolvente para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con 200 mL de diclorometano, y se lavó con una disolución acuosa 1 N de NaOH (10 mL x 2), salmuera (20 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación a vacío proporcionó éster etílico de ácido 2-(pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-7-óxido)acético en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se utilizó sin purificación adicional: LCMS (ES) M+H 222,4, R_f 1,48 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1x50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%).

30 Síntesis de ácido 2-(pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-7-óxido)acético: el éster etílico de ácido 2-(pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-7-óxido)acético se trató con LiOH 1N (1 equiv) en 1 mL de metanol (MeOH) para proporcionar ácido 2-(pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-7-óxido)acético: LCMS (ES) M+H 194,2, R_f 0,22 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1x50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min. con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

45 Ejemplo 33

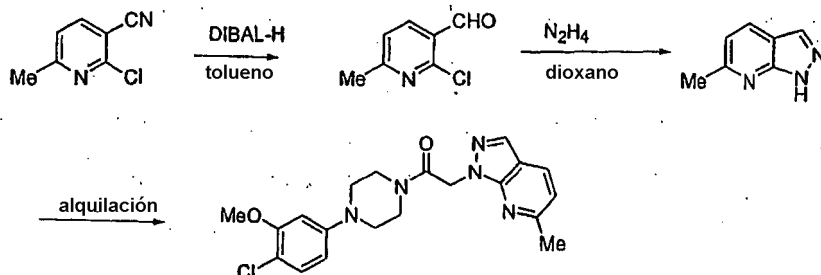
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-7-óxido)-etanona.



50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con condiciones de formación de amida convencionales como se describe en el Ejemplo 43 utilizando HATU como el reactivo de acoplamiento: LCMS (ES) M+H 402,5, R_f 1,54 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1x50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%).

Ejemplo 34

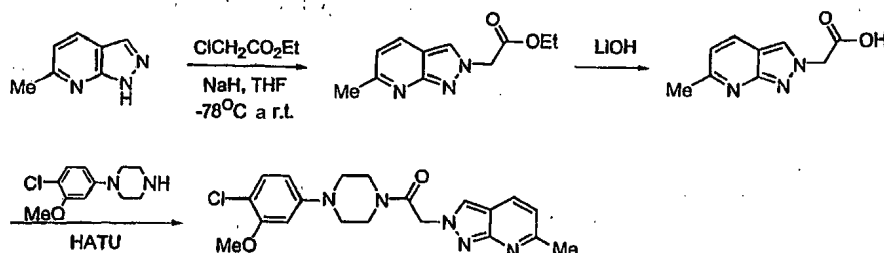
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(6-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanon.



5 La 2-cloro-3-ciano-6-picolina se redujo por hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) después de un procedimiento de la bibliografía (Baker et al., J. Org. Chem., 1980, 45, 1354-1362) seguido por el protocolo de condensación con hidrazina como se describe en el Ejemplo 1 para proporcionar la correspondiente 6-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina, que después se sometió a alquilación en el protocolo descrito en el Ejemplo 6 para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco: LCMS (ES) M+H 400,5, R_f 2,161 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%, A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%).

15 Ejemplo 35

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(6-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-etanon.



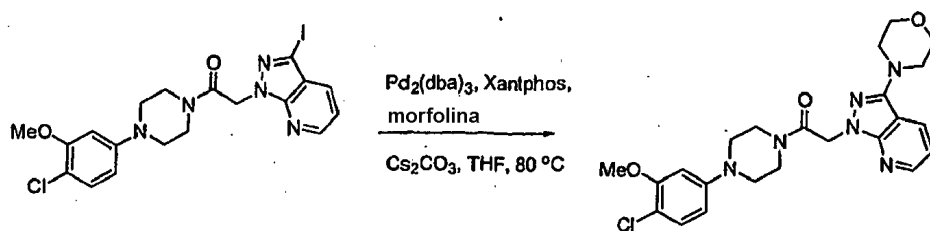
20 Preparación de éster etílico de ácido (6-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)acético: A una disolución de 1H-6-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridina (1 mmoles, 1 eq.) en 3 mL de THF se le añadió NaH (1,5 mmoles, 1,5 eq.) porción a porción a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos, seguido de la adición lenta de acetato de 2-cloroetil (exceso) a 0°C. La mezcla resultante se calentó lentamente a rt, y se agitó durante otras 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, y la mezcla acuosa se extrajo con 300 mL de EtOAc. El extracto orgánico se separó y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, disolución de salmuera, se filtró y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se eliminó a vacío, y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 50,2 mg del producto deseado: tiempo de retención de HPLC = 0,78 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 220,1, encontrado = 220,4.

35 Preparación de ácido (6-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)acético: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo de hidrólisis del éster convencional como se describe en el Ejemplo 30 utilizando LiOH 1 N como base. El producto aislado se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

40 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(6-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-etanon: El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo de acoplamiento de péptidos convencional utilizando HATU como el reactivo de acoplamiento: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,13 (m, 4H). LCMS observado para (M+H)⁺: 400,5.

45 Ejemplo 36

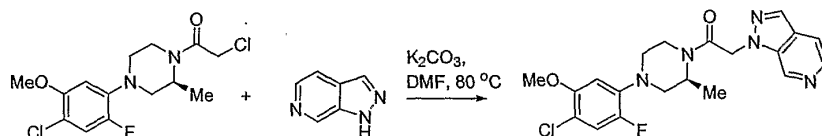
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-morfolin-4-il-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanon.



Una mezcla de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)etanona (102,4 mg), morfolina (0,20 mL), Xantfos (35 mg), Pd₂(dba) 3 (18,3 mg) y Cs₂CO₃ (97 mg) en THF (1 mL) se calentó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (3 mL) y se filtró. El producto filtrado se evaporó al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (sílice, hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco: CLEM (ES) M+H 471,6, R_f 2,043 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%, A: ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

Ejemplo 37

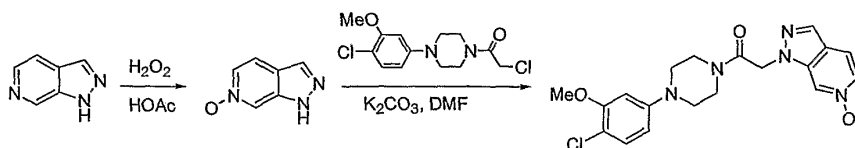
Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il-etanona.



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el protocolo de alquilación que se ha descrito en el Ejemplo 6: LCMS (ES) M+H 418,4, R_f 2,055 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%, A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,08%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

Ejemplo 38

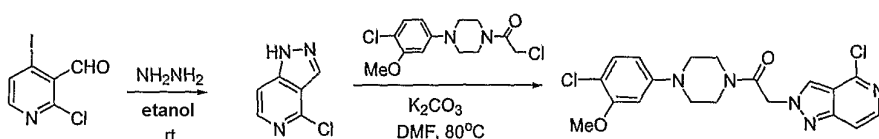
Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(6-oxi-pirazolo[3,4-*e*]piridin-1-il)-etanona.



Una mezcla de 6-azaindazol (119 mg), H₂O₂ (0,2 mL) en ácido acético (5 mL) se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo bruto se disolvió en EtOAc (10 mL), se lavó con una disolución acuosa sat. de NaHCO₃ (3 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a vacío. El producto bruto (el N-óxido) se sometió al protocolo de alquilación que se ha descrito en el Ejemplo 6 para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco: LCMS (ES) M+H 402,4, R_f 2,147 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100%, A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

Ejemplo 39

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-2-il)-etanona.



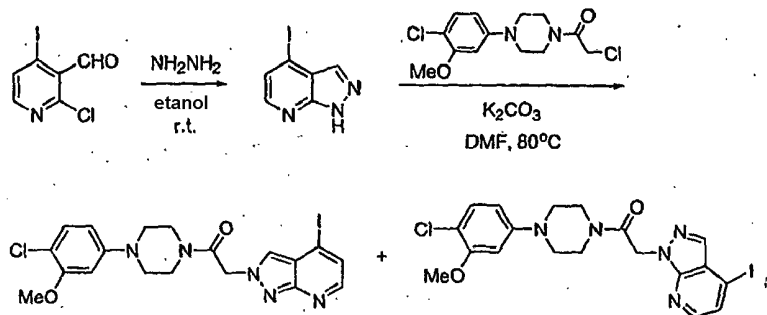
Preparación de 1H-4-cloro-pirazolo[4,3-*c*]piridina: A una mezcla de 2-cloro-4-yodopiridin-3-carbaldehído (6,24

mmoles, 1 eq.) y 5 mL de etanol se le añadieron 4 mL de hidrazina (exceso), la mezcla resultante se agitó a rt durante 6 h. La disolución de reacción se concentró a vacío, y el residuo bruto se diluyó con 50 mL de agua, y se extrajo con 500 mL de diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo bruto. El residuo bruto se disolvió con 10 mL de diclorometano y se agitó durante 5 minutos. Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración, se lavaron con 2 mL de diclorometano, y se secaron a vacío para proporcionar 350,2 mg de 1*H*-4-cloro-pirazolo[4,3-*c*]piridina: tiempo de retención en la HPLC = 0,44 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado con un lavado de 1,1 min con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 154,0, encontrado = 154,3.

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[4,3-*c*]piridin-2-il)-etanona: Utilizando 1*H*-4-cloro-pirazolo[4,3-*c*]piridina, se sintetizó el compuesto del título de acuerdo con el protocolo de alquilación del Ejemplo 6: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ . 8,18 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,14 (m, 4 H) LCMS observado para (M+H) $^+$: 420,4.

Ejemplo 40

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(4-yodo-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-etanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(4-yodo-pirazolo[4,3-*c*]piridin-2-il)-etanona.

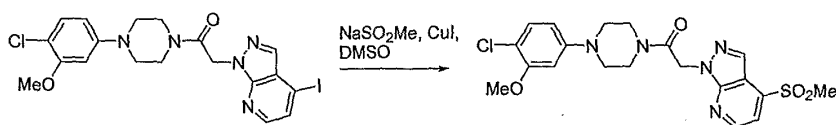


Preparación de 1*H*-4-yodo-pirazolo[3,4-*b*]piridina: A una mezcla de 2-cloro-4-yodopiridin-3-carbaldehído (6,24 mmoles, 1 eq.) y 5 mL de etanol se le añadieron 4 mL de hidrazina (exceso), la mezcla resultante se agitó a rt durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo bruto se diluyó con 50 mL de agua, y se extrajo con 500 mL de diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar un residuo bruto. A este residuo se le añadieron 10 mL de diclorometano, la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos lo que dio como resultado la precipitación del isómero no deseado de la ciclación (1*H*-4-cloro-pirazolo-[4,3-*c*]piridina), que se separó mediante filtración. El producto filtrado se concentró en 5 vacío y se purificó mediante una columna de gel de sílice (acetona al 35% en hexano a acetona al 50% en hexano) para proporcionar 250,0 mg de 1*H*-4-yodo-pirazolo[3,4-*b*]piridina con una pureza aproximadamente 85%, que se utilizó sin purificación adicional: tiempo de retención de la HPLC = 1,22 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 246,0, encontrado = 246,1.

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(4-yodo-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)etanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(4-yodo-pirazolo[4,3-*c*]piridin-2-il)-etanona: Los compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de alquilación convencional descrito en el Ejemplo 6. Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(4-yodo-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-etanona: tiempo de retención en la HPLC = 2,50 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 512,0, encontrado = 512,4; Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(4-yodo-pirazolo[4,3-*c*]piridin-2-il)-etanona: tiempo de retención en la HPLC = 2,23 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 512,0, encontrado = 512,4

Ejemplo 41

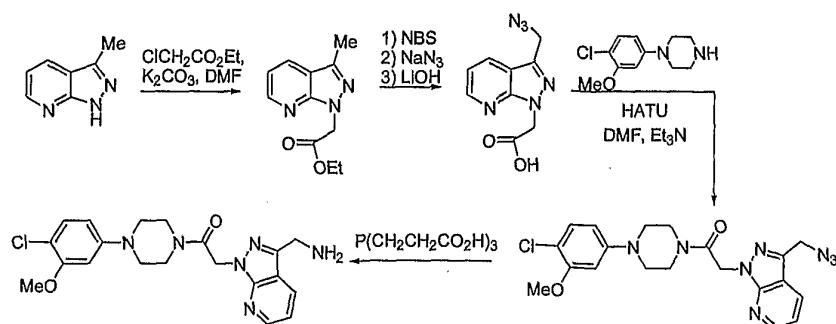
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(4-metilsulfonil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-etanona.



Una mezcla de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(4-yodo-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)etanona (0,1 mmoles, 1 eq.), CuI (0,3 mmoles, 3 eq.) y NaSO₂Me (0,3 mmoles, 1 eq.) en 1 mL de DMSO se calentó a 80°C durante 2 h. La disolución de reacción se enfrió a rt, y se diluyó con 20 mL de una disolución ac. sat. de NH₄Cl y 200 mL de EtOAc. La mezcla diluida se agitó vigorosamente durante 2 h. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante HPLC proporcionó 40,2 mg del producto deseado: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,22 (m+s, 4H+3H). LCMS observado para (M+H)⁺: 464,4.

Ejemplo 42

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-amidometil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona .



