(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 629 006**

(51) Int. CI.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2010 PCT/EP2010/066476**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.05.2011 WO11051452**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2010 E 10771146 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2493895**

(54) Título: **Derivados que contienen N-heteroarilo como inhibidores de la quinasa JAK3**

(30) Prioridad:

29.10.2009 EP 09382233
30.12.2009 US 291051 P
30.04.2010 US 329927 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.08.2017

(73) Titular/es:

VECTURA LIMITED (100.0%)
1 Prospect West
Chippenham, Wiltshire SN14 6FH , GB

(72) Inventor/es:

ALMANSA ROSALES, CARMEN;
SALAS SOLANA, JORGE;
SOLIVA SOLIVA, ROBERT;
RODRÍGUEZ ESCRICH, SERGIO y
SICRE GONZÁLEZ, MARÍA CRISTINA

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

DESCRIPCIÓN

Derivados que contienen *N*-heteroarilo como inhibidores de la quinasa JAK3.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas series de derivados que contienen *N*-heteroarilo, así como a los procedimientos para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

Las quinasas Janus (JAK) son tirosina quinasas de proteínas citoplásmicas que desempeñan papeles cruciales en las vías que modulan las funciones celulares en el sistema linfo-hematopoyético que son críticas para la proliferación celular y la supervivencia celular. Las JAK están implicadas en la iniciación de actividades de señalización desencadenadas por citoquinas por activación a través de la fosforilación con tirosina de las proteínas de los transductores de señal y los activadores de transcripción (STAT). La señalización de JAK/STAT ha sido implicada en la mediación de muchas respuestas inmunnes anómalas tales como rechazo del trasplante y enfermedades autoinmunes, así como en neoplasias malignas sólidas y hematológicas tales como leucemias y linfomas, y en trastornos mieloproliferativos, y por ello ha surgido como una diana interesante para la intervención de fármacos.

Hasta la fecha se han identificado cuatro miembros de la familia JAK: JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2. A diferencia de JAK1, JAK2 y Tyk2, cuya expresión es ubicua, la JAK3 se encuentra principalmente en las células hematopoyéticas. La JAK3 está asociada de manera no covalente con la subunidad γc de los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13 e IL-15. Estas citoquinas desempeñan un importante papel en la proliferación y diferenciación de linfocitos T. Las células T de ratones deficientes en JAK3 no responden a IL-2. Esta citoquina es fundamental en la regulación de los linfocitos T. A este respecto, se sabe que los anticuerpos dirigidos contra el receptor de IL-2 son capaces de prevenir el rechazo del trasplante. En pacientes con inmunodeficiencia combinada severa X (X-SCID) se han identificado niveles muy bajos de expresión de JAK3 así como defectos genéticos en la subunidad γc del receptor, lo que indica que la inmunosupresión es una consecuencia de una alteración en la vía de señalización de la JAK3.

Estudios en animales han sugerido que JAK3 no sólo desempeña un papel crítico en la maduración de linfocitos T y B, sino también que la JAK3 se requiere para mantener la función de los linfocitos. La modulación de la actividad inmunológica a través de este nuevo mecanismo puede resultar útil en el tratamiento de trastornos proliferativos de células T tales como el rechazo del trasplante y enfermedades autoinmunes.

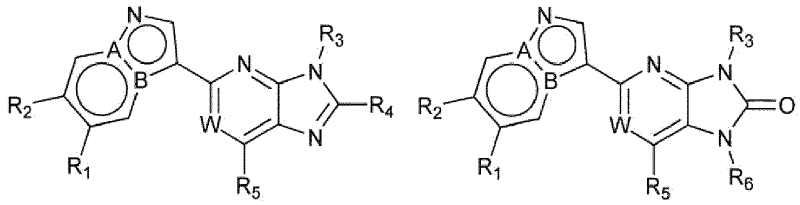
También se ha demostrado que la JAK3 desempeña un importante papel en mastocitos, porque se ha descubierto que la desgranulación inducida por antígeno y la liberación del mediador se reducen sustancialmente en mastocitos de ratones deficientes en JAK3. La deficiencia de JAK3 no afecta a la proliferación de los mastocitos ni a los niveles de expresión de receptores de IgE. Por otro lado, los mastocitos JAK3-/- y JAK3+/+ contienen los mismos mediadores intracelulares. Por lo tanto, JAK3 parece ser esencial en la liberación inducida por IgE de mediadores en mastocitos y su inhibición sería, de ese modo, un tratamiento eficaz para reacciones alérgicas.

En conclusión, los inhibidores de la quinasa JAK3 han sido reconocidos como una nueva clase de agentes inmunosupresores eficaces útiles para la prevención del rechazo del trasplante y en el tratamiento de enfermedades inmunes, autoinmunes, inflamatorias y proliferativas tales como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades intestinales inflamatorias, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I y complicaciones de la diabetes, reacciones alérgicas y leucemia (véanse, p. ej., O'Shea J. J. et al., Nat. Rev. Drug, Discov. 2004, 3(7): 555-64; Cetkovic-Cvrlje M. et al., Curr. Pharm. Des. 2004, 10(15): 1767-84; Cetkovic-Cvrlje M. et al., Arch., Immunol. Ther. Exp. (Warsz), 2004, 52(2): 69-82, US 2008/119496 A1 y WO 2008/43019 A1).

Por consiguiente, sería deseable proporcionar nuevos compuestos que sean capaces de inhibir vías de señalización JAK/STAT y, en particular, que sean capaces de inhibir la actividad de JAK3, y que sean buenos candidatos a fármacos. Los compuestos deben presentar buena actividad en ensayos farmacológicos *in vitro* e *in vivo*, buena absorción oral cuando se administran por vía oral, así como ser metabólicamente estables y presentar un perfil farmacocinético favorable. Además, los compuestos no deben ser tóxicos y presentar pocos efectos secundarios.

Descripción de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II



I II

en donde

A es nitrógeno y B es carbono;

W es CH o N;

R_1 y R_2 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$;

R_3 es alquilo C_{1-4}, R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10};

R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}CONR_7C$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}R_7NCO$-alquilo C_{0-4}, $R_{12}R_7NCONR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}CO_2NR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}SO_2NR_7$-alquilo C_{0-4}, $-OR_{12}$ o Cy_2-alquilo C_{0-4}; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_{12}$, $-NR_7R_{12}$ o Cy_2-alquilo C_{0-4}, en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4}, $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, $R_{16}CO$-O-alquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}; en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{11};

R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4};

R_9 es halógeno, -CN, $-CONR_7R_{12}$, $-COR_{13}$, $-CO_2R_{12}$, $-OR_{12}$, $-OCONR_7R_{12}$, $-SO_2R_{13}$, $-SO_2NR_7R_{12}$, $-NR_7R_{12}$, $-NR_7COR_{12}$, $-NR_7CONR_7R_{12}$, $-NR_7CO_2R_{13}$ o $-NR_7SO_2R_{13}$;

R_{10} es alquilo C_{1-4} o R_9-alquilo C_{0-4};

R_{11} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-CONR_7R_{14}$, $-COR_{14}$, $-CO_2R_{15}$, $-OR_{14}$, $-OCONR_7R_{14}$, $-SO_2R_{15}$, $-SO_2NR_7R_{14}$, $-NR_7R_{14}$, $-NR_7COR_{14}$, $-NR_7CONR_7R_{14}$, $-NR_7CO_2R_{15}$ o $-NR_7SO_2R_{15}$;

R_{12} es hidrógeno o R_{13};

R_{13} es alquilo C_{1-5}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, Cy_2-alquilo C_{0-4} o $R_{14}R_7N$-alquilo C_{1-4}; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

R_{14} es hidrógeno o R_{15};

R_{15} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4};

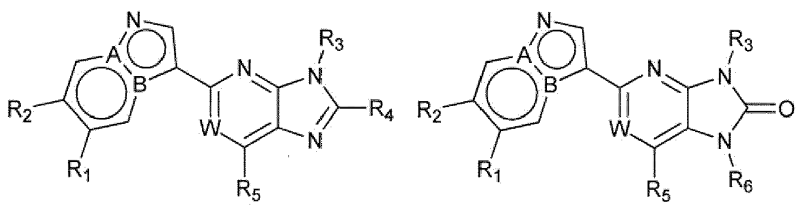
R_{16} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4};

Cy_1 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y

Cy_2 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2.

Los compuestos de fórmula I o II son inhibidores de quinasas JAK, en particular de la JAK3, y por lo tanto pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de cualquier enfermedad mediada por las JAK, y en particular por la JAK3.

Así, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II



I II

en donde

A es nitrógeno y B es carbono;

W es CH o N;

R_1 y R_2 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$;

R_3 es alquilo C_{1-4}, R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10};

R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}CONR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}R_7NCO$-alquilo C_{0-4}, $R_{12}R_7NCONR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}CO_2NR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}SO_2NR_7$-alquilo C_{0-4}, $-OR_{12}$ o Cy_2-alquilo C_{0-4}; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_{12}$, $-NR_7R_{12}$, o Cy_2-alquilo C_{0-4}, en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4}, $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, $R_{16}CO$-O-alquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{11};

R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4};

R_9 es halógeno, -CN, $-CONR_7R_{12}$, $-COR_{13}$, $-CO_2R_{12}$, $-OR_{12}$, $-OCONR_7R_{12}$, $-SO_2R_{13}$, $-SO_2NR_7R_{12}$, $-NR_7R_{12}$, $-NR_7COR_{12}$, $-NR_7CONR_7R_{12}$, $-NR_7CO_2R_{13}$ o $-NR_7SO_2R_{13}$;

R_{10} es alquilo C_{1-4} o R_9-alquilo C_{0-4};

R_{11} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-CONR_7R_{14}$, $-COR_{14}$, $-CO_2R_{15}$, $-OR_{14}$, $-OCONR_7R_{14}$, $-SO_2R_{15}$, $-SO_2NR_7R_{14}$, $-NR_7R_{14}$, $-NR_7COR_{14}$, $-NR_7CONR_7R_{14}$, $-NR_7CO_2R_{15}$ o $-NR_7SO_2R_{15}$;

R_{12} es hidrógeno o R_{13};

R_{13} es alquilo C_{1-5}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, Cy_2-alquilo C_{0-4} o $R_{14}R_7N$-alquilo C_{1-4}; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

R_{14} es hidrógeno o R_{15};

R_{15} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4};

R_{16} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4};

Cy_1 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y

Cy_2 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2;

para uso en terapia.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3. Más preferiblemente, la enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3, es al menos una enfermedad seleccionada entre el rechazo del trasplante, enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, o trastornos proliferativos. En una realización preferida adicional, la enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3, se selecciona entre rechazo del trasplante o enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias. En una realización preferida adicional, la enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3, es un trastorno proliferativo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de al menos una enfermedad seleccionada de entre rechazo del trasplante, enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas o trastornos proliferativos. En una realización preferida, la enfermedad se selecciona entre rechazo del trasplante o enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias. En una realización preferida adicional, la enfermedad es un trastorno proliferativo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre rechazo del trasplante, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, diabetes tipo I, complicaciones de la diabetes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, dermatitis atópica, reacciones alérgicas mediadas por mastocitos, enfermedades oculares inflamatorias o autoinmunes, leucemias, linfomas y complicaciones tromboembólicas y alérgicas asociadas con leucemias y linfomas.

Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3. Más preferiblemente, la enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3, es al menos una enfermedad seleccionada entre rechazo del trasplante, enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas o trastornos proliferativos. En una realización preferida adicional, la enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3, se selecciona entre rechazo del trasplante o enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias. En una realización preferida adicional, la enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3, es un trastorno proliferativo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento o prevención de al menos una enfermedad seleccionada entre rechazo del trasplante, enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas o trastornos proliferativos. En una realización preferida adicional, la enfermedad se selecciona entre rechazo del trasplante o enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias. En una realización preferida adicional, la enfermedad es un trastorno proliferativo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre rechazo del trasplante, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, diabetes tipo I, complicaciones de la diabetes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, dermatitis atópica, reacciones alérgicas mediadas por mastocitos, enfermedades oculares inflamatorias o autoinmunes, leucemias, linfomas y complicaciones tromboembólicas y alérgicas asociadas con leucemias y linfomas.

Otro aspecto de la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3. Más preferiblemente, la enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3, es al menos una enfermedad seleccionada entre rechazo del trasplante, enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas o trastornos proliferativos. En una realización preferida adicional, la enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3, se selecciona entre rechazo del trasplante o enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias. En una realización preferida adicional, la enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3, es un trastorno proliferativo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o prevención de al menos una enfermedad seleccionada entre rechazo del trasplante, enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, o trastornos proliferativos. En una realización preferida, la enfermedad se selecciona entre rechazo del trasplante o enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias. En una realización preferida adicional, la enfermedad es un trastorno proliferativo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre rechazo del trasplante, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, diabetes tipo I, complicaciones de la diabetes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, dermatitis atópica, reacciones alérgicas mediadas por mastocitos, enfermedades oculares inflamatorias o autoinmunes, leucemias, linfomas y complicaciones tromboembólicas y alérgicas asociadas con leucemias y linfomas.

Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3, en un sujeto que lo necesite, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable eficaz para tratar dicha enfermedad. Más preferiblemente, la enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3, es al menos una enfermedad seleccionada entre rechazo del trasplante, enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas o trastornos proliferativos. En otra realización preferida, la enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3, se selecciona entre rechazo del trasplante o enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias. En una realización preferida adicional, la enfermedad mediada por las JAK, en particular por la JAK3, es un trastorno proliferativo.

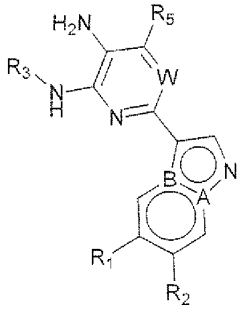
Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir al menos una enfermedad seleccionada entre rechazo del trasplante, enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas o trastornos proliferativos en un sujeto que lo necesite, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable eficaz para tratar dicha enfermedad. En una realización preferida, la enfermedad se selecciona entre rechazo del trasplante o enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias. En una realización preferida adicional, la enfermedad es un trastorno proliferativo.

Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada entre rechazo del trasplante, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, diabetes tipo I, complicaciones de diabetes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, dermatitis atópica, reacciones

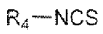
alérgicas mediadas por mastocitos, enfermedades oculares inflamatorias o autoinmunes, leucemias, linfomas y complicaciones tromboembólicas y alérgicas asociadas con leucemias y linfomas en un sujeto que lo necesite, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable eficaz para tratar dicha enfermedad.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I o II como se ha definido anteriormente, que comprende:

(a) para un compuesto de fórmula I, hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula III



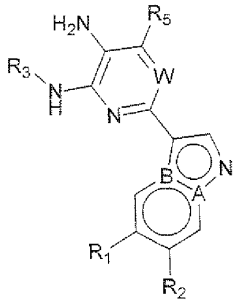
VI



III

en donde A, B, W, R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 tienen el significado previamente descrito en relación con un compuesto de fórmula I o II; o

(b) para un compuesto de fórmula I, hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula IV

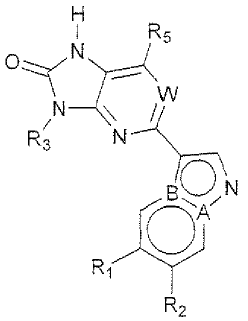


VI

IV

en donde A, B, W, R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 tienen el significado anteriormente descrito en relación con un compuesto de fórmula I o II; o

(c) cuando, en un compuesto de fórmula II, R_6 es hidrógeno (un compuesto de fórmula IIa), hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI, tal como se ha definido anteriormente, con un equivalente de síntesis para el sintón CO.



IIa

en donde A, B, W, R_1, R_2, R_3 y R_5 tienen el significado anteriormente descrito en relación con un compuesto de fórmula I o II; o

(d) cuando, en un compuesto de fórmula II, R_6 es distinto de hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIa con un compuesto de fórmula V (R_6-X) en presencia de una base, en donde X es un grupo saliente; o

(e) transformar, en una o en una pluralidad de etapas, un compuesto de fórmula I o II en otro compuesto de fórmula I o II.

En las definiciones anteriores, el término alquilo C_{1-5}, como un grupo o parte de un grupo, significa una cadena de alquilo lineal o ramificada que contiene de 1 a 5 átomos de carbono e incluye entre otros los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo e iso-pentilo. Igualmente, el término alquilo C_{1-4}, como un grupo o parte de un grupo, significa una cadena de alquilo lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono e incluye los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo.

Un grupo alcoxi C_{1-4}, como un grupo o parte de un grupo, significa un grupo de fórmula -O-alquilo C_{1-4}, en donde el resto alquilo C_{1-4} tiene el mismo significado que se ha descrito previamente. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi.

Un grupo alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-4} con uno o más grupos alcoxi C_{1-4} como se ha definido anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen, entre otros, los grupos metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo, ter-butoximetilo, dimetoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1,2-dietoxietilo, 1-butoxietilo, 2-sec-butoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-butoxipropilo, 1-metoxi-2-etoxipropilo, 3-ter-butoxipropilo y 4-metoxibutilo.

Halógeno o su abreviatura halo significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Un grupo haloalquilo C_{1-4} significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-4} con uno o más átomos de halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo o yodo), que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen, entre otros, los grupos trifluorometilo, fluorometilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-fluorobutilo, nonafluorobutilo, 1-cloro-2-fluoroetilo y 2-bromo-1-cloro-1-fluoropropilo.

Un grupo hidroxialquilo C_{1-4} significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-4} con uno o más grupos hidroxi. Los ejemplos incluyen, entre otros, los grupos hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo y 1-hidroxibutilo.

Un grupo cianoalquilo C_{1-4} significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-4} con uno o más grupos ciano. Los ejemplos incluyen, entre otros, los grupos cianometilo, dicianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 2,3-dicianopropilo y 4-cianobutilo.

Un grupo haloalcoxi C_{1-4} significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alcoxi C_{1-4} con uno o más átomos de halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo o yodo), que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen, entre otros, los grupos trifluorometoxi, fluorometoxi, 1-cloroetoxi, 2-cloroetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 3-fluoropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,2,3,3-tetrafluoropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, nonafluorobutoxi, 1-cloro-2-fluoroetoxi y 2-bromo-1-cloro-1-fluoropropoxi.

El término alquilo C_0 indica que el grupo alquilo está ausente.

Por lo tanto, el término R_9-alquilo C_{0-4} incluye R_9 y R_9-alquilo C_{1-4}. El término R_9-alquilo C_{1-4} se refiere a un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-4} con un grupo R_9.

Los términos $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}CONR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}R_7NCO$-alquilo C_{0-4}, $R_{12}R_7NCONR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}CO_2NR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}SO_2NR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} y $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4} incluyen $-NR_7R_{12}$ y $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $-NR_7COR_{13}$ y $R_{13}CONR_7$-alquilo C_{1-4}, $-CONR_7R_{13}$ y $R_{13}R_7NCO$-alquilo C_{1-4}, $-NR_7CONR_7R_{12}$ y $R_{12}R_7NCONR_7$-alquilo C_{1-4}, $-NR_7CO_2R_{13}$ y $R_{13}CO_2NR_7$-alquilo C_{1-4}, $-NR_7SO_2R_{13}$ y $R_{13}SO_2NR_7$-alquilo C_{1-4}, $-COR_{16}$ y $R_{16}CO$-alquilo C_{1-4}, y $-CO_2R_{16}$ y $R_{16}CO_2$-alquilo C_{1-4}, respectivamente.

Un grupo $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{14}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{13}CONR_7$-alquilo C_{1-4}, $R_{13}R_7NCO$-alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7NCONR_7$-alquilo C_{1-4}, $R_{13}CO_2NR_7$-alquilo C_{1-4}, $R_{13}SO_2NR_7$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO_2$-alquilo C_{1-4} o $R_{16}CO$-O-alquilo C_{1-4} significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-4} con uno $-NR_7R_{12}$, $-NR_7R_{14}$, $-NR_7COR_{13}$, $-CONR_7R_{13}$, $-NR_7CONR_7R_{12}$, $-NR_7CO_2R_{13}$ $-NR_7SO_2R_{13}$, $-COR_{16}$, $-CO_2R_{16}$ u $-OCOR_{16}$, respectivamente.

Un grupo Cy_1 se refiere a un anillo carbocíclico o heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático. Cuando es heterocíclico, contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O. Los anillos bicíclicos están formados por dos anillos condensados a través de dos átomos C o N adyacentes, o a través de dos átomos C o N no adyacentes que forman un anillo puente, o bien están formados por dos anillos unidos a través de un único átomo de C común que forma un anillo espiro. Cy_1 está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible. Cuando Cy_1 es saturado o parcialmente insaturado, uno o más átomos de C o S de dicho anillo están opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO_2. Cy_1 está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente en la definición de un compuesto de fórmula I o II, pudiendo ser dichos sustituyentes iguales o diferentes y pudiendo colocarse en cualquier posición disponible del sistema de anillos.

Un grupo Cy_2 se refiere a un anillo carbocíclico o heterocíclico, monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático. Cuando es heterocíclico, contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O. Los anillos bicíclicos están formados por dos anillos condensados a través de dos átomos C o N adyacentes, o a través de dos átomos C o N no adyacentes que forman un anillo puente, o bien están formados por dos anillos unidos a través de un único átomo de C común que forma un anillo espiro. Cy_2 está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo C o N disponible. Cuando Cy_2 está saturado o parcialmente insaturado, uno o más átomos de C o S de dicho anillo están opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO_2. Cy_2 está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente en la definición de un compuesto de fórmula I o II, pudiendo dichos sustituyentes ser iguales o diferentes y pudiendo colocarse en cualquier posición disponible del sistema de anillos.

Ejemplos de Cy_1 o Cy_2 incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, azetidinilo, aziridinilo, oxiranilo, oxetanilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolidinilo, tiazolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, homopiperidinilo, oxazinilo, oxazolinilo, pirrolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, imidazolinilo, isoxazolinilo, isotiazolinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 4-oxo-piperidinilo, 2-oxo-piperazinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, 2-oxo-1,2-dihidropirazinilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidinilo, 3-oxo-2,3-dihidropiridazilo, fenilo, naftilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, indazolilo, imidazopiridinilo, pirrolopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopirimidinilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, pirazolopirazinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzo[1,3]dioxolilo, ftalimidilo, 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuranilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidroisobenzofuranilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indolilo, 1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo, cromanilo, perhidroquinolinilo, 1-oxo-perhidroisoquinolinilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolinilo, 4-oxo-3,4-dihidroquinazolinilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, 5-aza-biciclo[2.1.1]hexanilo, 2*H*-espiro[benzofuran-3,4'-piperidinilo], 3*H*-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidinilo], 1-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decanilo y 1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decanilo.