Preparación de éster etílico de ácido (3-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético: Este compuesto se sintetizó siguiendo el protocolo de alquilación similar al descrito en el Ejemplo 6: tiempo de retención en la HPLC = 2,06 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 0% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 220,1, encontrado = 220,4.

Preparación de éster etílico de ácido [3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]acético: Una mezcla de acetato de (3-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)etilo (2,5 mmoles, 1 eq.), NBS (3,0 mmoles, 1,2 eq.), y peróxido de benzoilo (0,05 mmoles, 0,02 eq.) en 10 mL de CCl₄ se sometió a reflujo durante 1,5 h. La mezcla resultante se enfrió a rt, y se diluyó con 500 mL de EtOAc. Después, la disolución resultante se lavó con 100 mL de una disolución acuosa sat. de bicarbonato de sodio, disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20% en hexano a EtOAc al 35% en hexano) para proporcionar 450,2 mg del producto deseado: tiempo de retención en la HPLC = 2,50 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 0% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 298,0, encontrado = 298,3.

Preparación de éster etílico de ácido (3-azido-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético: Una mezcla de éster etílico de ácido (3-(bromometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (0,5 mmoles, 1 eq.) y azida de sodio (1 mmoles, 2 eq.) en 1 mL de DMF se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a rt, se diluyó con 150 mL de EtOAc, se lavó con agua (40 mL X 3), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 135,2 mg del producto deseado: tiempo de retención en la HPLC = 1,84 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 261,1, encontrado = 261,4.

Preparación de ácido [3-(azidometil)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]acético: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo de hidrólisis convencional como se describe en el Ejemplo 30 utilizando LiOH 1 N: tiempo de retención en la HPLC = 1,94 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1

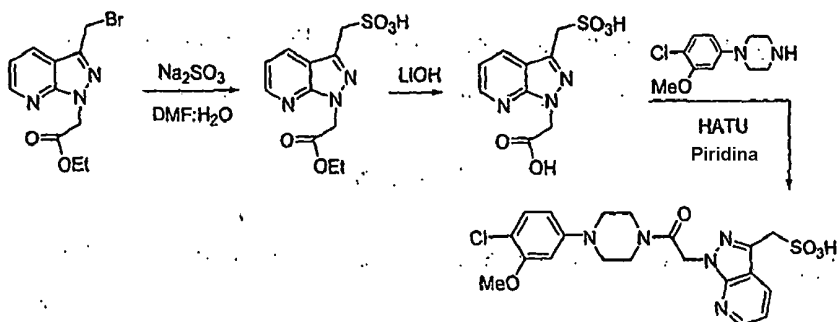
ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 0% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 233,1, encontrado = 233,4.

- 5 Preparación de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-azidometil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento de péptidos convencional como se describe a continuación en el Ejemplo 43 utilizando HATU como reactivo de acoplamiento: tiempo de retención en la HPLC = 2,36 minutos (Agilent Zorbax SB-C 18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 441,2, encontrado = 441,5.

15 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-amidometil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona: A una disolución de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-azidometil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)etanona (0,21 mmoles, 1 eq.) en 2 mL de THF se le añadió gota a gota a temperatura ambiente una disolución de sal de HCl de tris(2-carboxietil)fosfina en 0,5 mL de agua. La mezcla resultante se agitó a rt durante 30 min. La disolución de reacción se concentró a vacío, y el residuo bruto se diluyó con 150 mL de diclorometano, se lavó con 25 mL de agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 26,2 mg del producto final: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,19 (m, 4H). LCMS observado para (M+H) $^+$: 416,4.

Ejemplo 43

- 25 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(pirazolo-ácido metil-3-sulfónico [3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona.



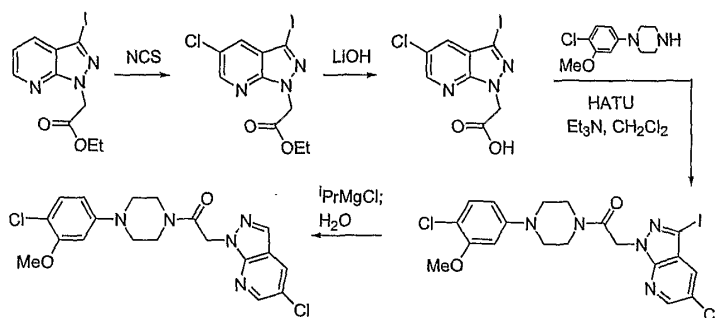
- 30 Preparación de éster etílico de ácido [3-(ácido sulfónico-metil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]acético: Una mezcla de éster etílico de ácido(3-(bromometil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)acético (0,13 mmoles, 1 eq.) y sulfito de sodio (1,8 mmoles, exceso) en una mezcla de 1 mL de DMF y 0,5 mL de agua se calentó a 80°C durante una horas. La disolución resultante se enfrió a rt, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se extrajo con MeOH:CH₂Cl₂ 1:1 (30 mL X 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron a vacío, y el residuo bruto se utilizó sin purificación adicional: tiempo de retención en la HPLC = 1,63 minutos (Agilent Zorbax SB-C 18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 0% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 300,1, encontrado = 300,5.

- 40 Preparación de [3-(ácido sulfónico-metil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]acético: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo convencional de hidrólisis como se describe en el Ejemplo 30 utilizando LiOH 1 N como base. El producto bruto se utilizó sin purificación adicional.

45 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-ácido sulfónico-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)etanona: Una mezcla de ácido sulfónico (100,2 mg, contienen gran cantidad de sal inorgánica), 1-*H*-4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazina sal HCl (0,37 mmoles, exceso), y HATU (0,37 exceso) se suspendió en 3 mL de piridina, se agitó a rt durante 3 h. El disolvente de piridina se eliminó a vacío, y el residuo bruto se extrajo con diclorometano (10 mL X 3). Los extractos orgánicos se separaron, y el residuo bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 10 mg de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-ácido sulfónico-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona: tiempo de retención en la HPLC = 0,28 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 480,1, encontrado = 480,5.

Ejemplo 44

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(5-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona.



5

Preparación de éster etílico de ácido (3-yodo-5-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)acético: A una disolución de éster etílico de ácido (3-yodo-5-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)acético (0,61, 1 eq.) en 2 mL de DMF se le añadió N-clorosuccinimida (NCS) (0,73, 1,2 eq.) en forma de un sólido. La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a rt, y se diluyó con 250 mL de EtOAc. Después, la mezcla diluida se lavó con agua (100 mL X 3), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 15% a EtOAc al 75% en hexano) para proporcionar 100,4 mg de sólido blanco como producto final: tiempo de retención en la HPLC = 2,48 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = 0,1 % de ácido fórmico/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 365,9, encontrado = 366,3.

10

15

Preparación de (3-yodo-5-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)acético: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis convencional que se ha descrito en el Ejemplo 30 utilizando LiOH 1 N: tiempo de retención en la HPLC = 1,78 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 337,9, encontrado = 337,9.

20

25

Preparación de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-yodo-5-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona: El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo de acoplamiento de péptidos convencional como se describe en el Ejemplo 43 utilizando HATU como el reactivo de acoplamiento: tiempo de retención en la HPLC = 2,71 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = 0,1 % de ácido fórmico/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 546,0, encontrado = 546,4.

30

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(5-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona: A una disolución de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-5-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona (0,037 mmoles, 1 eq.) en 1,5 mL de diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno enfriada a -40 C, se le añadieron gota a gota, 30 μ l de disolución de cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M (0,056 mmoles, 1,5 eq.) en THF. La mezcla resultante estuvo durante 30 minutos a -40°C seguido de adición gota a gota de una disolución acuosa (ac) de cloruro de amonio a baja temperatura. La disolución de reacción se calentó a rt, se diluyó con 200 mL de EtOAc, se lavó con 50 mL de agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 5 mg del producto final: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,20 (m, 4H). LCMS observado para (M+H) $^+$: 421,1.

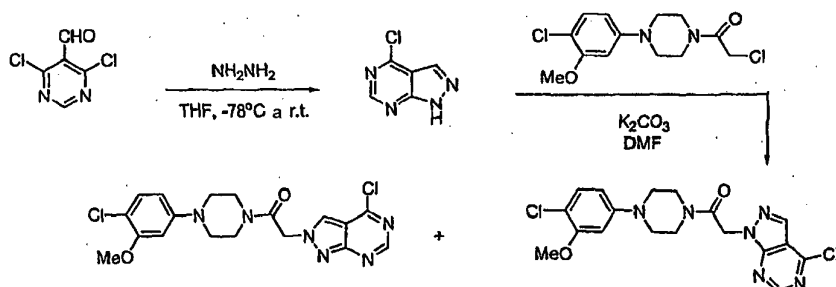
35

40

Ejemplo 45

45

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[3,4-*d*]piridin-1-il)-etanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-etanona.

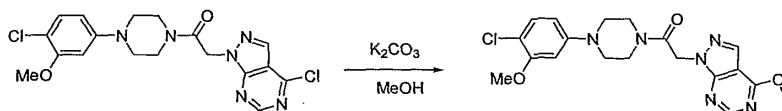


Preparación de 1H-4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo de ciclación de hidrazina convencional como se describe en el Ejemplo 1: tiempo de retención en la HPLC = 0,36 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 0% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 155,0, encontrado = 155,0.

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-etanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-etanona: Estos compuestos se sintetizaron utilizando 1H-4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina siguiendo el procedimiento de alquilación que se ha descrito en el Ejemplo 6: Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-etanona; RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,22 (s, 1H) 5 7,22 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), LCMS observado para (M+H)⁺: 421,1; Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-etanona; tiempo de retención en la HPLC = 1,70 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos al 100% B (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 421,1, encontrado = 421,1.

Ejemplo 46

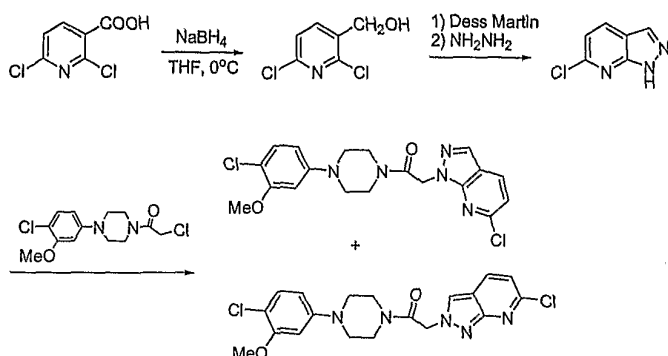
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(4-metoxi-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-etanona.



A una disolución de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-etanona (0,024 mmoles, 1 eq.) en 1 mL de MeOH se le añadió carbonato de potasio sólido (exceso), la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 30 minutos, después se filtró y se secó a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). LCMS observado para (M+H)⁺: 418,9

Ejemplo 47

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(6-cloro-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-cloro-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-etanona.



Preparación de (2,6-dicloro-3-piridinil)metanol: A una disolución de ácido 2,6-dicloro-3-nicótico (9 mmoles, 1 eq.) en 10 mL de THF seco a 0°C, se le añadió NaBH₄ (27 mmoles, 3 eq.) porción a porción en atmósfera de nitrógeno. Después de que disminuyera el desprendimiento de gas hidrógeno (que se observa en forma de burbujeo en la mezcla de reacción), se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C BF₃OMe₂ (27 mmoles, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos, seguido de la adición lenta de una disolución ac. sat. de NH₄Cl. La disolución de reacción se calentó a rt y se extrajo con 300 mL de EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido de color blanco, que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional: tiempo de retención en la HPLC = 0,71 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 178,0, encontrado = 178,0.

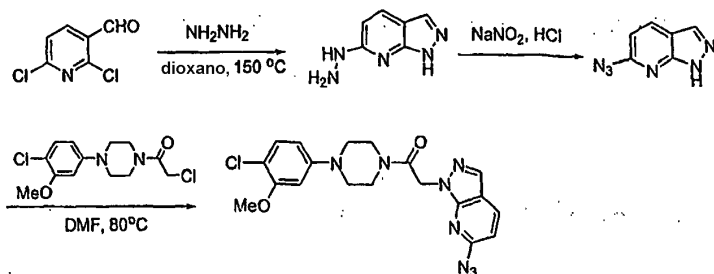
Preparación de 2,6-dicloro-3-formilpiridina: A una disolución del alcohol anterior (2 mmoles, 1 eq.) en 10 mL de diclorometano se le añadió carbonato de potasio (exceso) en forma de un sólido, y periodinato Dess-Martin (2 mmoles, 1 eq.) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt durante 30 minutos. Se añadió una disolución ac. de tiosulfato de sodio al 5% a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con 300 mL de EtOAc, y la capa orgánica se lavó con 50 mL de una disolución ac. de tiosulfato de sodio al 5%, una disolución ac. de bicarbonato de sodio, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente a vacío proporcionó 200,1 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,37 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,42 (d, 1H).

Preparación de 6-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridina: A una disolución de 2,6-dicloro-3-formilpiridina (0,89 mmoles, 1 eq.) en 3 mL de THF se le añadió hidrazina (1,06 mmoles, 1,2 eq.) a rt. La disolución resultante se calentó a 120°C en un tubo sellado durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo seco se cargó en una columna de gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó 29,5 mg del producto final: tiempo de retención en la HPLC = 2,17 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C) con una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 0% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 154,0, encontrado = 154,0.

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(6-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)etanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-etanona: Los dos compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento convencional descrito en el Ejemplo 6: Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(6-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona; RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,23 (m, 4H). LCMS observado para (M+H)⁺: 420,5; Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(6-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-etanona: tiempo de retención en la HPLC = 1,66 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%). LCMS observado para (M+H)⁺: 420,5.

Ejemplo 48

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(6-azido-pirazolo[3,4-*d*]piridin-1-il)-etanona .



Preparación de 1*H*-6-hidrazo-pirazolo[3,4-*d*]piridina: A una disolución de 2,6-dicloro-3-piridincarbaldéido en 2 mL de dioxano se le añadió una cantidad en exceso de hidrazina. La disolución resultante se calentó a 150°C durante la noche. Después de enfriar a rt, el producto deseado precipitó de la disolución en forma de un sólido de color blanco. El producto bruto se aisló mediante filtración, se lavó con una pequeña cantidad de dioxano, y se secó a vacío. El producto bruto se utilizó sin purificación adicional: tiempo de retención en la HPLC = 1,78 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al

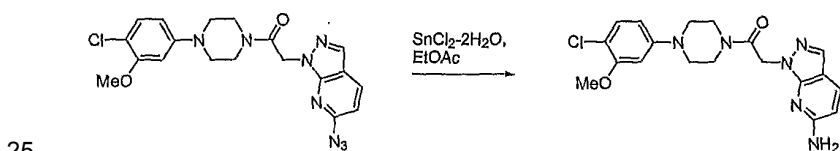
94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 337,9, encontrado = 337,9.

5 Preparación de 1H-6-azido-pirazolo[3,4-d]piridina: la 1H-6-hidrazo-pirazolo[3,4-d]piridina se suspendió en una mezcla de 5 mL de HCl concentrado y 10 mL de agua a 0°C, y a esto se le añadió gota a gota una disolución de nitrato de sodio en 5 mL de agua. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min y se calentó a rt. La mezcla de reacción se neutralizó a pH = 7~8, y se extrajo con (200 mL X 2) EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado que se utilizó sin purificación adicional: tiempo de retención en la HPLC = 0,50 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = 0,1 % de ácido fórmico/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 161,0, encontrado = 160,8.

15 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(6-azido-pirazolo[3,4-d]piridin-1-il)-etanona El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo de alquilación descrito en el Ejemplo 6: tiempo de retención en la HPLC = 2,22 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 427,1, encontrado = 427,1.

20 Ejemplo 49

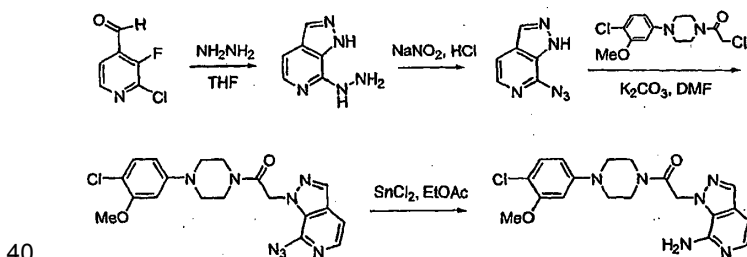
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(6-amido-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona.



30 A una disolución de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(6-azido-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona (0,071 mmoles, 1 eq.) en 1 mL de EtOAc se le añadió SnCl₂·2H₂O en forma de un sólido. La mezcla resultante se calentó a 40°C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a rt y se diluyó con 200 mL de EtOAc y 50 mL de una disolución ac. sat. de bicarbonato de sodio. La mezcla diluida se agitó durante 1 h adicional, antes de que se separara la capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título 10 mg: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 3,13 (m, 4H). LCMS observado para (M+H)⁺: 401,1.

35 Ejemplo 50

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(7-amino-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-etanona.



45 Preparación de 7-hidrazo-pirazolo[3,4-c]piridina: A una disolución de 2-cloro-3-fluoro-4-formilpiridina (5,75 mmoles, 1 eq.) en 20 mL de THF se le añadió 1 mL de hidrazina (exceso). La disolución resultante se calentó a 110°C en un tubo sellado durante 5 h. La reacción se enfrió a rt y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo bruto se lavó varias veces con hexano, EtOAc, y se secó a vacío para proporcionar un sólido de color amarillo claro, que se utilizó sin purificación adicional: tiempo de retención en la HPLC = 0,20 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = 0,1 % de ácido fórmico/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 150,1, encontrado = 150,0.

50 Preparación de 7-azido-pirazolo[3,4-c]piridina: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito en

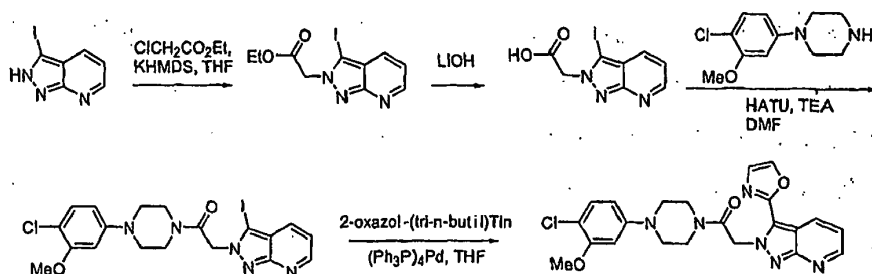
el Ejemplo 48: tiempo de retención en la HPLC = 0,26 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = 0,1 % de ácido fórmico/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 161,0, encontrado = 160,9.

Preparación de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(7-azido-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)-etanona: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 6: tiempo de retención en la HPLC = 2,43 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 427,1, encontrado = 427,2.

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(7-amino-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-etanona: El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 49: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 3,13 (m, 4H). LCMS observado para (M+H)⁺: 401,1.

Ejemplo 51

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-[3-(oxazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-etanona:



Preparación de éster etílico de ácido (3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)acético: A una disolución de 3-yodo-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (4 mmoles, 1 eq.) en 10 mL de THF seco se le añadió gota a gota KHMDS (hexametildisilazida de potasio) 0,5 M en tolueno (4,4 mmoles, 1,1 eq.) a -78°C, bajo atmósfera de nitrógeno, y la disolución resultante se agitó durante 30 minutos a -78°C. Se añadió acetato de cloroetil (8 mmoles, 2 eq.) gota a gota a la disolución de reacción y la disolución de reacción se calentó a rt durante 1,5 horas y se agitó durante la noche. Después de un tratamiento acuoso, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20% en hexano a 70% EtOAc en hexano) para proporcionar 70,2 mg de éster etílico de ácido (3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)acético: tiempo de retención en la HPLC = 2,63 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = 0,08% de ácido/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9% fórmico); MS (ES) M+H esperado = 332,0, encontrado = 332,1.

Preparación de ácido (3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)acético: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo convencional de hidrólisis del éster como se describe en el Ejemplo 30 utilizando LiOH 1 N como base. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación: tiempo de retención en la HPLC = 1,02 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,08%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H = 303,0 esperar, encontrado = 303,5.

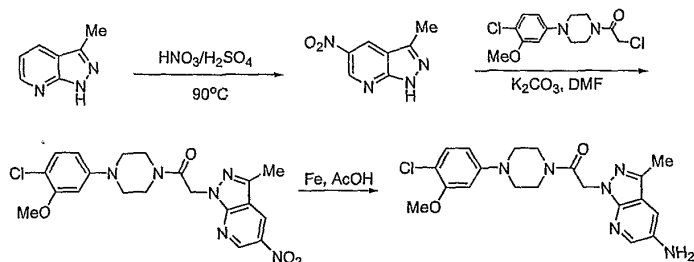
Preparación de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-etanona: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo de acoplamiento de péptidos convencional utilizando HATU como reactivo de acoplamiento: tiempo de retención en la HPLC = 297 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,08%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 512,0, encontrado = 512,5.

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-[3-(oxazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-etanona: A una mezcla de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-etanona (0,071 mmoles, 1 eq.) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0,025 mmoles, 0,35 eq.) en atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 0,5 mL de THF y 2-oxazol-(tri-n-butyl)estaño (0,48 mmoles, 6,7 eq.). La mezcla resultante se calentó en un tubo sellado a 80°C durante 48 h. La disolución de reacción se enfrió a rt, se diluyó con 30 mL de una disolución ac. sat. de NH₄Cl, y se

extraído con 300 mL de EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH de 0% a 15% en EtOAc) para proporcionar 12,3 mg del compuesto del título: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,52 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 3,27 (m, 4H). LCMS observado para $(M+H)^+$: 453,5.

Ejemplo 52

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(5-amino-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona.



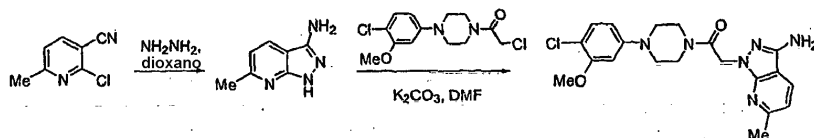
Preparación de 3-metil-5-nitro-pirazolo[3,4-*b*]piridina: La 3-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridina (1 mmoles, 1 eq) se suspendió en una mezcla 1:1 de ácido nítrico humeante y ácido sulfúrico concentrado (1 mL:1 mL), y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se vertió en una mezcla de bicarbonato de sodio y hielo. La disolución resultante se calentó a rt y se extrajo con 300 mL de EtOAc. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 70,2 mg de 3-metil-5-nitro-pirazolo[3,4-*b*]piridina.

Preparación de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(5-nitro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona: Este compuesto se sintetizó a partir de 3-metil-5-nitro-pirazolo[3,4-*b*]piridina de acuerdo con el protocolo de alquilación descrito en el Ejemplo 6: tiempo de retención en la HPLC = 1,46 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2.1 X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/94,9% agua, B = 0,1% de ácido/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9% fórmico); MS (ES) $M+H$ = 445,1 esperar, encontrado = 445,1.

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(5-amino-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona: la 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(5-nitro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona (15 mg) se combinó con 200 mg de polvo de hierro en 2 mL de ácido acético a 100°C durante 30 min. Después de enfriar a rt, la disolución de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El producto filtrado se evaporó en vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(5-amino-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona: tiempo de retención en la HPLC = 1,46 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100 % (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%); MS (ES) $M+H$ esperado = 414,2, encontrado = 415,1.

Ejemplo 53

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-[3-amino-6-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-etanona.

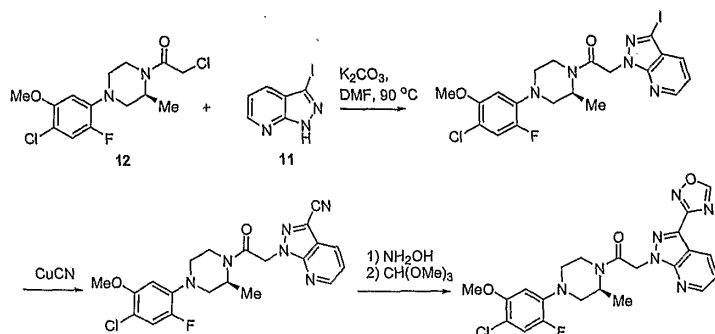


Preparación de 1H-3-amino-6-metil-pirazolo[3,4-*d*]piridina: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de ciclación utilizando hidrazina se describe en el Ejemplo 3 y el producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-[3-amino-6-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-etanona: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento convencional descrito en el Ejemplo 6: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) 7,75 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,62 (s, 3H). LCMS observado para $(M+H)^+$: 415,5.

Ejemplo 54

Síntesis de 1-[(S)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)etanona.



5

Preparación de 1-[(S)-4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona: Una mezcla de 2-Cloro-1-[(S)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-etanona (1,37 g, 4:08 mmoles, 1 eq), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,0 g, 4,08 mmoles, 1 eq), carbonato de potasio (2,26 g, 16,4 mmoles, 4 eq), y DMF (15 mL) se agitó durante la noche a 90°C. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar 1-[(S)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona (2,2 g).

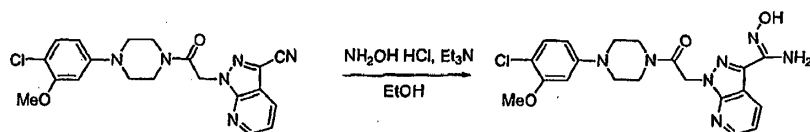
Preparación de 1-{2-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo: Una mezcla de 1-[(S)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona (2,2 g, 4,0 mmoles, 1 eq), CuCN (3,6 g, 40 mmoles, 10 eq), y DMF (25 mL) se agitó a 175°C durante 1 hr. La mezcla de reacción se enfrió a rt, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El producto filtrado se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar 1-{2-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (1,6 g).

Preparación de 1-{2-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-N-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida: Una mezcla de 1-{2-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (1,6 g, 3,6 mmoles, 1 eq), NH₂OH·HCl (0,84 g, 10,8 mmoles, 3 eq), TEA (1,5 mL) y etanol (10 mL) se agitó a 65°C durante la noche. La disolución de reacción se concentró a vacío, y se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, y se concentró para proporcionar 1-{2-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-1-il-piperazin]-2-oxo-etil}-N-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (1,2 g).