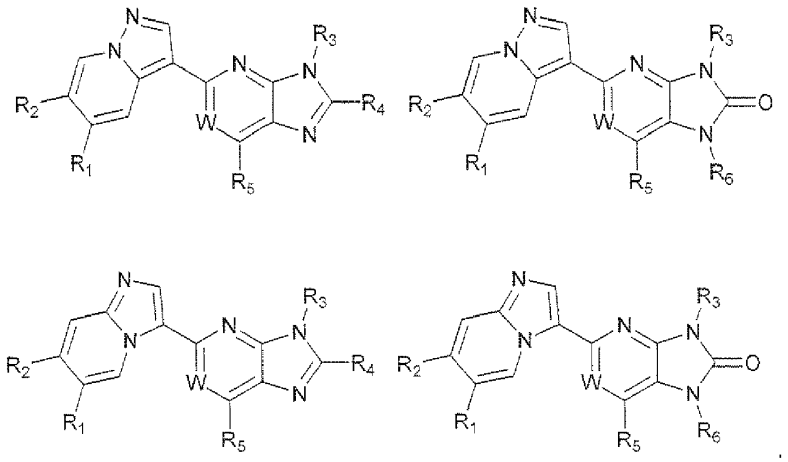
Cuando en las definiciones utilizadas a lo largo de la presente memoria descriptiva para grupos cíclicos los ejemplos dados se refieren a un radical de un anillo en términos generales, por ejemplo piperidinilo, tetrahidropiranilo o indolilo, se incluyen todas las posiciones de unión disponibles, a menos que se indique una limitación en la definición correspondiente para dicho grupo cíclico, por ejemplo que el anillo está unido a través de un átomo de C en Cy_1, en cuyo caso se aplica dicha limitación. Así, por ejemplo, en las definiciones de Cy_2, que no incluyen ninguna limitación con respecto a la posición de unión, el término piperidinilo incluye 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo; tetrahidropiranilo incluye 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo y 4-tetrahidropiranilo; e indolilo incluye 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo y 7-indolilo,

En las definiciones anteriores de Cy_1 y Cy_2, cuando los ejemplos enumerados se refieren a un biciclo en términos generales, se incluyen todas las disposiciones posibles de los átomos. Así, por ejemplo, el término pirazolopiridinilo incluye grupos tales como 1*H*-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 1*H*-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1*H*-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 1*H*-pirazolo[4,3-c]piridinilo y 1*H*-pirazolo[4,3-b]piridinilo, el término imidazopirazinilo incluye grupos tales como 1*H*-imidazo[4,5-b]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo e imidazo[1,5-a]pirazinilo y el término pirazolopirimidinilo incluye grupos tales como 1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1*H*-pirazolo[4,3-d]pirimidinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo y pirazolo[1,5-c]pirimidinilo.

El término Cy_2-alquilo C_{0-4} incluye Cy_2 y Cy_2-alquilo C_{1-4}.

Un grupo Cy_2-alquilo C_{1-4} significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-4} con un grupo Cy_2. Ejemplos incluyen, entre otros, los grupos (piperidinil-4-il)metilo, 2-(piperidinil-4-il)etilo, 3-(piperidinil-4-il)propilo, 4-(piperidinil-4-il)butilo, (tetrahidropiran-4-il)metilo, 2-(tetrahidropiran-4-il)etilo, 3-(tetrahidropiran-4-il)propilo, 4-(tetrahidropiran-4-il)butilo, bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, (indolinil-1-il)metilo, 2-(indolinil-1-il)etilo, 3-(indolinil-1-il)propilo y 4-(indolinil-1-il)butilo.

En la definición de un compuesto de fórmula I o II, A es carbono y B es nitrógeno, o A es nitrógeno y B es carbono. Así, los compuestos de fórmula I o II incluyen los siguientes tipos de compuestos:



La expresión "opcionalmente sustituido con uno o más" significa que un grupo puede estar sustituido con uno o más, preferiblemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, más preferiblemente con 1, 2 o 3 sustituyentes, y todavía más preferiblemente con 1 o 2 sustituyentes, con la condición de que dicho grupo tenga suficientes posiciones susceptibles de ser sustituidas. Los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y se colocan en cualquier posición disponible.

En ciertas realizaciones de Cy_1 mencionadas más adelante, un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido significa un átomo de nitrógeno que tiene un sustituyente del hidrógeno.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, por el término "tratamiento" se entiende eliminar, reducir o mejorar la causa o los efectos de una enfermedad. Para los fines de esta invención, el tratamiento incluye, pero no se limita a, el alivio, la mejora o la eliminación de uno o más síntomas de la enfermedad; disminución de la extensión de la enfermedad; estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad; retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad; mejoría o paliación del estado patológico; y remisión de la enfermedad (parcial o total).

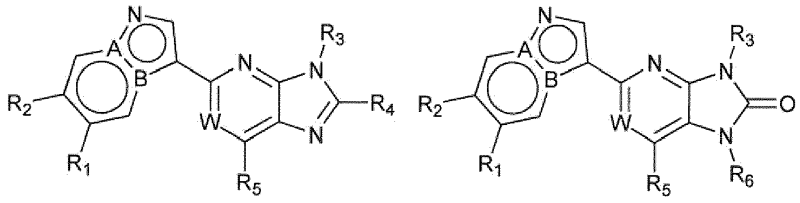
Tal como se utiliza en el presente documento, "prevención" se refiere a evitar la aparición de una enfermedad en un sujeto que está predispuesto o que tiene factores de riesgo pero que todavía no presenta síntomas de la enfermedad. La prevención incluye también evitar la reaparición de una enfermedad en un sujeto que ha sufrido anteriormente dicha enfermedad.

Cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tenga una masa o número de masa atómica seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl y ^{125}I, respectivamente. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o de formación de imágenes [tal como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT)] que incluyen ensayos de distribución de fármacos o de tejido sustrato, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C puede ser particularmente preferido para estudios PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas más adelante sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible. Además de la forma no marcada, todas las formas marcadas isotópicamente de los compuestos de fórmula I y II están incluidas dentro del alcance de la invención.

Cualquier fórmula dada en el presente documento pretende también representar las formas tautómeras correspondientes. "Tautómero" se refiere a formas alternativas de una molécula que difieren en la posición de un protón. Los ejemplos incluyen, entre otros, tautómeros enol-ceto e imina-enamina, y las formas tautómeras de grupos heteroarilo que contienen una disposición de átomos -N=CH-NH- del anillo, tal como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

La invención se refiere así a los compuestos de fórmula I o II como se ha definido anteriormente.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II



I II

en donde

A es nitrógeno y B es carbono;

W es CH o N;

R_1 y R_2 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o-SR_8;

R_3 es alquilo C_{1-4}, R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10};

R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}CONR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}R_7NCO$-alquilo C_{0-4}, $R_{12}R_7NCONR_7$-alquilo C_{0-4}, $-R_{13}CO_2NR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}SO_2NR_7$-alquilo C_{0-4}, $-OR_{12}$ o Cy_2-alquilo C_{0-4}; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_{12}$, $-NR_7R_{12}$ o Cy_2-alquilo C_{0-4}, en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{11};

R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}.

R_9 es halógeno, -CN, $-CONR_7R_{12}$, $-COR_{13}$, $-CO_2R_{12}$, $-OR_{12}$, $-OCONR_7R_{12}$, $-SO_2R_{13}$, $-SO_2NR_7R_{12}$, $-NR_7R_{12}$, $-NR_7COR_{12}$, $-NR_7CONR_7R_{12}$, $-NR_7CO_2R_{13}$ o $-NR_7SO_2R_{13}$;

R_{10} es alquilo C_{1-4} o R_9-alquilo C_{0-4};

R_{11} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-CONR_7R_{14}$, $-COR_{14}$, $-CO_2R_{15}$, $-OR_{14}$, $-OCONR_7R_{14}$, $-SO_2R_{15}$, $-SO_2NR_7R_{14}$, $-NR_7R_{14}$, $-NR_7COR_{14}$, $-NR_7CONR_7R_{14}$, $-NR_7CO_2R_{15}$ o $-NR_7SO_2R_{15}$;

R_{12} es hidrógeno o R_{13};

R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

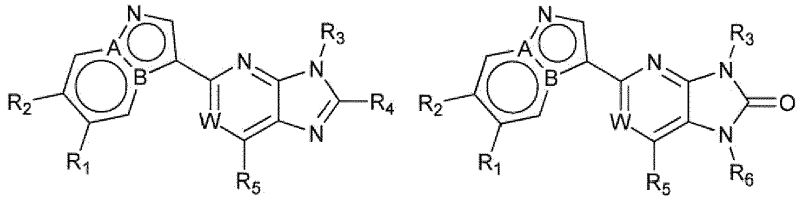
R_{14} es hidrógeno o R_{15};

R_{15} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4};

Cy_1 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y

Cy_2 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II



I II

en donde

A es nitrógeno y B es carbono;

W es CH o N;

R_1 y R_2 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8;

R_3 es alquilo C_{1-4}, R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10};

R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}CONR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}R_7NCO$-alquilo C_{0-4}, $R_{12}R_7NCONR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}CO_2NR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}SO_2NR_7$-alquilo C_{0-4}, -OR_{12} o Cy_2-alquilo C_{0-4}; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, -OR_{12}, -NR_7R_{12}, o Cy_2-alquilo C_{0-4}, en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4}, $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{11};

R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4};

R_9 es halógeno, -CN, -$CONR_7R_{12}$, -COR_{13}, -CO_2R_{12}, -OR_{12}, -$OCONR_7R_{12}$, -SO_2R_{13}, -$SO_2NR_7R_{12}$, -NR_7R_{12}, -NR_7COR_{12}, -$NR_7CONR_7R_{12}$, -$NR_7CO_2R_{13}$ o -$NR_7SO_2R_{13}$;

R_{10} es alquilo C_{1-4} o R_9-alquilo C_{0-4};

R_{11} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, -$CONR_7R_{14}$, -COR_{14}, -CO_2R_{15}, -OR_{14}, -$OCONR_7R_{14}$, -SO_2R_{15}, -$SO_2NR_7R_{14}$, -NR_7R_{14}, -NR_7COR_{14}, $NR_7CONR_7R_{14}$, -$NR_7CO_2R_{15}$ o -$NR_7SO_2R_{15}$;

R_{12} es hidrógeno o R_{13};

R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

R_{14} es hidrógeno o R_{15};

R_{15} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4};

R_{16} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4};

Cy_1 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y

Cy_2 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde W es CH.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde W es N.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_1 y R_2 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, preferiblemente hidrógeno o -CN.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_2 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_2 es -CN.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, más preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_1 es hidrógeno o -CN.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_1 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_1 es hidrógeno; y R_2 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_1 es -CN; y R_2 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es Cy_1, que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es Cy_1 y Cy_1 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10} siempre y cuando si el anillo contiene un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido, entonces dicho átomo de nitrógeno está sustituido con un R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es Cy_1; y Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es Cy_1; y Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es Cy_1; y Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico saturado de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es Cy_1; y Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico saturado de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, al menos uno de los cuales es N; en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es Cy_1; y Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros, que es heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, al menos uno de los cuales es N; en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo, preferiblemente piperidin-3-ilo o pirrolidin-3-ilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo, preferiblemente piperidin-3-ilo o pirrolidin-3-ilo, que están sustituidos con un R_{10} en el átomo de N del anillo piperidinilo o pirrolidinilo y que están opcionalmente sustituidos además con uno o más grupos R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo, preferiblemente piperidin-3-ilo o pirrolidin-3-ilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo, preferiblemente piperidin-3-ilo o pirrolidin-3-ilo, que están sustituidos con un R_{10} en el átomo de N del piperidinilo o pirrolidinilo y que están opcionalmente sustituidos además con uno o más grupos R_{10}.

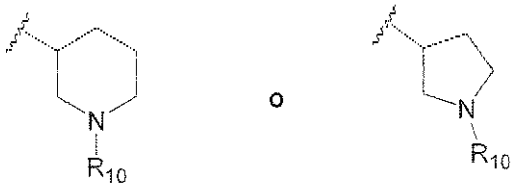
En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es piperidinilo, preferiblemente piperidin-3-ilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es piperidinilo, preferiblemente piperidin-3-ilo, sustituido con un R_{10} en el átomo de N del anillo piperidinilo y opcionalmente sustituido además con uno o más grupos R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es piperidinilo, preferiblemente piperidin-3-ilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es piperidinilo, preferiblemente piperidin-3-ilo, sustituido con un R_{10} en el átomo de N del anillo piperidinilo y opcionalmente sustituido además con uno o más grupos R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es un ciclo de fórmula



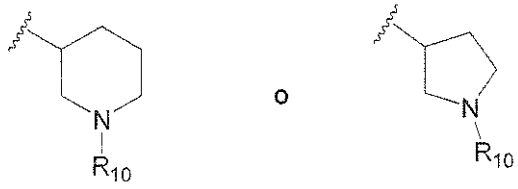
Cy_{1a} Cy_{1b}

en donde Cy_{1a} y Cy_{1b} están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10} adicionales.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es un ciclo de fórmula

Cy_{1a} Cy_{1b}

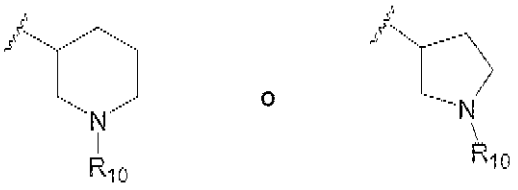
En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es un ciclo de fórmula



Cy_{1a} Cy_{1b}

en donde Cy_{1a} y Cy_{1b} están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10} adicionales.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es un ciclo de fórmula

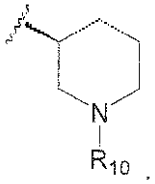


Cy_{1a} Cy_{1b}

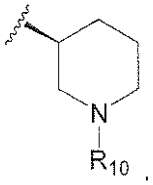
En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es un ciclo de fórmula



En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es un ciclo de fórmula



En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, y Cy_{1a} tiene la estereoquímica S.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, y Cy_{1a} tiene la estereoquímica S.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1b}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es Cy_2-alquilo C_{1-4}; y Cy_2 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $-NR_7R_{12}$ o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_5 es hidrógeno o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_5 es hidrógeno o Cy_2; y Cy_2 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_6 es alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4}, $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, $R_{16}CO$-O-alquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{11}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4}, $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{11}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_6 es alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4}, $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{11}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_6 es alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4}, $R_{16}CO_2$ -alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO$-O-alquilo C_{1-4}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_6 es alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o II en donde R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_6 es alquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_6 es alquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_6 es metilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_6 es etilo,

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_9 es $-CONR_7R_{12}$, $-COR_{13}$, $-CO_2R_{12}$, $-OR_{12}$, $-OCONR_7R_{12}$, $-SO_2R_{13}$, $-SO_2NR_7R_{12}$, $-NR_7R_{12}$, $-NR_7COR_{12}$. $-NR_7CONR_7R_{12}$, $-NR_7CO_2R_{13}$ o $-NR_7SO_2R_{13}$, preferiblemente R_9 es $-COR_{13}$.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_{10} es R_9-alquilo C_{0-4}, preferiblemente R_9.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_{10} es R_9; y R_9 en R_{10} es $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$. En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_{10} es R_9; y R_9 en R_{10} es $-COR_{13}$.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_{13} es alquilo C_{1-5}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, más preferiblemente metilo, isopropilo o cianometilo, y todavía más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4} alquilo, más preferiblemente metilo, isopropilo o cianometilo, y todavía más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_{13} es metilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_{13} es isopropilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_{13} es cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_{13} es Cy_2-alquilo C_{0-4} en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_9 es $-CONR_7R_{12}$, $-COR_{13}$, $-CO_2R_{13}$, $-OR_{12}$, $-OCONR_7R_{12}$, $-SO_2R_{13}$, $-SO_2NR_7R_{12}$, $-NR_7R_{12}$, $-NR_7COR_{12}$, $-NR_7CONR_7R_{12}$, $-NR_7CO_2R_{13}$ o $-NR_7SO_2R_{13}$, preferiblemente $-CO_2R_{13}$; y

R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_{10} es R_9; R_9 en R_{10} es $-COR_{13}$; y R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, y más preferiblemente metilo o cianometilo.

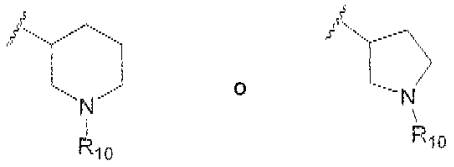
En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}; y

R_9 es $-CONR_7R_{12}$, $-COR_{13}$, $-CO_2R_{12}$, $-OR_{12}$, $-OCONR_7R_{12}$, $-SO_2R_{13}$, $-SO_2NR_7R_{12}$, $-NR_7R_{12}$, $-NR_7COR_{12}$, $-NR_7CONR_7R_{12}$, $-NR_7CO_2R_{13}$ o $-NR_7SO_2R_{13}$.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es R_9-alquilo C_{1-4};
R_9 es $-CONR_7R_{12}$, COR_{13}, $-CO_2R_{13}$, $-OR_{12}$, $-OCONR_7R_{12}$, $-SO_2R_{13}$, $-SO_2NR_7R_{12}$, $-NR_7R_{12}$, $-NR_7COR_{12}$, $-NR_7CONR_7R_{12}$, $-NR_7CO_2R_{13}$ o $-NR_7SO_2R_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es Cy_1, preferiblemente piperidinilo o pirrolidinilo, más preferiblemente piperidinil-3-ilo o pirrolidinil-3-ilo; en donde Cy_1 en R_3 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}; y
R_{10} es R_9-alquilo C_{0-4}, preferiblemente R_9, más preferiblemente $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$.

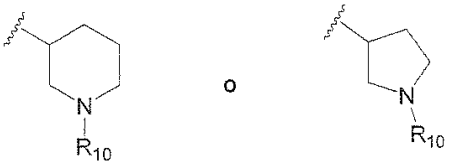
En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es un ciclo de fórmula



Cy_{1a} Cy_{1b} ; y

R_{10} es R_9-alquilo C_{0-4}, preferiblemente R_9, más preferiblemente $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es un ciclo de fórmula



Cy_{1a} Cy_{1b} ; y

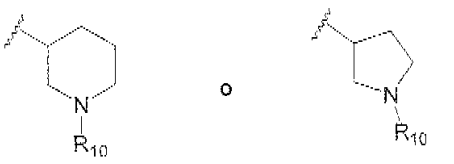
R_{10} es R_9-alquilo C_{0-4}, preferiblemente R_9, más preferiblemente $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es un ciclo de fórmula

Cy_{1a} Cy_{1b} ;

R_{10} es R_9-alquilo C_{0-4}, preferiblemente R_9;
R_9 es $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es un ciclo de fórmula



Cy_{1a} Cy_{1b} ;

R_{10} es R_9-alquilo C_{0-4}, preferiblemente R_9;
R_9 es $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}; y
R_{10} es R_9-alquilo C_{0-4}, preferiblemente R_9, más preferiblemente $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$ todavía más preferiblemente $-COR_{13}$.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}; y
R_{10} es R_9-alquilo C_{0-4}, preferiblemente R_9, más preferiblemente $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$, todavía más preferiblemente $-COR_{13}$

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a};
R_{10} es R_9-alquilo C_{0-4}, preferiblemente R_9, más preferiblemente $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$, todavía más preferiblemente $-COR_{13}$.
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a};
R_{10} es R_9-alquilo C_{0-4}, preferiblemente R_9, más preferiblemente $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$, todavía más preferiblemente $-COR_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a} con estereoquímica S;
R_{10} es R_9-alquilo C_{0-4}, preferiblemente R_9, más preferiblemente $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$, todavía más preferiblemente $-COR_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a} con estereoquímica (S);
R_{10} es R_9-alquilo C_{0-4}, preferiblemente R_9, más preferiblemente $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$, todavía más preferiblemente $-COR_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1b}; y
R_{10} es R_9-alquilo C_{0-4}, preferiblemente R_9, más preferiblemente $-SO_2R_{13}$.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1b}; y
R_{10} es R_9-alquilo C_{0-4}, preferiblemente R_9, más preferiblemente $-SO_2R_{13}$.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde Cy_1 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde Cy_1 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde Cy_1 es un anillo monocíclico saturado de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde Cy_1 es un anillo monocíclico saturado de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos

independientemente seleccionados de N, S y O, al menos uno de los cuales es N; en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde Cy_1 es un anillo monocíclico saturado de 5 a 6 miembros, que es heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, al menos uno de los cuales es N; en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde Cy_1 es piperidinilo o pirrolidinilo, preferiblemente piperidinil-3-ilo o pirrolidinil-3-ilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde Cy_2 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde Cy_2 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde Cy_2 es un anillo monocíclico saturado de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde Cy_2 es un anillo monocíclico saturado de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, al menos uno de los cuales es N; en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde Cy_2 es piperidinilo o pirrolidinilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

A es nitrógeno y B es carbono; y

R_1 y R_2 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, y más preferiblemente hidrógeno o -CN; y

R_2 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono; R_1 y R_2 son hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

R_1 y R_2 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, y más preferiblemente hidrógeno o -CN; y

R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, y más preferiblemente hidrógeno o -CN;

R_2 es hidrógeno; y

R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_1 y R_2 son hidrógeno; y R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, y más preferiblemente hidrógeno o -CN;

R_2 es hidrógeno; y

R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, y más preferiblemente hidrógeno o -CN;

R_2 es hidrógeno; y

R_3 es Cy_1, que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_1 y R_2 son hidrógeno; y R_3 es Cy_1, que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, y más preferiblemente hidrógeno o -CN;

R_2 es hidrógeno;

R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, y más preferiblemente hidrógeno o -CN;

R_2 es hidrógeno;

R_3 es Cy_1, en donde Cy_1, en R_3 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y más preferiblemente Cy_1 en R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo, incluso más preferiblemente piperidin-3-ilo o pirrolidin-3-ilo; en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, y más preferiblemente hidrógeno o -CN;

R_2 es hidrógeno; y

R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono; R_1 y R_2 son hidrógeno; y R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, y más preferiblemente hidrógeno o -CN;

R_2 es hidrógeno; y

R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono; R_1 y R_2 son hidrógeno; y R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OR8, -SR8, y más preferiblemente hidrógeno o -CN;

R_2 es hidrógeno; y

R_3 es Cy_1, que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono; R_1 y R_2 son hidrógeno; y R_3 es Cy_1, que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, y más preferiblemente hidrógeno o -CN;

R_2 es hidrógeno; y

R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, y más preferiblemente hidrógeno o -CN;

R_2 es hidrógeno; y

R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y más preferiblemente Cy_1 en R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo, incluso más preferiblemente piperidin-3-ilo o pirrolidin-3-ilo; en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, y más preferiblemente hidrógeno o -CN;

R_2 es hidrógeno; y

R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, y más preferiblemente hidrógeno o -CN;

R_2 es hidrógeno; y

R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono; R_1 y R_2 son hidrógeno; y R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;

R_5 es hidrógeno; y

R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_1 y R_2 son hidrógeno; R_5 es hidrógeno; y R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_5 es hidrógeno; y
R_6 es alquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde R_1 y R_2 son hidrógeno; R_5 es hidrógeno; y R_6 es alquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 y R_2 son hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1, que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 y R_2 son hidrógeno;
R_3 es Cy_1, que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y más preferiblemente Cy_1 en R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo, incluso más preferiblemente piperidin-3-ilo o pirrolidin-3-ilo; en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;

R_5 es hidrógeno; y

R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 y R_2 son hidrógeno;

R_5 es hidrógeno; y

R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;

R_5 es hidrógeno; y

R_6 es alquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 y R_2 son hidrógeno;

R_5 es hidrógeno; y

R_6 es alquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

W es CH;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

W es CH;

R_1 y R_2 son hidrógeno;

R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

W es CH;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

W es CH;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es Cy_1, que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

W es CH;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

W es CH;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y más preferiblemente Cy_1 en R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo, incluso más preferiblemente piperidin-3-Ilo o pirrolidin-3-ilo; en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

W es CH;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:

W es CH;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

W es N;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

W es N;

R_1 y R_2 son hidrógeno;

R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

W es N;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

W es N;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es Cy_1, que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

W es N;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:

W es N;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de

C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y más preferiblemente Cy_1 en R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo, incluso más preferiblemente piperidin-3-ilo o pirrolidin-3-ilo; en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 y R_2 son hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1, que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y más preferiblemente Cy_1 en R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo, incluso más preferiblemente piperidin-3-ilo o pirrolidin-3-ilo; en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S; y