Preparación de 1-[(S)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona: Una mezcla de 1-{2-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-1-piperazin-il]-2-oxo-etil}-N-hidroxi-1-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (1,2 g), ortoformiato de trimetilo (20 mL) y ácido paratoluenosulfónico (PTSA) (0,1 g) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar 1-[(S)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona (0,7 g).
Tiempo de retención en LCMS: 2,61 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%)
LCMS observado para (M+H)⁺: 486.

Ejemplo 55

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-ciano-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona.

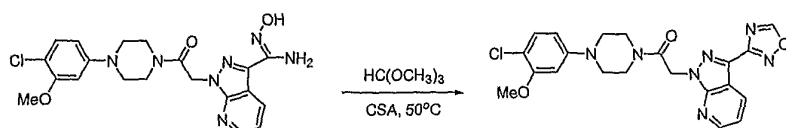


Una disolución de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-ciano-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona (0,15 mmoles, 1 eq.) y sal de HCl de hidroxilamina (0,45 mmoles, 3 eq.) en 2,5 mL de EtOH se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a rt, y se concentró a vacío. El residuo bruto se disolvió con 200 mL de diclorometano, se lavó con 50 mL de una disolución ac. de K₂CO₃ al 5%, una disolución de salmuera, se secó sobre

sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco: tiempo de retención en la HPLC = 1,61 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 444,1, encontrado = 444,5.

Ejemplo 56

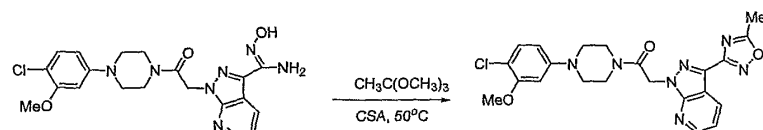
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-[3-(oxadiazol-3-il)-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-etanona.



A una suspensión de (0,067 mmoles, 1 eq.) de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-ciano-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona en 2 mL de ortoformiato de trimetilo se le añadió ácido canforsulfónico (CSA) (5,0 mg, cantidad catalítica). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 10 minutos y se enfrió a rt. La disolución de reacción se concentró a vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía HPLC para proporcionar 20,0 mg del compuesto del título: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,23 (m, 4H). LCMS observado para (M+H)⁺: 454,5.

Ejemplo 57

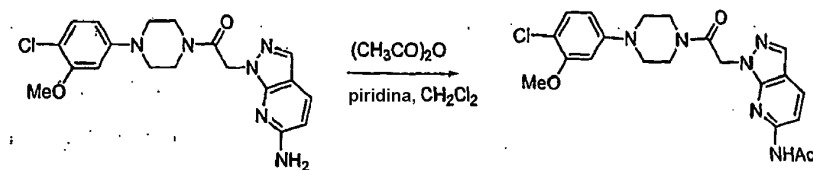
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-[3-(5-metil-oxadiazol-3-il)-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-etanona.



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de ciclación utilizando ortoacetato de trimetilo como se describe en el Ejemplo 56: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 2,69 (s, 1H). LCMS observado para (M+H)⁺: 468,5.

Ejemplo 58

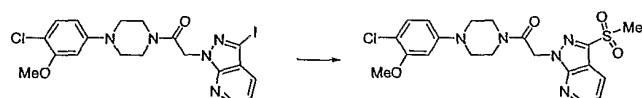
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-acetimido-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona.



La 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-amido-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona, anhídrido acético (1,2 equiv) y piridina (3 equiv) se combinaron en DCM a temperatura ambiente durante 30 min: tiempo de retención en la HPLC = 1,82 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5 μ , 35°C) utilizando una velocidad de flujo de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 minutos con B a 100% (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,08%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%); MS (ES) M+H esperado = 443,1, encontrado = 442,8.

Ejemplo 59

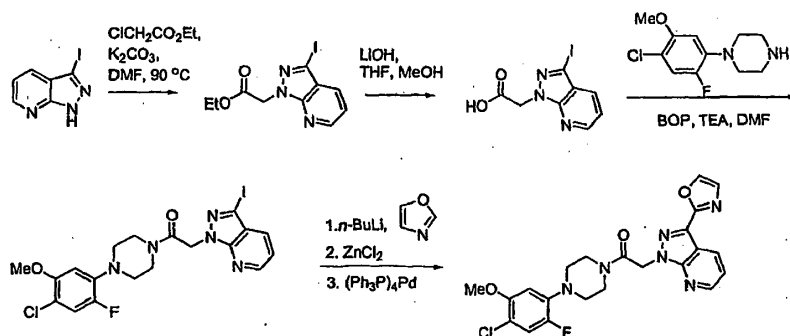
Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-metilsulfonil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)-etanona.



El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 41: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) 8,65 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), LCMS observado para (M+H)⁺: 415,0.

Ejemplo 60

Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona.



Preparación de (3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acetato de etilo: A una mezcla de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (9,8 g, 40 mmoles, 1 equiv) y carbonato de potasio (27,6 g, 5 equiv) en 15 mL de DMF a 90°C se le añadió cloroacetato de etilo (8,5 ml, 40 mmoles, 1 equiv). Dos horas más tarde, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo seguido de lavado con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto bruto. La purificación del producto bruto mediante cromatografía instantánea proporcionó (3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetato de etilo (11 g).

Preparación de ácido (3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético: Se disolvió (3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetato de etilo (11 g, 33 mmoles, 1 equiv) en 50 mL de THF y 50 mL de MeOH, a la disolución se añadieron 40 mL de LiOH 1N durante 3 h. Los disolventes orgánicos se evaporaron y la fase acuosa restante se neutralizó con HCl 1N a un pH de aproximadamente 1, lo que dio como resultado la precipitación del producto deseado en forma de un sólido de color blanco, se filtró y se secó al aire para proporcionar ácido (3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético.

Preparación de 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-yodo-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona: Una mezcla de ácido (3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (3,03 g, 10 mmoles, 1 equiv), 1-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)piperazina (2,45 g, 1 equiv), reactivo BOP (4,86 g, 1 equiv), trietilamina (4,2 ml, 3 equiv) en 10 mL de MF se agitó a rt durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y los precipitados sólidos se eliminaron mediante filtración y se secaron al aire para proporcionar 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-yodo-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona. LCMS (ES) observado para M+H 530,0.

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona: A una disolución de oxazol (690 mg 10 mmoles, 2,5 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexano, 4,8 ml, 3 equiv.). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 60 minutos adicionales seguido de la adición de ZnCl₂ (0,5 M en THF, 32 ml, 4 equiv.). Se dejó que la disolución de reacción se calentara a 0°C y se agitó durante 1 h seguido de la adición de 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-yodo-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona (2,12 g, 4 mmoles, 1 equiv) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (462 mg, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía instantánea proporcionó el producto deseado 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona en forma de un polvo de color blanco (1,03 g). LCMS (ES) observado para M+H 471,1. tiempo de retención en la HPLC = 2,4 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35°C, velocidad de flujo de 1 mL/min, un gradiente de 2,5 min de B de 20% a 100% con un lavado de 1,1 min con B a 100% ; A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,1%/agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%).

Ejemplo 61

Este ejemplo ilustra la evaluación de la actividad biológica asociada con los compuestos de interés (compuestos candidatos) de la invención.

Materiales y métodos

A. Células

1. Células que expresan CCR1

a) Células THP-1

Las células THP-1 se obtuvieron de ATCC (TIB-202) y se cultivaron en forma de una suspensión en medio RPMI-1640 con un suplemento de L-glutamina 2 mM, 1,5 g/L de bicarbonato de sodio, 4,5 g/L de glucosa, HEPES 10 mM, piruvato de sodio 1 mM, 2-mercaptoetanol al 0,05% y FBS al 10%. Las células se cultivaron bajo 5% de CO₂/95% de aire, 100% de humedad a 37°C y se subcultivaron dos veces por semana a 1:5 (las células se cultivaron a un intervalo de densidad de 2 x 10⁵ a 2 x 10⁶ células/ml) y se recogieron a 1 x 10⁶ células/ml. Las células THP-1 expresan CCR1 y se pueden utilizar en la unión a CCR1 y análisis funcionales.

b) Monocitos humanos aislados

Los monocitos se aislaron de capas leucocitarias humanas utilizando el sistema de aislamiento en cuentas Miltenyi (Miltenyi, Auburn, CA). Brevemente, después de una separación por gradiente de Ficoll para aislar las células mononucleares de sangre periférica, las células se lavaron con PBS y los glóbulos rojos se lisaron utilizando procedimientos convencionales. Las células restantes se marcaron con anticuerpos anti-CD14 acoplados a cuentas magnéticas (Miltenyi Biotech, Auburn, CA). Las células marcadas se hicieron pasar a través de AutoMACS (Miltenyi, Auburn, CA) y fracción positiva se recogió. Los monocitos expresan CCR1 y se pueden utilizar en la unión a CCR1 y análisis funcionales.

B. Análisis

1. Inhibición de la unión del ligando de CCR1

Las células que expresan CCR1 se centrifugaron y se resuspendieron en tampón de análisis (HEPES 20 mM pH 7,1, NaCl 140 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl 2 5 mM, y con albúmina de suero bovino al 0,2%) a una concentración de 5 x 10⁶ células/ml para las células THP-1 y 5 x 10⁵ para los monocitos. Los análisis de unión se establecieron como sigue. Se añadieron 0,1 mL de células (5 x 10⁵ células THP-1/pocillo o 5 x 10⁴ monocitos) a las placas de ensayo que contenían los compuestos, proporcionando una concentración final de ~2-10 μM de cada compuesto para el escrutinio (o parte de una respuesta a la dosis para determinaciones de CI₅₀ del compuesto). A continuación se añadieron (utilizando MIP-1α marcado con ¹²⁵I con células THP-1 y CCL15/leucotactina marcadas con ¹²⁵I con monocitos), 0,1 mL de MIP-1α marcada con ¹²⁵I (obtenida de Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) o 0,1 mL de CCL15/leucotactina marcadas con ¹²⁵I (obtenidas como un radiomarcaje bajo demanda por Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) diluidas en tampón de ensayo hasta una concentración final de ~50 pM, produciendo ~30.000 cpm por pocillo, las placas sellaron y se incubaron durante aproximadamente 3 horas a 4°C en una plataforma de agitación. Las reacciones se aspiraron sobre filtros de vidrio GF/B previamente empapados en disolución de polietilimina (PEI) al 0,3%, en una cosechadora celular de vacío (Packard Instruments; Meriden, CT). Se añadió líquido de centelleo (40 μl; Microscint 20, Packard Instruments) a cada pocillo, se sellaron las placas y la radiactividad se midió en un contador de centelleo Topcount (Packard Instruments). Los pocillos de control que contenían o bien sólo diluyente (para los recuentos totales) o MIP-1α o MIP-1β en exceso (1 μg/ml, para la unión no específica) se utilizaron para calcular el porcentaje de inhibición total para el compuesto. El programa de ordenador Prism de GrafPad, Inc. (San Diego, Ca) se utilizó para calcular los valores de CI₅₀. Los valores de CI₅₀ son aquellas concentraciones requeridas para reducir la unión de MIP-1α marcada al receptor en 50%. (Para descripciones adicionales de unión a ligando y otros análisis funcionales, véanse Dairaghi, et al., J. Biol. Chem. 274:21569-21574 (1999), Penfold, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96:9839-9844 (1999), y Dairaghi, et al., J. Biol. Chem. 272:28.206-28209 (1997)).

2. Movilización de Calcio

Para detectar la liberación de las reservas intracelulares de calcio, las células (THP-1 o monocitos) se incubaron con colorante INDO-1AM 3 M (Molecular Probes; Eugene, OR) en medio celular durante 45 minutos a temperatura ambiente y se lavó con tampón fosfato salino (PBS). Después de la carga de INDO-1AM, las células se resuspendieron en tampón de flujo (solución salina equilibrada de Hank (HBSS) y FBS al 1%). La movilización de calcio se midió utilizando un espectrofotómetro Photon Technology International (Photon Technology International, New Jersey) con excitación a 350 nm y grabación dual simultánea de la emisión de fluorescencia a 400 nm y 490 nm. Los niveles de calcio intracelular relativos se expresaron como la razón de emisión a 400 nm y 490 nm. Los experimentos se realizaron a 37°C con mezclado constante en cubetas que contenían cada una 10⁵ células en 2 mL de tampón de flujo. Los ligandos de quimiocinas se pueden utilizar a lo largo de un intervalo de 1 a 100 nM. La relación de emisión se trazó a lo largo del tiempo (típicamente 2-3 minutos). Los compuestos de bloqueo del ligando candidatos (hasta 10 mM) se añadieron a los 10 segundos, seguido de las quimiocinas a los 60 segundos (es decir,

MIP-1 α ; R&D Systems; Minneapolis, MN) y las quimiocinas de control (es decir, SDF-1 α ; R&D Systems; Minneapolis, MN) a los 150 segundos.