R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, R_{12} R_7-alquilo C_{0-4} o C_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, -NR_7R_{12} o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};
R_5 es hidrógeno; y
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o $R_{12}R_7$N-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 y R_2 son hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7$N-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, -NR_7R_{12} o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};
R_5 es hidrógeno; y
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o $R_{12}R_7$N-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7$N-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, -NR_7R_{12} o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};
R_5 es hidrógeno; y
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o $R_{12}R_7$N-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1 que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7$N-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, -NR_7R_{12} o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};
R_5 es hidrógeno; y
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o $R_{12}R_7$N-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7$N-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, -NR_7R_{12} o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};
R_5 es hidrógeno; y
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o $R_{12}R_7$N-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, -OR_8 o -SR_8, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y más preferiblemente Cy_1 en R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo, incluso más preferiblemente piperidin-3-ilo o pirrolidin-3-ilo; en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7$N-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, -NR_7R_{12} o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};
R_5 es hidrógeno; y
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o $R_{12}R_7$N-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $-NR_7R_{12}$ o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};
R_5 es hidrógeno; y
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 y R_2 son hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $-NR_7R_{12}$ o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};
R_5 es hidrógeno; y
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1, que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $-NR_7R_{12}$ o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};
R_5 es hidrógeno; y
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $-NR_7R_{12}$ o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};
R_5 es hidrógeno; y
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I o II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y más preferiblemente Cy_1 en R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo, incluso más preferiblemente piperidin-3-ilo o pirrolidin-3-ilo; en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $-NR_7R_{12}$ o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};
R_5 es hidrógeno; y
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} y más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10};

R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $-NR_7R_{12}$ o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 y R_2 son hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $-NR_7R_{12}$ o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1, que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $-NR_7R_{12}$ o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $-NR_7R_{12}$ o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y más preferiblemente Cy_1 en R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo; en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10};
R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4} o Cy_2-alquilo C_{0-4}, preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, $-NR_7R_{12}$ o Cy_2; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11}; y
R_5 es hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10};
R_5 es hidrógeno; y
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o NR_7R_{12}-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4}, más preferiblemente alquilo C_{1-4} e incluso más preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 y R_2 son hidrógeno;
R_3 es R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10};
R_5 es hidrógeno; y
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o NR_7R_{12}-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4}, más preferiblemente alquilo C_{1-4} e incluso más preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:

A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es Cy_1, que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10};

R_5 es hidrógeno; y

R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o NR_7R_{12}-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4}, más preferiblemente alquilo C_{1-4} e incluso más preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:

A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN, más preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10};

R_5 es hidrógeno; y

R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o NR_7R_{12}-alquilo C_{1-4} preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4}, más preferiblemente alquilo C_{1-4} e incluso más preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:

A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$, preferiblemente hidrógeno o -CN; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es Cy_1, en donde Cy_1 en R_3 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros, que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y más preferiblemente Cy_1 en R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo, incluso más preferiblemente piperidin-3-ilo o pirrolidin-3-ilo; en donde dicho Cy_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{10};

R_5 es hidrógeno; y

R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o NR_7R_{12}-alquilo C_{1-4}, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-4}, más preferiblemente alquilo C_{1-4}, e incluso más preferiblemente metilo o etilo,

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:

A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno o -CN, preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;

R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a} o Cy_{1b};

R_5 es hidrógeno; y

R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4},-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$,-alquilo C_{0-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, más preferiblemente alquilo C_{1-4}, e incluso más preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:

A es nitrógeno y B es carbono;

R_1 es hidrógeno o -CN, preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno,

R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S;

R_5 es hidrógeno; y

R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, más preferiblemente alquilo C_{1-4}, e incluso más preferiblemente metilo o etilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:

R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a} o Cy_{1b};

R_5 es hidrógeno;

R_{10} es $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$ y

R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:

R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S;

R_5 es hidrógeno;

R_{10} es $-COR_{13}$; y

R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
W es CH;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S;
R_5 es hidrógeno;
R_{10} es $-COR_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, y más preferiblemente metilo o cianometilo,

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
W es N;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S;
R_5 es hidrógeno;
R_{10} es $-COR_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4} y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno o -CN, preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S;
R_5 es hidrógeno; y
R_{10} es $-COR_{13}$.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno o -CN, preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S;
R_5 es hidrógeno;
R_{10} es $-COR_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a} o Cy_{1b};
R_5 es hidrógeno;
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, más preferiblemente alquilo C_{1-4}, e incluso más preferiblemente metilo o etilo;
R_{10} es $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4} y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S;
R_5 es hidrógeno;
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, más preferiblemente alquilo C_{1-4}, e incluso más preferiblemente metilo o etilo;
R_{10} es $-COR_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4} y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno o -CN, preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a} o Cy_{1b};
R_5 es hidrógeno;
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, más preferiblemente alquilo C_{1-4}, e incluso más preferiblemente metilo o etilo; y
R_{10} es $-COR_{13}$ o $-SO_2R_{13}$.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno o -CN, preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S;
R_5 es hidrógeno;
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, más preferiblemente alquilo C_{1-4}, e incluso más preferiblemente metilo o etilo;
R_{10} es $-COR_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
W es CH;
R_1 es hidrógeno o -CN, preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S;
R_5 es hidrógeno;
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, más preferiblemente alquilo C_{1-4}, e incluso más preferiblemente metilo o etilo;
R_{10} es $-COR_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4} y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
W es N;
R_1 es hidrógeno o -CN, preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con estereoquímica S;
R_5 es hidrógeno;
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4} o $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, más preferiblemente alquilo C_{1-4}, e incluso más preferiblemente metilo o etilo;
R_{10} es $-COR_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, y más preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno o -CN, preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con la estereoquímica S;
R_5 es hidrógeno;
R_6 es alquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o etilo;
R_{10} es $-COR_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
W es CH;
R_1 es hidrógeno o-CN, preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con la estereoquímica S;
R_5 es hidrógeno;
R_6 es alquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o etilo;
R_{10} es $-COR_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
W es N;
R_1 es hidrógeno o -CN, preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a}, preferiblemente con la estereoquímica S;
R_5 es hidrógeno;
R_6 es alquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o etilo;

R_{10} es $-COR_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o cianometilo.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1a} con la estereoquímica S;
R_5 es hidrógeno;
R_6 es alquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o etilo;
R_{10} es $-COR_{13}$; y
R_{13} es alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o cianometilo,

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula II en donde:
A es nitrógeno y B es carbono;
R_1 es hidrógeno o -CN, preferiblemente hidrógeno; y R_2 es hidrógeno;
R_3 es un ciclo de fórmula Cy_{1b};
R_5 es hidrógeno;
R_6 es alquilo C_{1-4}, preferiblemente metilo o etilo; y
R_{10} es $-SO_2R_{13}$.

Además, la presente invención abarca todas las combinaciones posibles de las realizaciones particulares y preferidas descritas anteriormente.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II seleccionado de la lista de compuestos descritos en los ejemplos 1 a 36.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II que proporciona más de un 50 % de inhibición de la actividad de las JAK3 a 10 µM, más preferiblemente a 1 µM y todavía más preferiblemente a 0,1 µM, en un ensayo JAK3 tal como el descrito en el ejemplo 38.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I o II que proporciona más del 50 % de inhibición de la actividad de las JAK2 a 10 µM, más preferiblemente a 1 µM y todavía más preferiblemente a 0,1 µM, en un ensayo de las JAK2 tal como el descrito en el ejemplo 39.

Los compuestos de la presente invención contienen uno o más nitrógenos básicos y pueden, por tanto, formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de estas sales incluyen: sales con ácidos inorgánicos tales como ácido hidroclórico, ácido hidrobrómico, ácido hidroyódico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; y sales con ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido glicólico, ácido succínico y ácido propiónico, entre otros. Algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más protones ácidos y, por tanto, también pueden formar sales con bases. Ejemplos de estas sales incluyen: sales con cationes inorgánicos tales como sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio, zinc, etc; y sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables tales como amoniaco, alquilaminas, hidroxilalquilaminas, lisina, arginina, *N*-metilglucamina, procaína y similares.

No hay limitación en el tipo de sal que puede usarse, siempre y cuando éstas sean farmacéuticamente aceptables cuando se usen con fines terapéuticos. El término sal farmacéuticamente aceptable se refiere a aquellas sales que son, según el criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica.

Las sales de un compuesto de fórmula I o II se pueden obtener durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención o se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula I o II con una cantidad suficiente del ácido o base deseados para dar la sal de la manera convencional. Las sales de los compuestos de fórmula I o II se pueden transformar en otras sales de los compuestos de fórmula I o II por intercambio iónico utilizando resinas de intercambio iónico.

Los compuestos de fórmula I o II y sus sales pueden diferir en algunas propiedades físicas pero son equivalentes para los fines de la presente invención. Todas las sales de los compuestos de fórmula I o II están incluidas dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o a partir de los que se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como solvatos. Como se usa en el presente documento, el término solvato se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo) y un disolvente. Ejemplos de disolventes incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Un complejo con agua se conoce como hidrato.

Los solvatos de los compuestos de la invención (o sus sales), incluidos los hidratos, están incluidos dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula I o II pueden existir en diferentes formas físicas, es decir, formas amorfas y cristalinas. Además, los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Los polimorfos se pueden distinguir por varias propiedades físicas bien conocidas en la técnica, tal como patrón de difracción de rayos X, punto de fusión o solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de fórmula I o II, incluidas todas sus formas polimórficas ("polimorfos"), se incluyen dentro del alcance de la invención.

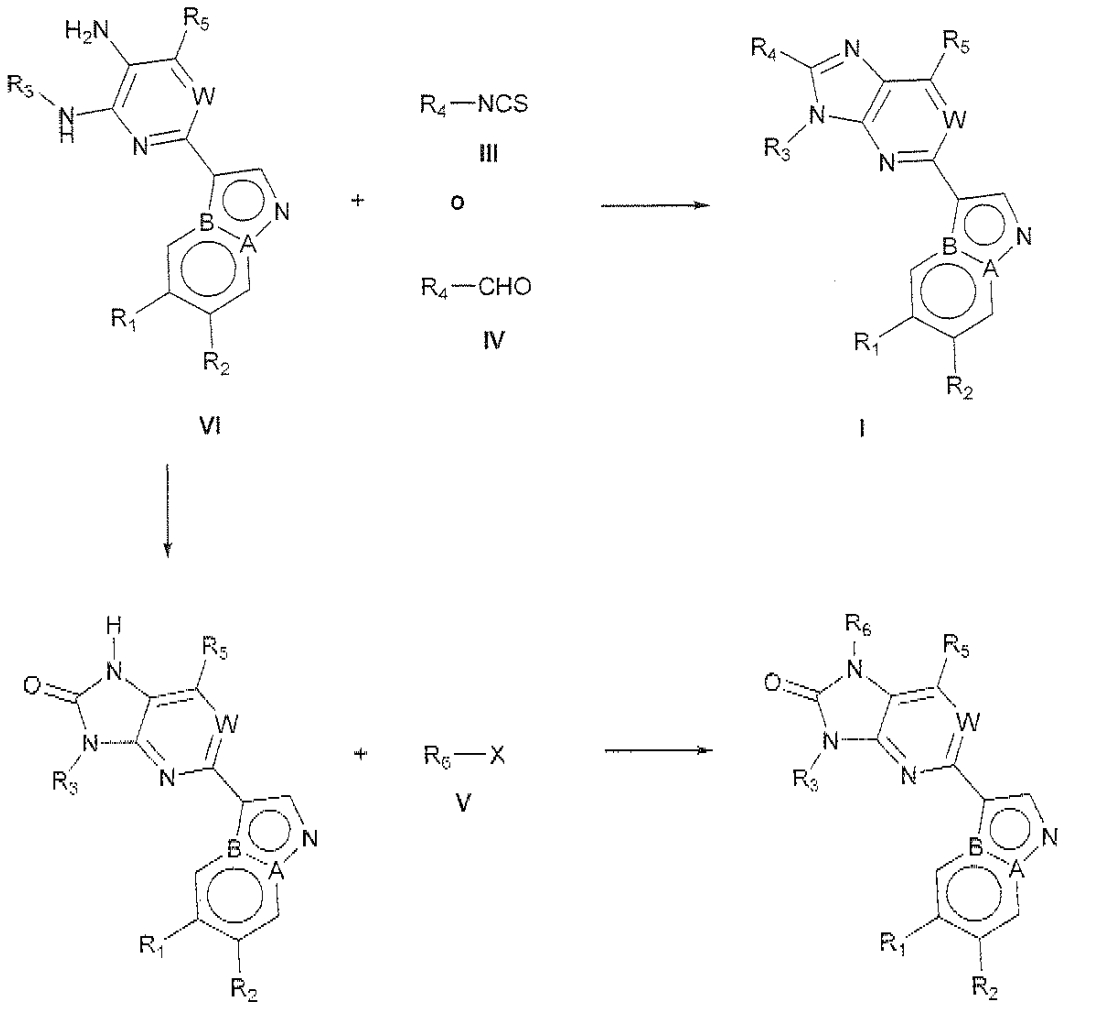
Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir como varios diastereoisómeros y/o varios isómeros ópticos. Los diastereoisómeros se pueden separar por técnicas convencionales tales como cromatografía o cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden resolverse por técnicas convencionales de resolución óptica para dar isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede llevarse a cabo sobre cualquier producto intermedio sintético quiral o sobre productos de fórmula I o II. Los isómeros ópticamente puros también se pueden obtener individualmente utilizando síntesis enantioespecífica. La presente invención abarca todos los isómeros individuales así como sus mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas o mezclas de diastereómeros), ya sean obtenidas por síntesis o mezclándolos físicamente.