3. Análisis de quimiotaxis

Los análisis de quimiotaxis se realizaron utilizando filtros de policarbonato recubiertos de polivinilpirrolidona, de poro de 5 m, en cámaras de quimiotaxis de 96 pocillos (Neuroprobe; Gaithersburg, MD) utilizando tampón de quimiotaxis (solución salina equilibrada de Hank (HBSS) y FBS al 1%). Los ligandos de quimiocina CCR1 (es decir, MIP-1 α , CCL15/leucotactina; R&D Systems, Minneapolis, MN) se utilizan para evaluar la inhibición mediada por el compuesto de la migración mediada por CCR1. Otras quimiocinas (es decir, SDF-1 α ; R&D Systems; Minneapolis, MN) se utilizan como controles de especificidad. La cámara inferior se cargó con 29 μ l de quimiocinas (es decir, CCL15/leucotactina 0,1 nM) y cantidades variables de compuesto; la cámara superior contenía 100.000 células THP-1 o monocitos en 20 μ l. Las cámaras se incubaron durante 1-2 horas a 37°C, y el número de células en la cámara inferior se cuantificó o bien mediante recuentos de células directos en cinco campos de alta potencia por pocillo o bien mediante el análisis CyQuant (Molecular Probes), un método con colorante fluorescente que mide el contenido de ácidos nucleicos y observación microscópica.

C. Identificación de los inhibidores de la CCR1

1. Análisis

Para evaluar las moléculas orgánicas pequeñas que evitan la unión del receptor CCR1 al ligando, se empleó un análisis que detecta la unión del ligando radiactivo (es decir, MIP-1 α o CCL15/leucotactina) a células que expresan CCR1 en la superficie celular (p. ej., células THP-1 o monocitos humanos aislados). Para los compuestos que inhibían la unión, ya sea competitiva o no, se observan menos recuentos radiactivos cuando se comparan con los controles no inhibidos.

Las células THP-1 y los monocitos carecen de otros receptores de quimiocinas que se unen al mismo conjunto de ligandos de quimiocinas como CCR1 (es decir, MIP-1 α , MIPF-1, Leucotactina, etc.). Se añadieron a cada pocillo en la placa números iguales de células. Las células se incubaron después con MIP-1 α radiomarcada. El ligando no unido se eliminó lavando las células, y el ligando unido se determinó cuantificando los recuentos radiactivos. Las células que se incubaron sin ningún compuesto orgánico proporcionalizaron recuentos totales; la unión no específica se determinó incubando las células con ligando no marcado y ligando marcado. El porcentaje de inhibición se determinó mediante la ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = (1 - [(\text{cpm de la muestra}) - (\text{cpm no específicas})] / [(\text{cpm totales}) - (\text{cpm no específicas})]) \times 100.$$

2. Curvas de dosis-respuesta

Para determinar la afinidad de un compuesto candidato para CCR1, así como para confirmar su capacidad para inhibir la unión del ligando, la actividad inhibidora se tituló a lo largo de un intervalo de concentraciones de compuesto de 1×10^{-10} a 1×10^{-4} M. En el análisis, se varió la cantidad de compuesto; mientras que se mantuvieron constantes el número de células y la concentración de ligando.

3. Análisis funcionales de CCR1

La CCR1 es un receptor ligado a proteína G, con siete dominios transmembrana. Un sello distintivo de las cascadas de señalización inducidas por unión de algunos de tales receptores es la liberación tipo pulso de iones de calcio desde las reservas intracelulares. Los análisis de movilización de calcio se realizaron para determinar si los compuestos inhibidores del CCR1 candidatos fueron capaces de bloquear también los aspectos de señalización de CCR1. Se desean compuestos candidatos capaces de inhibir la unión al ligando y la señalización con una especificidad mejorada con respecto a otros receptores de quimiocinas y no de quimiocinas.

La liberación de iones de calcio en respuesta a ligandos de quimiocinas CCR1 (es decir, MLP-1 α , MIPF-1, Leucotactina, etc.) se midió utilizando el indicador de calcio INDO-1. Las células THP-1 o monocitos se cargaron con Indo-1/AM y se analizaron para determinar la liberación de calcio en respuesta a la adición del ligando de quimiocina CCR1 (es decir, MIP-1 α). Para controlar la especificidad, se añadieron ligandos no CCR1, específicamente bradiginina, que también señaliza a través de un receptor transmembrana de siete dominios. Sin compuesto, se observará un pulso de señal fluorescente después de la adición de MIP-1 α . Si un compuesto inhibe específicamente la señalización de CCR1-MIP-1 α , se observará poca o ninguna señal de pulso después de la adición de MIP-1 α , aunque se observará un pulso tras la adición de bradiginina. Sin embargo, si un compuesto no inhibe específicamente la señalización, no se observará pulso después de la adición tanto de MIP-1 α como de bradiginina.

Una de las funciones principales de quimiocinas es su capacidad para mediar la migración de células que expresan

el receptor de quimiocinas, tales como los glóbulos blancos. Para confirmar que un compuesto candidato inhibe no sólo la unión y la señalización específicas de CCR1 (al menos según se determina mediante ensayos de movilización de calcio), sino también la migración mediada por CCR1, se empleó un análisis de quimiotaxis. Las células de leucemia mielomonocítica THP-1, que se asemejan a los monocitos, así como monocitos recién aislados, se utilizaron como dianas para la quimioatracción mediante ligandos de quimiocinas CCR1 (es decir, MIP-1 α , CCL15/leucotactina). Las células se colocaron en el compartimento superior de una cámara de migración Microwell, mientras que MIP-1 α (u otro ligando quimiocina CCR1 potente) y concentraciones crecientes de un compuesto candidato se cargaron en la cámara baja. En ausencia de inhibidor, las células migrarán a la cámara inferior en respuesta al agonista de quimiocinas; si un compuesto inhibe la función de CCR1, la mayoría de las células permanecerá en la cámara superior. Para determinar la afinidad de un compuesto candidato por CCR1, así como para confirmar su capacidad para inhibir la migración celular mediada por CCR1, la actividad inhibitoria se tituló a lo largo de un intervalo de concentraciones de compuesto de 1×10^{-10} a 1×10^{-4} M en este análisis de quimiotaxis. En este análisis, se varió la cantidad de compuesto; mientras que el número de células y las concentraciones agonista de quimiocinas se mantuvieron constantes. Después de incubar las cámaras de quimiotaxis durante 1-2 horas a 370 C, las células que respondían en la cámara inferior se cuantificaron mediante marcaje con el análisis CyQuant (Molecular Probes), un método con colorante fluorescente que mide el contenido de ácido nucleico, y mediante la medición con un Spectrafluor Plus (Tecan). El programa de ordenador Prism de GrafPad, Inc. (San Diego, Ca) se utilizó para calcular los valores de CI_{50} . Los valores de CI_{50} son aquellas concentraciones de compuesto requeridas para inhibir el número de células que responden a un agonista CCR1 en 50%.

4. Eficacia in vivo

a) Modelo de conejo de inflamación articular destructiva

Para estudiar los efectos de los compuestos candidatos en la inhibición de la respuesta inflamatoria de conejos a una inyección intra-articular del lipopolisacárido (LPS) componente de la membrana bacteriana, se utiliza un modelo de conejo de inflamación articular destructiva. Este diseño del estudio imita la inflamación articular destructiva observada en la artritis. La inyección intraarticular de LPS ocasiona una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por la liberación de citocinas y quimiocinas, muchas de las cuales han sido identificadas en las articulaciones artríticas reumatoide. Se producen aumentos notables de leucocitos en el líquido sinovial y en la sinovia en respuesta a la elevación de estos mediadores quimiotácticos. Los antagonistas selectivos de los receptores de quimiocinas han mostrado eficacia en este modelo (véase Podolin, et al., J. Immunol. 169 (II):6435- 6444 (2002)).

Se lleva a cabo un estudio con LPS en conejo esencialmente como describen Podolin, et al. ídem, conejos New Zealand hembra (aproximadamente 2 kilogramos) se tratan intraarticular en una rodilla con LPS (10 ng) junto con vehículo solamente (tampón fosfato salino con DMSO al 1%) o con adición de CCX-105 (dosis 1 = 50 μ M o dosis 2 = 100 μ M) en un volumen total de 1,0 mL. Dieciséis horas después de la inyección de LPS, las rodillas se lavan y se realizan los recuentos de células. Los efectos beneficiosos del tratamiento se determinaron mediante evaluación histopatológica de la inflamación sinovial. Las puntuaciones de inflamación se utilizan para la evaluación histopatológica: 1 - mínima, 2 - suave, 3 - moderada, 4 - moderada - marcada.

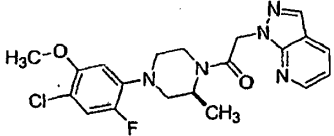
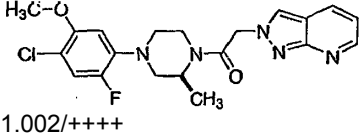
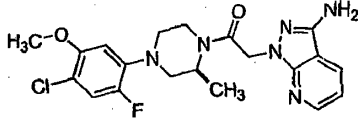
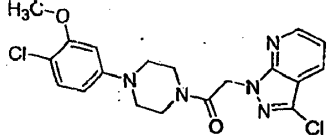
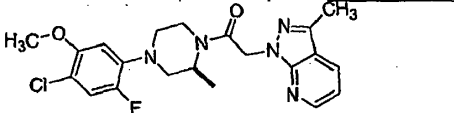
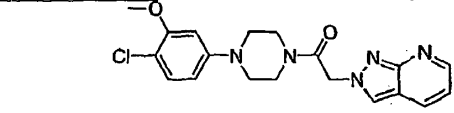
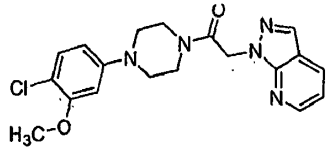
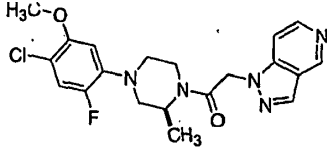
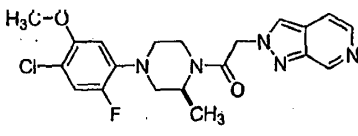
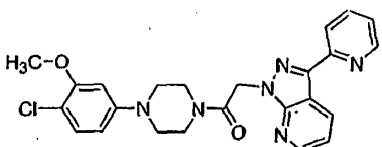
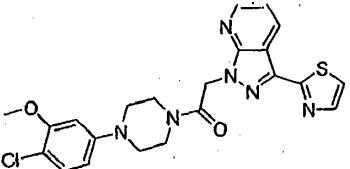
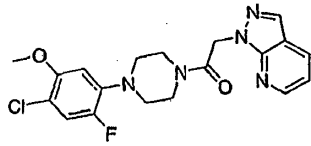
b) Evaluación de un compuesto candidato en un modelo de rata de artritis inducida por colágeno

Se llevó a cabo un estudio de artritis por colágeno de tipo II de desarrollo en 17 días para evaluar los efectos de un compuesto candidato en la artritis inducida por la hinchazón del tobillo clínica. La artritis por colágeno en rata es un modelo experimental de poliartritis que se ha utilizado ampliamente para los ensayos preclínicos de numerosos agentes anti-artríticos (véanse Trentham, et al., J. Exp. Med. 146 (3):857-868 (1977), Bendele, et al., Toxicologic Pathol. 27:134-142 (1999), Bendele, et al., Arthritis Rheum 42:498-506 (1999)). Las características de este modelo son la aparición y la progresión fiables de inflamación poliarticular robusta, fácil de medir, destrucción del cartílago notables asociada con la formación de pannus y resorción ósea leve a moderada y proliferación ósea perióstica.

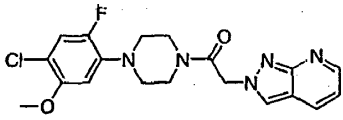
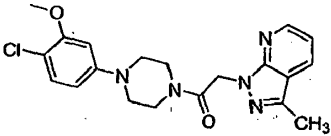
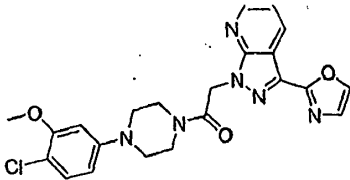
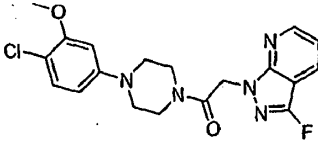
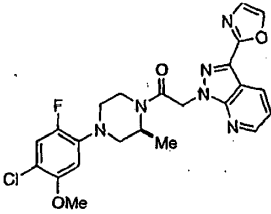
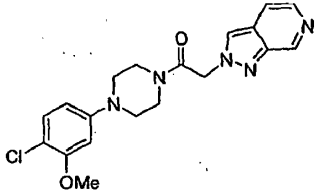
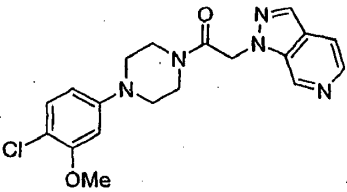
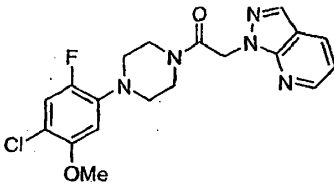
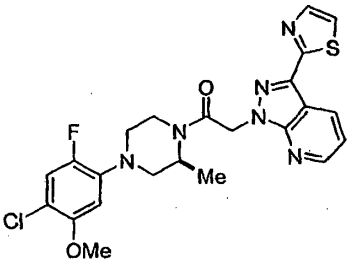
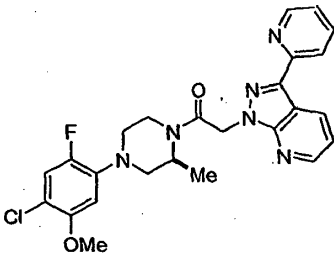
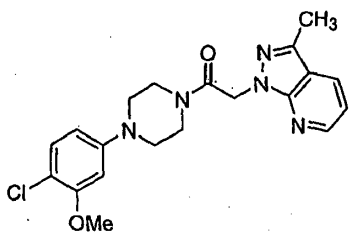
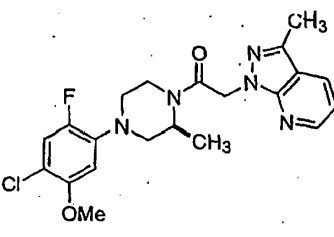
Se anestesian ratas Lewis hembra (aproximadamente 0,2 kilogramos) con isoflurano y se les inyecta Coadyuvante incompleto de Freund que contiene 2 mg/mL de colágeno bovino de tipo II en la base de la cola y dos sitios en el dorso los días 0 y 6 de este estudio de 17 días. Se administran dosis de un compuesto candidato diariamente de manera subcutánea desde el día 0 hasta el día 17 a una dosis eficaz. Se tomaron mediciones de calibre del diámetro de la articulación del tobillo, y la reducción de la inflamación articular se toma como una medida de la eficacia.