La presente invención abarca además todas las formas no marcadas e isotópicamente marcadas de los compuestos de fórmula I o II.

La presente invención abarca además todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula I o II.

Los compuestos de fórmula I o II se pueden obtener siguiendo los procesos descritos más adelante. Como será evidente para un experto en la técnica, el procedimiento exacto usado para preparar un compuesto dado puede variar dependiendo de su estructura química. Además, en algunos de los procesos descritos más adelante puede ser necesario o conveniente proteger los grupos reactivos o lábiles con grupos protectores convencionales. Tanto la naturaleza de estos grupos protectores como los procedimientos para su introducción y eliminación son bien conocidos en la técnica (véanse por ejemplo Greene T. W. y Wuts P. G. M, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999). Como ejemplo, como grupo protector de una función amino puede utilizarse el grupo *ter*-butoxicarbonilo (BOC). Siempre y cuando esté presente un grupo protector, será necesaria una etapa de desprotección posterior, que puede realizarse en condiciones estándar en síntesis orgánica, tales como las descritas en la referencia mencionada anteriormente.

En general, los compuestos de fórmula I o II se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula VI, como se muestra en el esquema siguiente:



en donde A, B, W, R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 tienen el significado anteriormente descrito en relación con un compuesto de fórmula I o II; R_6 en un compuesto de fórmula V o IIb tiene el significado anteriormente descrito en relación con un compuesto de fórmula I o II, excepto hidrógeno; y X es un grupo saliente.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI con el correspondiente isotiocianato III o aldehído IV.

La reacción con un isotiocianato III se puede llevar a cabo en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, y calentando a una temperatura adecuada normalmente comprendida entre 100 y 200 ºC. El calentamiento puede ser térmico o por irradiación con microondas a una potencia en vatios que permita alcanzar la temperatura mencionada anteriormente.

La reacción entre los compuestos de fórmula VI y IV puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como etanol, butanol, *N,N*-dimetilformamida o dimetilacetamida, en presencia de un ácido tal como ácido acético, ácido *p*-toluenosulfónico o bisulfito de sodio, y calentando, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 100 y 200 ºC. El calentamiento puede ser térmico o por irradiación con microondas a una potencia en vatios que permita alcanzar la temperatura mencionada anteriormente. Cuando se requiere, la reacción puede completarse mediante la adición posterior de agua.

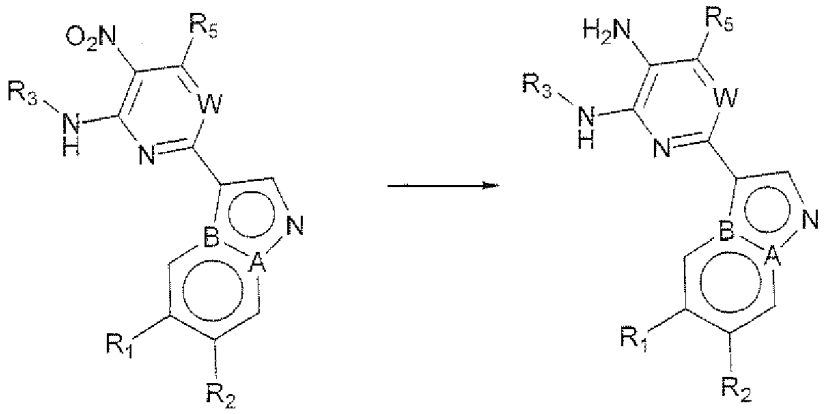
Los compuestos de fórmula II (es decir, compuestos de fórmula IIa y IIb) se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula VI.

Los compuestos de fórmula IIa (es decir, un compuesto de fórmula II en donde R_6 es hidrógeno) se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula VI con un equivalente sintético para el sintón CO. Puede usarse, en principio, cualquier equivalente sintético descrito en la bibliografía, por ejemplo 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), fosgeno, difosgeno o trifosgeno. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como *N,N*-

diisopropiletilamina; y en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano (THF), y preferiblemente a temperatura ambiente. La reacción se puede completar por adición posterior de agua.

Los compuestos de fórmula IIb (es decir, un compuesto de fórmula II en donde R_6 es diferente de hidrógeno) se pueden obtener por alquilación de un compuesto de fórmula IIa con un agente alquilante R_6-X (V), en donde X representa un grupo saliente y R_6 es diferente de H; ejemplos adecuados de X incluyen, entre otros, halógenos tales como Cl, Br o I, mesilato, tosilato o triflato. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3, NaOH, *ter*-BuOK o NaH, en un disolvente adecuado, tal como acetona, tolueno, 1,2-dimetoxietano, y preferiblemente dimetilformamida, a una temperatura adecuada, comprendida entre 0 ºC y reflujo.

Los compuestos de fórmula VI pueden obtenerse por reducción de un compuesto de fórmula VII como se muestra en el esquema siguiente:

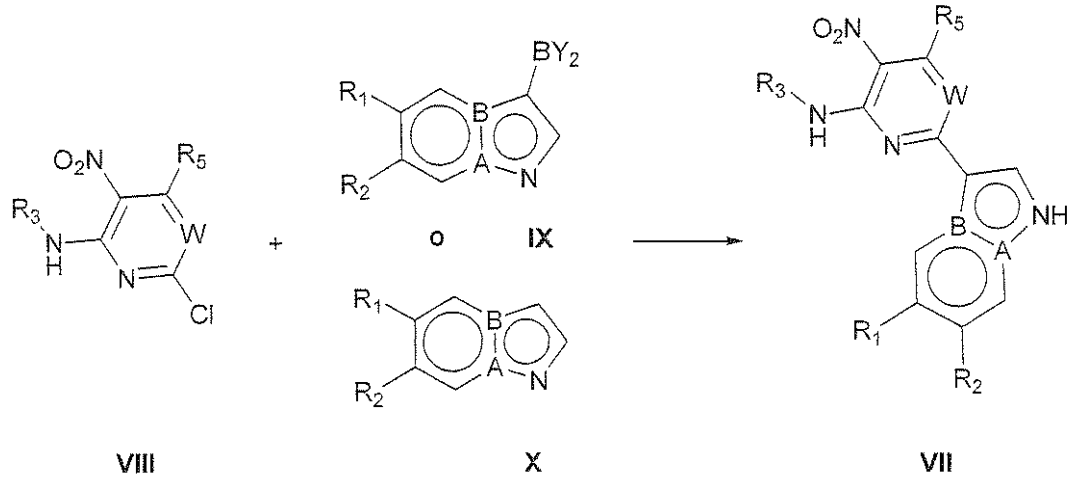


VII VI

en donde A, B, W, R_1, R_2, R_3 y R_5 tienen el significado anteriormente descrito en relación con un compuesto de fórmula I o II.

La reacción puede llevarse a cabo con gas hidrógeno, utilizando un catalizador de platino, tal como Pt/C en presencia de tiofeno en diisopropiletilamina; en un disolvente adecuado tal como ETOH y preferiblemente a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula VII pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII con un compuesto de fórmula IX o X, como se muestra en el siguiente esquema:



VIII X VII

en donde A, B, W, R_1, R_2, R_3 y R_5 tienen el significado anteriormente descrito en relación con un compuesto de fórmula I o II; y BY_2 es un ácido o éster bórico.

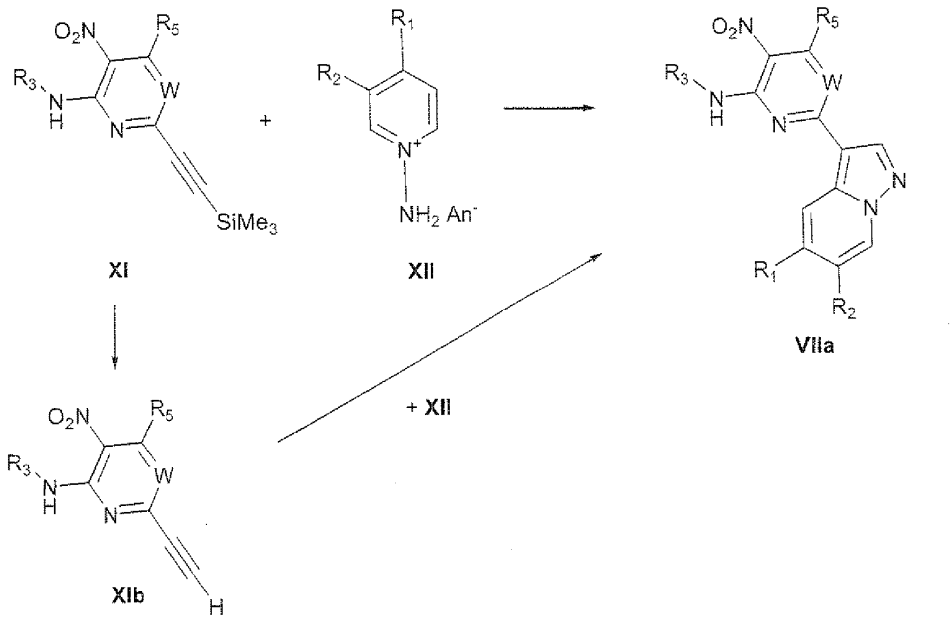
La reacción entre los compuestos de fórmula VIII y IX puede llevarse a cabo utilizando las condiciones descritas en la bibliografía para las reacciones de acoplamiento de Suzuki. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en

presencia de un catalizador de Pd tal como $Pd(PPh_3)_4$; en presencia de una base tal como Na_2CO_3; en una mezcla de disolventes tales como un dimetoxietano y agua; y calentando.

El acoplamiento directo entre los compuestos de fórmula VIII y X puede realizarse utilizando un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) ($Pd(PPh_3)_4$) y preferiblemente acetato de paladio(II) $Pd(OAc)_2$ en presencia de trifenilfosfina, y una base, tal como por ejemplo trietilamina y preferiblemente acetato de potasio. La reacción se lleva a cabo habitualmente en condiciones anhidras y anaerobias. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como dioxano, *N,N*-dimetilformamida, tolueno y preferiblemente en dimetilacetamida y calentando a una temperatura normalmente comprendida entre 60 ºC-100 ºC.

Los compuestos de fórmula IX y fórmula X se pueden obtener fácilmente a partir de compuestos comerciales por procedimientos conocidos.

Además, los compuestos de fórmula VII en donde A es nitrógeno y B es carbono (es decir, VIIa) se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XI con un compuesto de fórmula XII, como se muestra en el esquema siguiente:

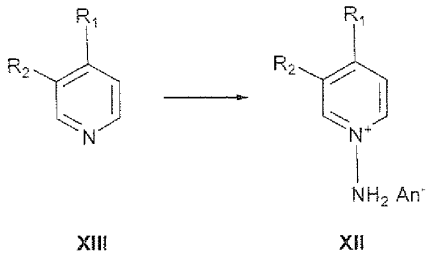


en donde W, R_1, R_2, R_3 y R_5 tienen el significado anteriormente descrito en relación con un compuesto de fórmula I o II; y An es yodo, 2,4-dinitrofenolato, *p*-toluensulfonato o 2,4,6-trimetilbencenosulfonato.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF) en THF y de una base tal como 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) o 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), preferiblemente 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, tolueno o acetonitrilo, preferiblemente acetonitrilo, y a una temperatura comprendida entre -78 ºC y la temperatura ambiente.