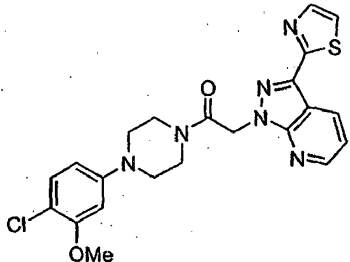
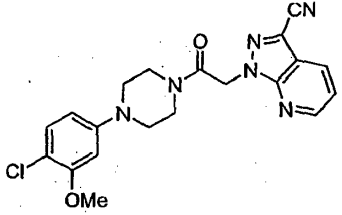
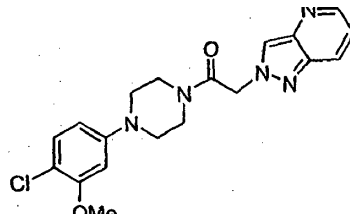
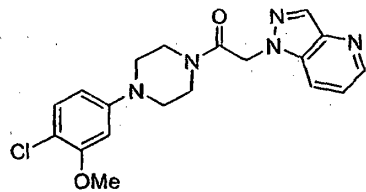
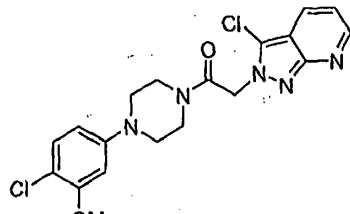
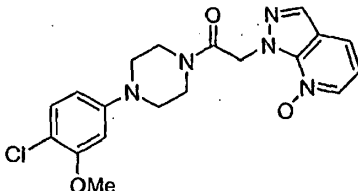
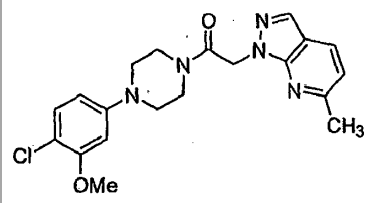
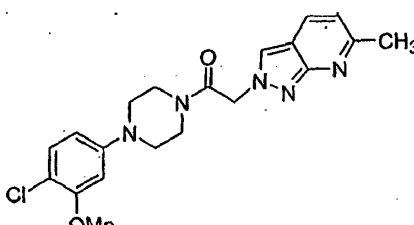
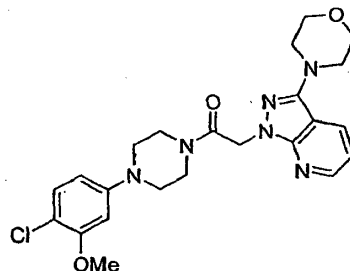
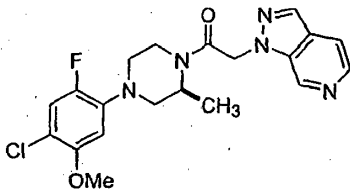
En la siguiente tabla, se proporcionan estructuras y actividad para los compuestos representativos descritos en la presente memoria. La actividad se proporciona como sigue, ya sea para el análisis de quimiotaxis o para el análisis de unión como se describió anteriormente: +, $CI_{50} > 12,5 \mu$ M; ++, 2500μ M $< CI_{50} < 12,5 \mu$ M; +++, $1000 \text{ nM} < CI_{50} < 2500 \text{ nM}$; y +++, $CI_{50} < 1000 \text{ nM}$.

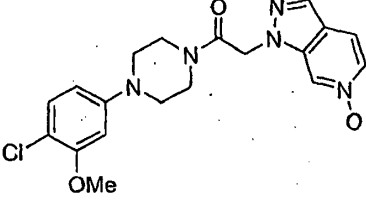
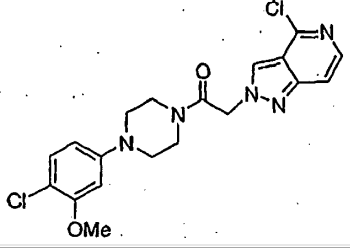
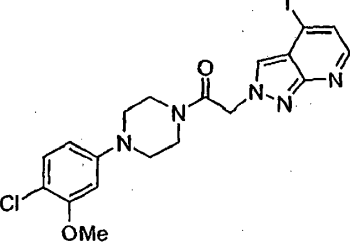
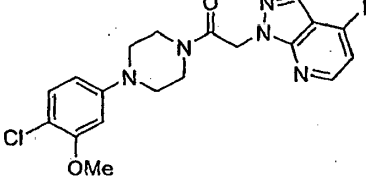
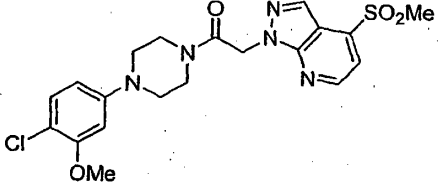
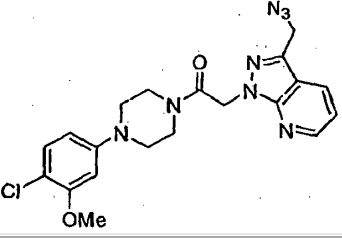
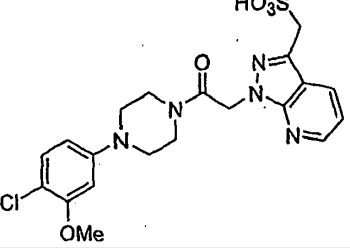
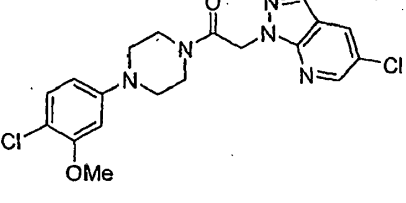
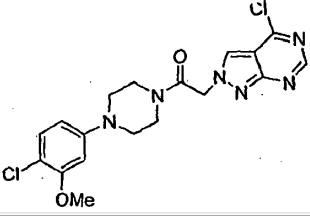
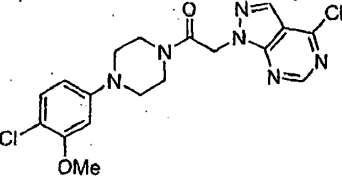
Tabla 2

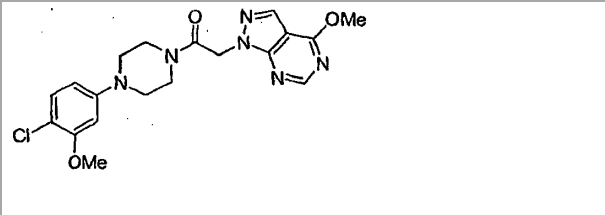
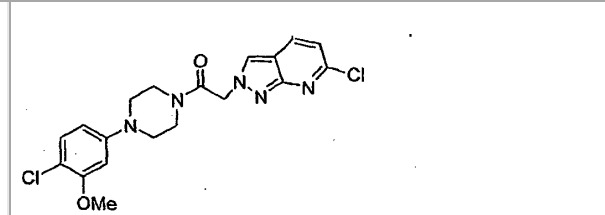
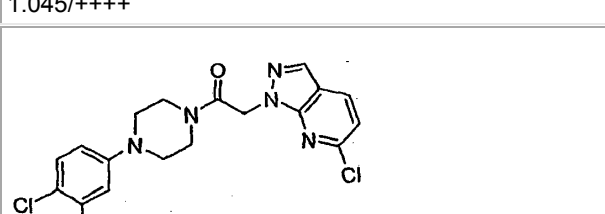
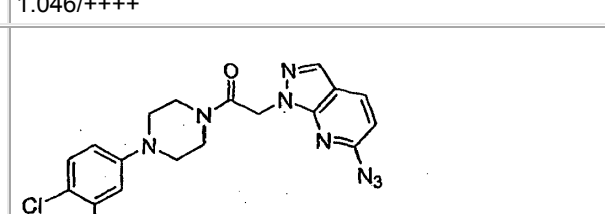
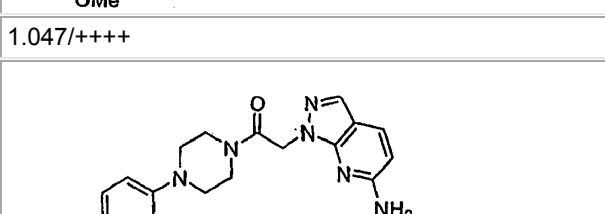
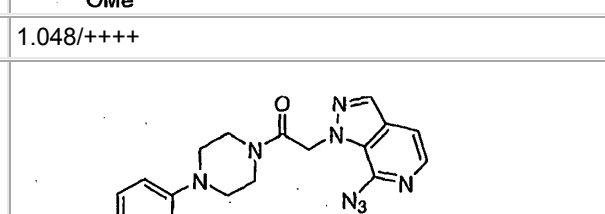
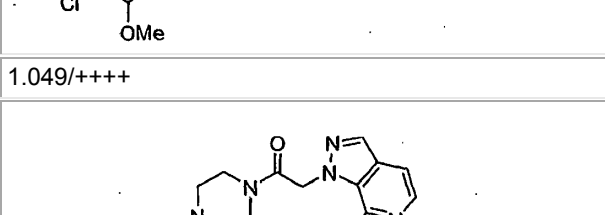
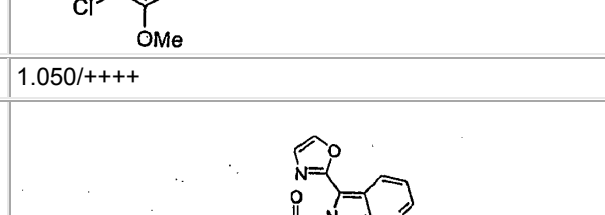
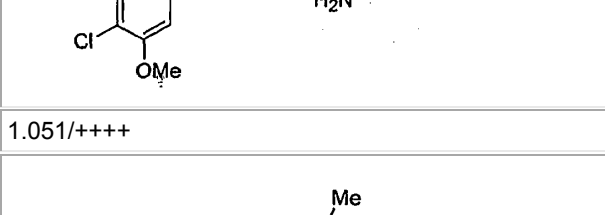
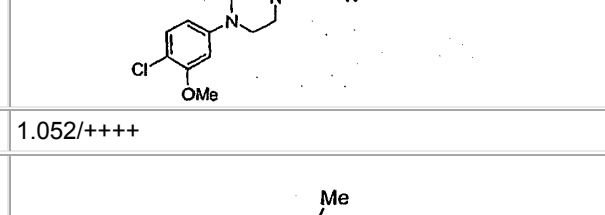
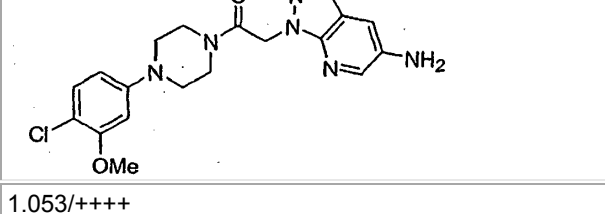
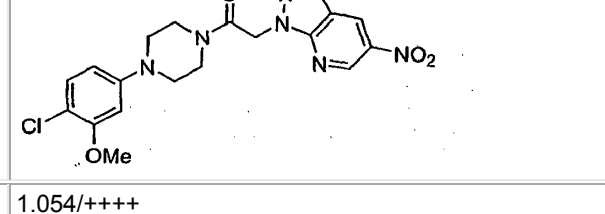
<p>Estructura</p>  <p>1.001/++++</p>	<p>Estructura</p>  <p>1.002/++++</p>
 <p>1.003/++++</p>	 <p>1.004/++++</p>
 <p>1.005/++++</p>	 <p>1.006/++++</p>
 <p>1.007/++++</p>	 <p>1.008/++++</p>
 <p>1.009/++++</p>	 <p>1.010/++++</p>
 <p>1.011/++</p>	 <p>1.012/++++</p>

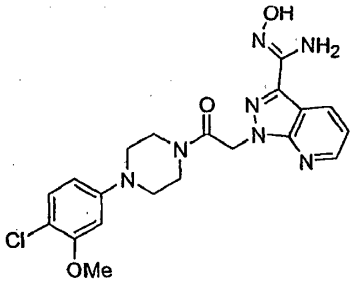
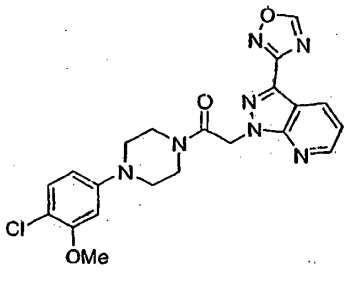
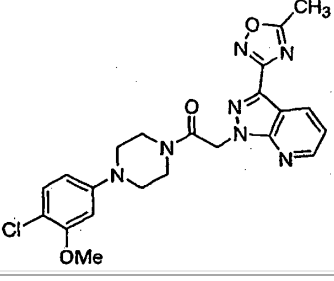
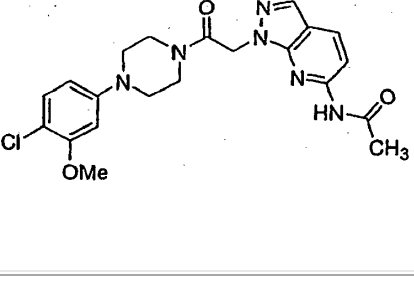
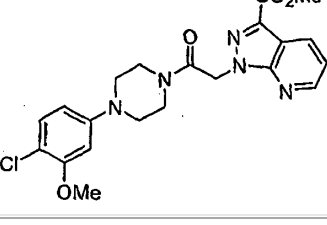
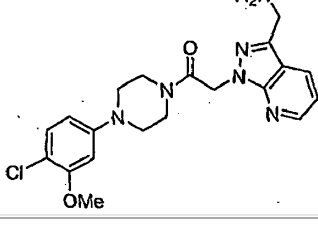
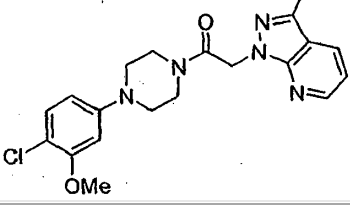
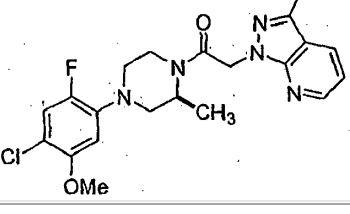
<p>Estructura</p>	<p>Estructura</p>
-------------------	-------------------

	
1.013/++++	1.014/+++
	
1.015/++++	1.016/++++
	
1.017/++++	1.018/++++
	
1.019/++++	1.020/++++
	
1.021/++++	1.022/++++
	
1.023/++++	1.024/++++
Estructura	Estructura

	
<p>1.025/++++</p>	<p>1.026/++++</p>
	
<p>1.027/++++</p>	<p>1.028/++++</p>
	
<p>1.029/++++</p>	<p>1.030/++++</p>
	
<p>1.031/++++</p>	<p>1.032/++++</p>
	
<p>1.033/++++</p>	<p>1.034/++++</p>

Estructura	Estructura
	
1.035/++++	1.036/++++
	
1.037/++++	1.038/++++
	
1.039/++++	1.040/++++
	
1.041/+++	1.042/++++
	
1.043/++++	1.044/++++

	
1.045/++++	1.046/++++
	
1.047/++++	1.048/++++
	
1.049/++++	1.050/++++
	
1.051/++++	1.052/++++
	
1.053/++++	1.054/++++
	
1.055/++++	1.056/++++

Estructura	Estructura
	
1.057/++++	1.058/++++
	
1.059/++++	1.060/++++
	
1.061/++++	1.062/+++
	
1.063/++++	1.064/++++

diez miembros, opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^g$, $-R^h$, $-SR^f$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^f$, $-CONR^fR^g$, $-C(O)R^f$, $-NR^gC(O)R^f$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $-NR^fS(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-X^3OR^f$, $-X^3NR^fR^g$, $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ y $-X^3S(O)_2NR^fR^g$, y en donde cada X^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquileo C1-C4, alqueniilo C2-C4 y alquiniilo C2-C4; cada uno de R^f y R^g se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, cicloalquilo C3-C6, alqueniilo C2-C8, alquiniilo C2-C8, arilo, heteroarilo, arilalquilo C1-C4, y ariloxialquilo C1-C4, o cuando se anclan al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tienen de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros anulares; y cada uno de R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, alqueniilo C2-C8, alquiniilo C2-C8, arilo, heteroarilo arilalquilo C1-C4, y ariloxialquilo C1-C4, en donde las porciones alifáticas de X^3 , R^f , R^g y R^h are opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-OR^o$, $-OC(O)NHR^o$, $-OC(O)N(R^o)_2$, $-SH$, $-SR^o$, $-S(O)R^o$, $-S(O)_2R^o$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^o$, $-S(O)_2N(R^o)_2$, $-NHS(O)_2R^o$, $-NR^oS(O)_2R^o$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^o$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-C(O)R^o$, $-NHC(O)R^o$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NHC(O)NH_2$, $NR^oC(O)NH_2$, $-NR^oC(O)NHR^o$, $-NHC(O)NHR^o$, $NR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NHC(O)N(R^o)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^o$, $-NHCO_2R^o$, $-NR^oCO_2R^o$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^o$, $-N(R^o)_2$, $-NR^oS(O)NH_2$ y $-NR^oS(O)_2NHR^o$, en donde R^o es alquilo C1-C6 no sustituido.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, $-CO_2R^a$, $-X^1CO_2R^a$, $-X^1SO_2R^a$, $-X^1OR^a$, $-COR^a$, $-CONR^aR^b$, $-X^1NR^aR^b$, $-X^1NR^aCOR^b$, $-X^1CONR^aR^b$, $X^1S(O)_2NR^aR^b$ y $X^1S(O)_2R^a$, en donde X^1 es alquileo C1-C4 y cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8 y cicloalquilo C3-C6, y en donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes R^1 están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-OR^m$, $-OC(O)NHR^m$, $-OC(O)N(R^m)_2$, $-SH$, $-SR^m$, $-S(O)R^m$, $-S(O)_2R^m$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^m$, $-S(O)_2N(R^m)_2$, $-NHS(O)_2R^m$, $-NR^mS(O)_2R^m$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^m$, $-C(O)N(R^m)_2$, $-C(O)R^m$, $-NHC(O)R^m$, $-NR^mC(O)R^m$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^mC(O)NH_2$, $-NR^mC(O)NHR^m$, $-NHC(O)NHR^m$, $-NR^mC(O)N(R^m)_2$, $-NHC(O)N(R^m)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^m$, $-NHCO_2R^m$, $-NR^mCO_2R^m$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^m$, $-N(R^m)_2$, $-NR^mS(O)NH_2$ y $-NR^mS(O)_2NHR^m$, en donde cada R^m es independientemente un alquilo C1-C6 no sustituido;

R^{2a} , R^{2c} y R^{2d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, heteroarilo, $-NO_2$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-R^e$, $-C(NOR^c)R^d$, $-C(NR^cV)=NV$, $-N(V)C(R^c)=NV$, $-X^2C(NOR^c)R^d$, $-X^2C(NR^cV)=NV$, $-X^2N(V)C(R^c)=NV$, $-X^2NR^cR^d$, $-X^2SR^c$, $-X^2CN$, $-X^2NO_2$, $-X^2CO_2R^c$, $-X^2CONR^cR^d$, $-X^2C(O)R^c$, $-X^2OC(O)NR^cR^d$, $-X^2NR^cC(O)R^c$, $-X^2NR^cC(O)_2R^e$, $-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$, $-X^2NH-C(NH_2)=NH$, $-X^2NR^cC(NH_2)=NH$, $-X^2NH-C(NH_2)=NR^e$, $-X^2NH-C(NHR^e)=NH$, $-X^2S(O)R^e$, $-X^2S(O)_2R^e$, $-X^2NR^cS(O)_2R^e$, $-X^2S(O)_2NR^cR^d$, $-X^2N_3$, $-OR^c$, $-SR^c$, $-NR^dC(O)R^c$, $-NR^dC(O)_2R^e$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-X^2OR^c$, $-O-X^2OR^c$, $-X^2NR^cR^d$, $-O-X^2NR^cR^d$ y $-NR^d-X^2CO_2R^c$; en donde

en cada uno de R^{2a} , R^{2c} y R^{2d} , X^2 es alquileo C1-C4 y cada uno de R^c y R^d se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, o opcionalmente, R^c y R^d cuando se anclan al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tienen de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros anulares; y cada uno de R^e se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, alqueniilo C2-C8, alquiniilo C2-C8, arilo y heteroarilo, y cada uno de R^c , R^d y R^e es opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en $-OH$, $-OR^n$, $-OC(O)NHR^n$, $-OC(O)N(R^n)_2$, $-SH$, $-SR^n$, $-S(O)R^n$, $-S(O)_2R^n$, $-SO_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^n$, $-S(O)_2N(R^n)_2$, $-NHS(O)_2R^n$, $-NR^nS(O)_2R^n$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^n$, $-C(O)N(R^n)_2$, $-C(O)R^n$, $-NHC(O)R^n$, $-NR^nC(O)R^n$, $-NHC(O)NH_2$, $-NR^nC(O)NH_2$, $-NR^nC(O)NHR^n$, $-NHC(O)NHR^n$, $-NR^nC(O)N(R^n)_2$, $-NHC(O)N(R^n)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^n$, $-NHCO_2R^n$, $-NR^nCO_2R^n$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^n$, $-N(R^n)_2$, $-NR^nS(O)NH_2$ y $-NR^nS(O)_2NHR^n$, en donde cada R^n es independientemente un alquilo C1-C6 no sustituido; y en donde V se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-R^c$, $-CN$, $-CO_2R^e$ y $-NO_2$;

cada uno de los vértices anulares a, b, c y d en las fórmulas la y lb se selecciona independientemente entre N y C(R^{3a}), y de uno a dos de dichos vértices anulares son N;

R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-OR^f$, $-OC(O)R^f$, $-NR^fR^g$, $-SR^f$, $-R^h$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^f$, $-CONR^fR^g$, $-C(O)R^f$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-NR^gC(O)R^f$, $-NR^gC(O)_2R^h$, $-NR^fC(O)NR^fR^g$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR^hC(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR^h$, $-NH-C(NHR^h)=NH$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fS(O)_2R^h$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$, $-N_3$, $-X^3OR^f$, $-X^3OC(O)R^f$, $-X^3NR^fR^g$, $-X^3SR^f$, $-X^3CN$, $-X^3NO_2$, $-X^3CO_2R^f$, $-X^3CONR^fR^g$, $-X^3C(O)R^f$, $-X^3OC(O)NR^fR^g$, $-X^3NR^gC(O)R^f$, $-X^3NR^gC(O)_2R^h$, $-X^3NR^fC(O)NR^fR^g$, $-X^3NH-C(NH_2)=NH$, $-X^3NR^hC(NH_2)=NH$, $-X^3NH-C(NH_2)=NR^h$, $-X^3NH-C(NHR^h)=NH$, $-X^3S(O)R^h$, $-X^3S(O)_2R^h$, $-X^3NR^fS(O)_2R^h$, $-X^3S(O)_2NR^fR^g$, $-Y$, $-X^3Y$ y $-X^3N_3$, en donde Y es un anillo de arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-OR^f$, $-NR^fR^g$, $-R^h$, $-SR^f$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^f$, $-CONR^fR^g$, $-C(O)R^f$, $-NR^gC(O)R^f$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, $-NR^fS(O)_2R^h$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-X^3OR^f$, $-X^3NR^fR^g$, $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ y $-X^3S(O)_2NR^fR^g$, y en donde cada X^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquileo C1-C4, alqueniilo C2-C4 y alquiniilo C2-C4 y cada uno de R^f y R^g se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, alqueniilo C2-C8, alquiniilo C2-C8, arilo, heteroarilo, arilalquilo C1-C4, y ariloxialquilo C1-C4, o cuando se anclan al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tienen de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros anulares, y cada uno de R^h se selecciona independientemente del grupo