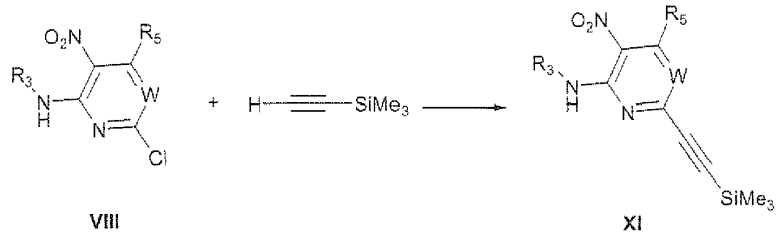
Alternativamente, los compuestos de fórmula VIIa pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XII con el derivado desprotegido del compuesto de fórmula XI (XIb) obtenido utilizando condiciones estándar.

Los compuestos de fórmula XII pueden obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula XIII con ácido aminosulfónico en presencia de una solución acuosa de HI; y de una base tal como K_2CO_3, NaOH o KOH; en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, agua, etanol, metanol, isopropanol o acetonitrilo; y calentando preferiblemente a reflujo, como se muestra en el esquema siguiente:



en donde R_1 y R_2 tienen el significado anteriormente descrito en relación con un compuesto de fórmula I o II; y An tiene el significado descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula XI pueden obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula VIII con trimetilsililacetileno, como se muestra en el esquema siguiente:

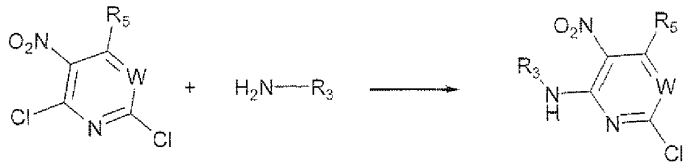


VIII XI

en donde W, R_3 y R_5 tienen el significado anteriormente descrito en relación con un compuesto de fórmula I o II.

La reacción con trimetilsililacetileno se puede llevar a cabo bajo las condiciones de Sonogashira, utilizando un catalizador de paladio tal como por ejemplo tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) ($Pd(PPh_3)_4$), preferiblemente bis(trifenilfosfino)dicloropaladio(II) ($Pd(Ph_3P)_2Cl_2$) en presencia de trifenilfosfina, un catalizador de Cu(I) como cocatalizador, tal como CuI, y una base, tal como dietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina o isopropiletilamina. La reacción se lleva a cabo habitualmente en condiciones anhidras y anaerobias. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como dioxano, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano o tolueno, a temperatura ambiente o mediante calentamiento.

Los compuestos de fórmula VIII se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula XIV con un compuesto de fórmula XV, como se muestra en el esquema siguiente:



XIV XV VIII

en donde W, R_3 y R_5 tienen el significado anteriormente descrito en relación con un compuesto de fórmula I o II.

La reacción entre los compuestos de fórmula XIV y XV se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, dietilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado tal como THF o acetonitrilo y a una temperatura comprendida entre -78 ºC y temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula XIV y XV son comerciales o pueden obtenerse fácilmente a partir de compuestos comerciales utilizando procedimientos estándar.

Además, algunos compuestos de la presente invención también pueden obtenerse a partir de otros compuestos de fórmula I o II por reacciones de transformaciones apropiadas de grupos funcionales en una o varias etapas, utilizando reacciones bien conocidas en química orgánica en las condiciones experimentales estándar. Dichas transformaciones pueden llevarse a cabo por ejemplo sobre R_3 e incluyen, por ejemplo, la sustitución de una amina primaria o secundaria por tratamiento con un agente alquilante, la reacción de un ácido o éster con una amina para obtener la amida correspondiente, la transformación de una amina en una sulfonamida y la hidrólisis de un éster para obtener un ácido carboxílico. En algunas de estas transformaciones puede ser necesario o conveniente proteger los grupos reactivos o inestables por medio de grupos protectores convencionales.

Como es obvio para los expertos en la técnica, estas reacciones de intertransformación pueden llevarse a cabo en compuestos de fórmula I o II así como sobre cualquier intermedio de síntesis adecuado de los mismos.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la presente invención actúan inhibiendo las vías de señalización JAK/STAT, en particular inhibiendo la actividad de JAK3. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención sean útiles para tratar o prevenir enfermedades en las que las JAK, en particular la JAK3, desempeñan un papel en mamíferos, incluidos los seres humanos. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, el rechazo en trasplantes; enfermedades inmunes, autoinmunes e inflamatorias; enfermedades neurodegenerativas; y trastornos proliferativos (véanse, por ejemplo, O'Shea J. J. et al., Nat. Rev. Drug, Discov. 2004, 3(7): 555-64, Cetkovic-Cvrlje M. et al., Curr. Pharm. Des. 2004, 10(15): 1767-84, Cetkovic-Cvrlje M. et al., Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz), 2004, 52(2): 69-82).

Las reacciones de rechazo del trasplante agudas o crónicas que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la presente invención incluyen cualquier tipo de xenotrasplantes o aloinjertos de células, tejidos u órganos, tales como corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, útero, articulaciones, islotes pancreáticos, médula ósea, extremidades, córnea, piel, hepatocitos, células beta pancreáticas, células pluripotenciales, células neuronales y células miocárdicas, así como reacciones de injerto frente a anfitrión (véanse, por ejemplo, Rousvoal G. et al., Transpl. Int. 2006, 19(12):1014-21; Borie DC. et al., Transplantation 2005, 79(7): 791-801; Paniagua R. et al., Transplantation 2005, 80(9): 1283-92, Higuchi T. et al., J. Heart Lung Transplant, 2005, 24(10): 1557-64, Säemann MD. et al., Transpl. Int. 2004, 17(9): 481-89; Silva Jr HT. et al., Drugs 2006, 66(13): 1665-1674).

Las enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias que se pueden tratar o prevenir con los compuestos de la presente invención incluyen, entre otras, enfermedades reumáticas (p. ej., artritis reumatoide y artritis psoriásica), trastornos hematológicos autoinmunes (p. ej., anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia idiopática, y neutropenia), gastritis autoinmune y enfermedades intestinales inflamatorias (p. ej., colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), la esclerodermia, diabetes tipo I y las complicaciones de la diabetes, la hepatitis tipo B, la hepatitis tipo C, la cirrosis biliar primaria, la miastenia gravis, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eczema, quemaduras cutáneas, supresión de la replicación del VIH, infertilidad de origen autoinmune, enfermedad tiroidea autoinmune (enfermedad de Grave), cistitis intersticial, reacciones alérgicas mediadas por mastocitos tales como asma, angiodema, anafilaxis, bronquitis, rinitis y sinusitis, y enfermedades oculares inflamatorias y autoinmunes tales como el síndrome del ojo seco, glaucoma, síndrome de Sjögren, uveítis y retinopatía de premadurez (véanse p. ej., Sorbera LA. et al., Drugs of the Future 2007, 32(8): 674-680; O'Shea J. J. et al., Nat. Rev. Drug. Discov. 2004, 3(7): 555-64; Cetkovic-Cvrije M. et al., Curr. Pharm. Des. 2004, 10(15): 1767-84; Muller-Ladner U. et al., J. Immunol. 2000, 164(7): 3894-3901; Walker JG. et al., Ann. Reuma. Dis. 2006, 65(2): 149-56; Milici AJ. et al., Arthritis Rheum. 2006, 54(9, Supl.): resumen 789; Kremer JM. et al., Arthritis Rheum. 2006, 54, 4116 presentación n.º L40; Cetkovic-Cvrlje M. et al., Arch Immunol. Ther. Exp. (Warsz), 2004, 52(2): 69-82; Malaviya R. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 295(3): 912-26; Malaviya R. et al., J. Biol. Chem. 1999, 274 (38): 27028-38; Wilkinson B. et al., Ann. Reuma. Dis. 2007, 66(Supl. 2): resumen THU0099; Matsumoto M. et al., J. Immunol. 1999, 162(2): 1056-63, West K., Curr Opin Inventig Drugs 2009: 10(5):491-504, Huang Y. et al., Exp Eye res 2007: 85(5): 684-95, Killedar SY et al., Laboratory Investigation 2006: 86: 1243-1260, Egwuagu C. E., Cytokine 2009: 47(3): 149-156, Byfield G., Investigate Ophtalmology & Viral Science 2009: 50: 3360).

Las enfermedades neurodegenerativas que pueden ser tratadas o prevenidas con los compuestos de la presente invención incluyen, entre otras, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Alzheimer (véanse, p. ej., Trieu VN et al., Biochem. Biophys Res. Commun. 2000, 267(1): 22-5).

Los trastornos proliferativos que se pueden tratar o prevenir con los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, leucemias, linfomas, glioblastoma multiforme, carcinoma de colon, así como complicaciones tromboembólicas y complicaciones alérgicas asociadas con estas enfermedades (véanse, p. ej., Sudbeck EA. et al., Clin. Cancer Res., 1999, 5(6): 1569-82, Narla RK. et al., Clin. Cancer Res. 1998, 4(10): 2463-71; Lin Q. et al., Am J. Pathol., 2005, 167(4): 969-80, Tibbles HE. et al., J. Biol. Chem. 2001, 276(21): 17815-22).

Se ha descubierto que ciertos compuestos de fórmula I o II, además de inhibir la actividad de la JAK3, también inhiben la quinasa JAK2 en diversos grados, y por lo tanto también pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de cualquier enfermedad mediada por la quinasa JAK2. Un grupo de tales enfermedades mediadas por JAK2 son trastornos mieloproliferativos, que incluyen policitemia vera, trombocitosis de origen desconocido, mielofibrosis idiopática, leucemia mielógena crónica, síndrome hiperreosinófilo, leucemia neutrófila crónica, leucemia mielomonocítica crónica, mielofibrosis con metaplasia mieloide, leucemia basófila crónica, leucemia eosinófila crónica, la mastocitosis sistémica y el síndrome mielodisplásico (véanse, p. ej., Geron I. et al., Cancer cell 2008, 13: 321-330, Pardanani A. et al., Leukemia 2007, 21(8): 1658-68; Mathur A. et al., Biochem Pharmacol 2009, 78(4): 382-9, Manshouri T. et al., Cancer Sci. 2008, 99(6): 1265-73; Wernig G. et al., Cancer cell 2008, 13(4): 311-20. Elizabeth O. et al., Blood, 111(12: 5663-5617).

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I o II en donde R_1 y R_2 son hidrógeno son particularmente útiles como inhibidores de JAK2 y, por ello, pueden ser particularmente útiles, además de tratar o prevenir todas las enfermedades mencionadas en los párrafos anteriores, también para el tratamiento o la prevención de los trastornos mieloproliferativos (MPD).