- que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, alqueno C2-C8, alquino C2-C8, arilo, heteroarilo, arilalquilo C1-C4, y ariloxialquilo C1-C4, en donde las porciones alifáticas de X^3 , R^f , R^g y R^h are opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OR^o, -OC(O)NHR^o, -OC(O)N(R^o)₂, -SH,
- 5 -SR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂N(R^o)₂, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^o, -C(O)N(R^o)₂, -C(O)R^o, -NHC(O)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NHC(O)NH₂, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NHC(O)NHR^o, -NR^oC(O)N(R^o)₂, -NHC(O)N(R^o)₂, -CO₂H, -CO₂R^o, -NHCO₂R^o, -NR^oCO₂R^o, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR^o, -N(R^o)₂, -NR^oS(O)NH₂ y -NR^oS(O)₂NHR^o, en donde R^o es alquilo C1-C6 no sustituido.
- 10 3. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde en la fórmula Ib, en donde cuando R^{2a} es H, R^{2c} es cloro, R^{2d} es metoxi, m es 0, a es N, c es CH o N, y b y d son CH, R^{3a} es distinto de hidrógeno, metilo, 2-piridilo no sustituido, 2-pirimidinilo no sustituido o 2-oxazolilo no sustituido.
- 15 4. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde cada R¹ es un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6, -CO₂R^a, -X¹CO₂R^a, -X¹SO₂R^a, -X¹S(O)₃R^a y -X¹OR^a, en donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes R¹ están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OR^m, -OC(O)NHR^m, -OC(O)N(R^o)₂, -SH, -SR^m, -S(O)R^m, -S(O)₂R^m, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHR^m, -S(O)₂N(R^m)₂, -NHS(O)₂R^m, -NR^mS(O)₂R^m, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^m, -C(O)N(R^m)₂, -C(O)R^m, -NHC(O)R^m, -NR^mC(O)R^m, -NHC(O)NH₂, -NR^mC(O)NH₂, -NR^mC(O)NHR^m, -NHC(O)NHR^m, -NR^mC(O)N(R^m)₂, -NHC(O)N(R^m)₂, -CO₂H, -CO₂R^m, -NHCO₂R^m, -NR^mCO₂R^m, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR^m, -N(R^m)₂, -NR^mS(O)NH₂ y -NR^mS(O)₂NHR^m, en donde cada R^m es independientemente un alquilo C₁₋₆ no sustituido;
- 20 R^{2a} es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, heteroarilo, -NO₂, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -C(O)R^c, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)₃R^c, -R^e, -C(NOR^c)R^d, -C(NR^cV)=NV, -N(V)C(R^c)=NV, -X²C(NOR^c)R^d, -X²C(NR^cV)=NV, -X²N(V)C(R^c)=NV, -X²NR^cR^d, -X²SR^c, -X²CN, -X²NO₂, -X²CO₂R^c, -X²CONR^cR^d, -X²C(O)R^c, -X²OC(O)NR^cR^d, -X²NR^cC(O)R^c, -X²NR^cC(O)₂R^e, -X²NR^cC(O)NR^cR^d, -X²NH-C(NH₂)=NH, -X²NR^cC(NH₂)=NH, -X²NH-C(NH₂)=NR^e, -X²NH-C(NHR^e)=NH, -X²S(O)R^e, -X²S(O)₂R^e, -X²S(O)₃R^c, -S(O)₂NR^cR^d, -X²S(O)₂NR^cR^d, -X²NR^cS(O)₂R^e, ay -X²N₃;
- 25 R^{2c} y R^{2d} son cada uno sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OR^c, -SR^c, -OC(O)R^c, -NR^cR^d, -R^e, -CN, -NO₂, -CO₂R^c, -C(O)R^c, -NR^dC(O)R^c, -NR^dC(O)₂R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)₂NR^cR^d, -X²OR^c, -O-X²OR^c, -X²NR^cR^d, -O-X²NR^cR^d y -NR^d-X²CO₂R^c;
- 30 cada sustituyente R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR^f, -OC(O)R^f, -NR^fR^g, -SR^f-R^h, -CN, -NO₂, -CO₂R^f, -CONR^fR^g, -C(O)R^f, -OC(O)NR^fR^g, -NR^gC(O)R^f, -NR^gC(O)₂R^h, -NR^f-C(O)NR^fR^g, -S(O)R^b, -S(O)₂R^h, -S(O)₃R^h, -NR^fS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^fR^g, -NR^fS(O)₂NR^fR^g, -X³OR^f, -X³NR^fR^g, -X³SR^f, -X³S(O)₂R^h, -X³S(O)₃R^f, -X³S(O)₂NR^fR^g, -X³CN, -C(C=NOR^f)NR^fR^g, -X³CO₂R^f, -X³CONR^fR^g, -X³C(O)R^f, -X³NR^gC(O)R^f, -X³NR^gC(O)₂R^h, -Y, -X³Y y X³N₃, en donde Y se selecciona del grupo que consiste en un anillo de arilo de cinco o seis miembros, un anillo de heteroarilo de cinco o seis miembros y un anillo de heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, en donde dicho grupo Y está opcionalmente sustituido con uno a tres está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OR^f, -NR^fR^g, -R^h, -SR^f, -CN, -NO₂, -CO₂R^f, -CONR^fR^g, -C(O)R^f, -NR^gC(O)R^f, -S(O)R^b, -S(O)₂R^h, -NR^fS(O)₂R^h y -S(O)₂NR^fR^g, y en donde cada X³ es independientemente alquilo C1-C4, y cada R^f y R^g se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8 y cicloalquilo C3-C6, y cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8 y cicloalquilo C3-C6, en donde las porciones alifáticas de X³, R^f, R^g y R^h están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OR^o, -OC(O)NHR^o, -OC(O)N(R^o)₂, -SH, -SR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂N(R^o)₂, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^o, -C(O)N(R^o)₂, -C(O)R^o, -NHC(O)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NHC(O)NH₂, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NHC(O)NHR^o, -NR^oC(O)N(R^o)₂, -NHC(O)N(R^o)₂, -CO₂H, -CO₂R^o, -NHCO₂R^o, -NR^oCO₂R^o, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR^o, -N(R^o)₂, -NR^oS(O)NH₂ y -NR^oS(O)₂NHR^o, en donde cada R^o es independientemente un alquilo C₁₋₆ no sustituido.
- 50 5. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el anillo de seis miembros fusionado que tiene vértices a, b, c y d es un anillo de piridina fusionado, un anillo de pirimidina fusionado, o un N-óxido de los mismos.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el anillo de seis miembros fusionado que tiene vértices a, b, c y d es un anillo de pirazina fusionado, un anillo de piridazina fusionado, o un N-óxido de los mismos.
- 55 7. Un compuesto de la reivindicación 1, 5, y 6, en donde cada R^{3a} es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR^f, -NR^fR^g, -C(O)R^f, -C(O)OR^f, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)₃R^f, -S(O)₃R^h, -X³C(O)₂R^f, X³S(O)₃R^f, -S(O)₂NR^fR^g, -X³S(O)₂NR^fR^g, -R^h, -CN, X³NR^fR^g, NR^gC(O)R^f, X³N₃ e Y, en donde Y es un arilo de cinco a seis miembros, un anillo de heteroarilo de cinco o seis miembros o un anillo de heterocicloalquilo de tres a ocho miembros seleccionados del grupo que consiste en homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, piranilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo, fenilo, piridilo, oxazolilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tiazolilo, opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OR^f, -NR^fR^g, -R^h, -CN, en donde cada R^f y R^g se

- selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6, y cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6 y cicloalquilo C3-C6, en donde las porciones alifáticas de R^f, R^g y R^h están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OR^o, -OC(O)NHR^o, -OC(O)N(R^o)₂, -SH, -SR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂N(R^o)₂, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^o, -C(O)N(R^o)₂, -C(O)R^o, -NHC(O)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NHC(O)NH₂, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NHC(O)NHR^o, -NR^oC(O)N(R^o)₂, -NHC(O)N(R^o)₂, -CO₂H, -CO₂R, -NHCO₂R^o, -NR^oCO₂R^o, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR^o, -N(R^o)₂, -NR^oS(O)NH₂ y -NR^oS(O)₂NHR^o, en donde R^o es alquilo C₁₋₆ no sustituido.
8. Un compuesto de la reivindicación 1 o 7, en donde m es 0-2, opcionalmente 0-1.
9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que tiene la fórmula la o la fórmula lb.
10. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde uno de dicho grupos R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en -Y y -X³-Y, en donde Y se selecciona del grupo que consiste en homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidínilo, piranilo, tetrahydrofuranilo, piperazinilo, fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y oxadiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OR^f -NR^fR^g, -COR^f, -CO₂R^f, -CONR^fR^g, -NO₂, -R^h y -CN, en donde R^f y R^g se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6 y haloalquilo C1-C8, y cada uno de R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6 y haloalquilo C1-C8.
11. Un compuesto de la reivindicación 10, en donde Y se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, oxazolilo, pirimidinilo, oxadiazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OR^f -NR^fR^g, -COR^f, -CO₂R^f, -CONR^fR^g, -NO₂, -R^h y -CN, en donde R^f y R^g se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6 y haloalquilo C1-C8, y cada R^h se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C6 y haloalquilo C1-C8.
12. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde m es 0 o 1; y R^{2a} es hidrógeno.
13. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, Br y I.
14. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el radical R^{3a} del anillo de pirazol es hidrógeno, halógeno, cloro, fluoro, bromo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, tiazolilo, -R^h o ciano.
15. Un compuesto de la reivindicación 1 o 14, en donde R¹, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H o alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con -OH, -OR^m, -S(O)₂R^m, -CO₂H y -CO₂R^m.
16. Un compuesto de la reivindicación 14, en donde R¹ es metilo; y m es 0-2.
17. Un compuesto de la reivindicación 1 o 12, en donde al menos uno de dichos sustituyentes R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C4 y haloalquilo C1-C4, en donde las porciones alifáticas están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en -OH, -OR^o, -OC(O)NHR^o, -OC(O)N(R^o)₂, -SH, -SR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂N(R^o)₂, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, C(O)NH₂, -C(O)NHR^o, -C(O)N(R^o)₂, -C(O)R^o, -NHC(O)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NHC(O)NH₂, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NHC(O)NHR^o, -NR^oC(O)N(R^o)₂, -NHC(O)N(R^o)₂, -CO₂H, -CO₂R^o, -NHCO₂R^o, -NR^oCO₂R^o, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR^o, -N(R^o)₂, -NR^oS(O)NH₂ y -NR^oS(O)₂NHR^o, en donde cada R^o es independientemente un alquilo C₁₋₆ no sustituido.
18. Un compuesto de la reivindicación 1 o 17, en donde R^{2c} se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, NO₂, -CO₂CH₃, -C(O)CH₃ y -S(O)₂CH₃.
19. Un compuesto de la reivindicación 1 o 18, en donde R^{2d} se selecciona del grupo que consiste en -SR^c, -O-X²-OR^o, -X²-OR^c, -OC(O)R^c, -NR^cR^d, -R^e y -OR^c.
20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{2c} y R^{2d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, F, Cl, Br, I y OR^c.
21. Un compuesto de la reivindicación 9, que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

- o un N-óxido del mismo; en donde R^{2c} es halógeno, ciano o nitro; R^{2d} se selecciona entre $-SR^c$, $-O-X^2-OR^c$, $-X^2-OR^c$, $-R^e$, $-OR^c$ y $-NR^dC(O)R^c$; R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, $-CO_2Me$, $-CONH_2$, CN, oxazolilo, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NMe_2$ y $-CH=N-OH$; cada uno de los vértices anulares a, b, c y d se selecciona independientemente entre N y C(R^{3a}), y de uno a dos de dichos vértices anulares son N; y cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6, $-S(O)_2R^h$, amino, fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo y tiazolilo.
- 5 25. Un compuesto de las reivindicaciones 21, 22, 23 o 24, en donde el vértice anular a es N.
- 10 26. Un compuesto de las reivindicaciones 21, 22, 23 o 24, en donde el vértice anular b es N.
27. Un compuesto de las reivindicaciones 21, 22, 23 o 24, en donde el vértice anular c es N.
- 15 28. Un compuesto de las reivindicaciones 21, 22, 23 o 24, en donde el vértice anular d es N.
29. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona entre los mostrados en las Tablas 1 o 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos de los mismos.
- 20 30. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.
31. Una composición de la reivindicación 30, en donde dicha composición se conforma como un estent o un dispositivo de estent-injerto.
- 25 32. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-OR^f$, NR^fR^g , $-R^h$, $-Y$, $-CN$, X^3N_3 , $-SO_2R^h$, $X^3NR^fR^g$, X^3Y , $-S(O)_3R^f$, $-C(C=NOR^f)NR^fR^g$, $-NO_2$, y $-NR^gC(O)R^f$, en donde Y un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo y morfolinilo, y R^h es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8 y cicloalquilo C3-C8, y R^f y R^g son cada uno independientemente un grupo
- 30 opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8 y cicloalquilo C3-C8.
33. Un compuesto de la reivindicación 32, en donde R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, iodo, amino, $-CH_3$, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, morfolinilo, oxadiazolilo, $-NHC(O)CH_3$, $-CN$, CH_2N_3 , CH_2SO_3H , NO_2 , $-(C=NOH)NH_2$, $-S(O)_2CH_3$ y CH_2NH_2 .
- 35 34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, para su uso en el tratamiento del organismo humano o animal por medio de terapia.
- 40 35. El uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por CCR1.
36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33 para su uso en un método de tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por CCR1.
- 45 37. El compuesto de la reivindicación 36, en donde dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 es: (a) una afección inflamatoria; o (b) un trastorno inmunoregulator.
38. El compuesto de la reivindicación 36, en donde dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes, restenosis, dermatitis, eczema, urticaria, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, alergia alimentaria, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, psoriasis, lupus eritematoso, osteoartritis, ictus y encefalomiелitis.
- 50 39. El compuesto de la reivindicación 36, administrado por las rutas oral, parenteral, rectal, transdérmica, sublingual, nasal o tópica.
- 55 40. El compuesto de la reivindicación 36, administrado combinado con un agente anti-inflamatorio, un agente analgésico, un agente anti-proliferativo, un inhibidor metabólico, un inhibidor de la migración de leucocitos o un inmuno-modulador.
- 60