Así, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por JAK2. Más preferiblemente, la enfermedad mediada por JAK2 es un trastorno mieloproliferativo. En una realización preferida, los compuestos de fórmula I o II son aquellos en donde R_1 y R_2 son hidrógeno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por JAK2. Más preferiblemente, la enfermedad mediada por JAK2 es un trastorno mieloproliferativo. En una realización preferida, los compuestos de fórmula I o II son aquellos en donde R_1 y R_2 son hidrógeno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad mediada por JAK2 en un sujeto que lo necesite, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto de fórmula I o II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Más preferiblemente, la enfermedad mediada por JAK2 es una enfermedad mieloproliferativa. En una realización preferida, los compuestos de fórmula I o II son aquellos en donde R_1 y R_2 son hidrógeno

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I o II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno mieloproliferativo. En una realización preferida, el trastorno mieloproliferativo se selecciona de policitemia vera, trombocitosis de origen desconocido, mielofibrosis idiopática, leucemia mielógena crónica, síndrome hiperreosinófilo, leucemia neutrófila crónica, leucemia mielomonocítica crónica, mielofibrosis con metaplasia mieloide, leucemia basófila crónica, leucemia eosinófila crónica, mastocitosis sistémica y el síndrome mielodisplásico. En una realización preferida, los compuestos de fórmula I o II son aquellos en donde R_1 y R_2 son hidrógeno.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno mieloproliferativo. En una realización preferida, el trastorno mieloproliferativo se selecciona de policitemia vera, trombocitosis de origen desconocido, mielofibrosis idiopática, leucemia mielógena crónica, síndrome hiperreosinófilo, leucemia neutrófila crónica, leucemia mielomonocítica crónica, mielofibrosis con metaplasia mieloide, leucemia basófila crónica, leucemia eosinófila crónica, mastocitosis sistémica y el síndrome mielodisplásico. En una realización preferida, los compuestos de fórmula I o II son aquellos en donde R_1 y R_2 son hidrógeno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno mieloproliferativo en un sujeto que lo necesite, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto de fórmula I o II o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, el trastorno mieloproliferativo se selecciona de policitemia vera, trombocitosis de origen desconocido, mielofibrosis idiopática, leucemia mielógena crónica, síndrome hiperreosinófilo, leucemia neutrófila crónica, leucemia mielomonocítica crónica, mielofibrosis con metaplasia mieloide, leucemia basófila crónica, leucemia eosinófila crónica, mastocitosis sistémica y el síndrome mielodisplásico. En una realización preferida, los compuestos de fórmula I o II son aquellos en donde R_1 y R_2 son hidrógeno.

Los ensayos biológicos que pueden usarse para determinar la capacidad de un compuesto para inhibir las JAK, en particular la JAK3 y la JAK2, son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto a ensayar puede incubarse en presencia de la JAK deseada, tal como la JAK3 o la JAK2, para determinar si tiene lugar la inhibición de la actividad enzimática de la JAK, como se describe en el ensayo de los ejemplos 38 y 39 para la JAK3 y la JAK2, respectivamente. Otros ensayos útiles *in vitro* que pueden usarse para medir la actividad inhibidora de la JAK3 incluyen ensayos celulares, por ejemplo proliferación inducida por IL-2 de linfocitos T humanos. La actividad inmunosupresora de los compuestos de la invención se puede ensayar utilizando modelos animales estándares *in vivo* para enfermedades inmunes y autoinmunes, que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden usarse los siguientes ensayos: hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) (véanse, p. ej., el procedimiento descrito en Kudlacz E. et al., Am J. Transplant., 2004, 4(1): 51-7, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia), modelos de artritis reumatoide tales como artritis inducida por colágeno (véanse, p. ej., el procedimiento descrito en Holmdahl R et al., APMIS, 1989, 97(7): 575-84, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia), modelos de esclerosis múltiple tales como encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) (véanse, p. ej., el procedimiento descrito en González-Rey et al., Am. J. Pathol., 2006, 168(4), 1179-88, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia) y modelos de rechazo del trasplante (véanse, p. ej., los diversos modelos animales descritos en las referencias enumeradas anteriormente en relación con el tratamiento del rechazo del trasplante, incorporado en el presente documento por referencia). La actividad antiproliferativa de los compuestos de la invención se puede ensayar utilizando modelos animales estándares *in vivo* bien conocidos en la técnica, tales como estudios de xenoinjertos (véanse, p. ej., Mohammad RH et al., Pancreas, 1998; 16(1): 19).

Para seleccionar compuestos activos para la JAK3, el ensayo a 10 µM debe dar como resultado una actividad de más del 50 % de inhibición de la actividad de la JAK3 en el ensayo proporcionado en el ejemplo 38. Más preferiblemente, cuando se ensayan en este ensayo, los compuestos deben presentar más de 50 % de inhibición a 1 µM, y todavía más preferiblemente, deberían presentar más de 50 % de inhibición a 0,1 µM.

Para seleccionar los compuestos activos para JAK2, el ensayo a 10 µM debe dar como resultado una actividad de más del 50 % de inhibición de la actividad de la JAK2 en el ensayo proporcionado en el ejemplo 39. Más preferiblemente, cuando se ensayan en este ensayo, los compuestos deberían exhibir más del 50 % de inhibición a 1 µM, y todavía más preferiblemente, deberían exhibir más del 50 % de inhibición a 0,1 µM.

Los ensayos que pueden usarse para predecir el perfil PK de un compuesto son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede usar un ensayo de Caco-2 para determinar *in vitro* el potencial de absorción oral de un compuesto. Para mostrar un buen perfil de PK, el compuesto también debe presentar una depuración adecuada,

como se determina en una prueba estándar utilizando por ejemplo microsomas de hígado humano en un ensayo tal como el descrito en el ejemplo 40.

Pueden usarse ensayos estándar para evaluar posibles efectos tóxicos de fármacos candidatos, los cuales son bien conocidos en la técnica. Dichos ensayos incluyen, por ej., ensayos de viabilidad en diferentes líneas celulares tales como células de carcinoma de hepatocitos humanos (Hep G2), que pueden realizarse siguiendo procedimientos estándar como el descrito en el ejemplo 41.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención (o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para los receptores de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de cualquier formulación farmacéutica, cuya naturaleza, como es bien sabido, dependerá de la naturaleza del compuesto activo y de su vía de administración. Puede usarse cualquier ruta de administración, por ejemplo administración oral, parenteral, nasal, ocular, rectal y tópica.

Las composiciones sólidas para administración oral incluyen comprimidos, granulados y cápsulas. En cualquier caso, el procedimiento de fabricación se basa en una mezcla simple, granulación en seco o granulación en húmedo del compuesto activo con excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, manitol o hidrogenofosfato de calcio; agentes aglutinantes tales como, por ejemplo, almidón, gelatina o povidona; disgregantes tales como carboximetil-almidón sódico o croscarmelosa sódica; y agentes lubricantes tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden recubrirse adicionalmente con excipientes adecuados utilizando técnicas conocidas con el fin de retrasar su disgregación y absorción en el tubo digestivo y proporcionar, de ese modo, una acción sostenida durante un período más largo, o simplemente mejorar sus propiedades organolépticas o su estabilidad. El compuesto activo también se puede incorporar por recubrimiento sobre gránulos inertes que usan agentes naturales o sintéticos de recubrimiento de película. También son posibles cápsulas de gelatina blanda, en las que el compuesto activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de coco, aceite mineral o aceite de oliva.

Pueden obtenerse polvos y granulados para la preparación de suspensiones orales mediante la adición de agua mezclando el compuesto activo con agentes dispersantes o humectantes; agentes de suspensión y conservantes. También se pueden añadir otros excipientes, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las formas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes de uso común, tales como agua purificada, etanol, sorbitol, glicerol, polietilenglicoles (macrogoles) y propilenglicol. Dichas composiciones también pueden contener coadyuvantes tales como humectantes, de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes y tampones.

Las preparaciones inyectables, según la presente invención, para administración parenteral, comprenden soluciones, suspensiones o emulsiones, estériles en un disolvente acuoso o no acuoso tal como propilenglicol, polietilenglicol o aceites vegetales. Estas composiciones también pueden contener coadyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, dispersantes y conservantes. Pueden esterilizarse mediante cualquier procedimiento conocido o prepararse como composiciones sólidas estériles, que se disolverán en agua o en cualquier otro medio estéril inyectable inmediatamente antes de su uso. También es posible comenzar a partir de materiales estériles y mantenerlos bajo estas condiciones durante todo el proceso de fabricación.

Para la administración rectal, el compuesto activo se puede formular preferiblemente como un supositorio sobre una base oleosa, tal como por ejemplo aceites vegetales o glicéridos semisintéticos sólidos, o sobre una base hidrófila tal como polietilenglicoles (macrogol).

Los compuestos de la invención también pueden formularse para su aplicación tópica para el tratamiento o prevención de patologías que se producen en zonas u órganos accesibles a través de esta vía, tales como ojos, piel y tubo digestivo. Las formulaciones incluyen cremas, lociones, geles, polvos, soluciones y parches en donde el compuesto se dispersa o disuelve en excipientes adecuados.

Para la administración nasal o para la inhalación, el compuesto se puede formular como un aerosol y se puede liberar convenientemente utilizando propelentes adecuados.

La dosificación y la frecuencia de las dosis dependerán de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, de la edad, del estado general y del peso corporal del paciente, así como del compuesto particular administrado y de la ruta de administración, entre otros factores. Un ejemplo representativo de un intervalo de dosificación adecuado es de aproximadamente 0,01 mg/Kg a aproximadamente 100 mg/Kg al día, que puede administrarse en forma de una o en dosis divididas.

Los siguientes ejemplos ilustran el alcance de la invención.

Ejemplos

En los ejemplos se han utilizado las siguientes abreviaturas:

AcOH: ácido acético

AcN: acetonitrilo

DBU: 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

DMAC: N,N-dimetilacetamida

DMF: N,N-dimetilformamida

EDC: N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

EtOAc: acetato de etilo

EtOH: etanol

HATU: hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio-metanaminio

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

LC-MS: cromatografía líquida-espectroscopía de masas

MeI: yodometano

MeOH: metanol

PTSA: ácido para-toluenosulfónico

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

TBME: ter-butilmetiléter

TEA: trietilamina

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografía de capa fina

t_R: tiempo de retención

Se usó uno de los siguientes procedimientos para determinar los espectros de LC-MS:

Procedimiento 1: Columna SunFire C18 3,5 µm, (100 mmx2,1), caudal: 0,3 ml/min, eluyente A = CH_3CN:MeOH 1:1 B=NH_4Ac 5 mM pH 7, gradiente: 0 min 10 % A; 17 min 95 % A; 10 min 95 % A.

Procedimiento 2: Columna XBridge, 3,5 µm (50 mmx4,6), temperatura: 30 ºC, caudal: 2 ml/min, eluyente A=NH_4HCO_3 10 mM (pH = 9), B = AcN, gradiente: 0 min 5 % B; 4,6 min 100 % B;

Procedimiento 3: Columna XBridge, 3,5 µm (50 mmx4,6), temperatura: 50 ºC, caudal: 1,6 ml/min, eluyente A=NH_4HCO_3 10 mM (pH = 9), B = AcN, gradiente: 0 min 5 % B; 3,5 min 1005 % B;

Procedimiento 4 (Palau): Columna Waters Acquity UPLC BEH C18 (1,7 µm, 2,1 mmx50 mm), temperatura: 40 ºC, flujo: 0,5 ml/min, eluyente: ACN (A)/bicarbonato de amonio 10 mM (B), gradiente: 0 min 10 % A-3,75 min 90 % A

Procedimiento 5: Columna YMC, 3,5 µm (50 mmx4,6), temperatura: 50 ºC, caudal: 1,3 ml/min, eluyente A = H_2O (HCOOH al 0,1 %), B = AcN (HCOOH al 0,1 %), gradiente: 0 min 5 % B; 3,5 min 100 % B.

Ejemplo de referencia 1

2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-4-trifluorometilpiridinio

A una solución de 4-trifluorometilpiridina (2,23 g, 15,2 mmol) en CH_2Cl_2 (66 ml) a 0 ºC, se añadió o-(mesitilsulfonil)hidroxilamina (3,27 g, 15,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró para dar el producto deseado con rendimiento cuantitativo.
LC-MS (procedimiento 4): t_R = 1,07 min; m/z = 199 (MH^-).

Ejemplo de referencia 2

(S)-3-(4-(1-acetilpiperidin-3-ilamino)-5-aminopirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 (secciones a a d), pero utilizando (S)-1-acetil-3-aminopiperidina en lugar de tetrahidro-2*H*-piran-4-amina, se obtuvo el compuesto deseado.
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,59 min; m/z = 377 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 2, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo de referencia	Nombre	Materiales de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z
2a	3-(5-amino-2-(5-metilpirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	2,4,6-trimetilbencen-sulfonato (1) de 1-amino-4-metilpiridinio, (S)-3-amino-(1-ter-butoxicarbonil)-piperidina y 2,4-dicloro-5-nitropirimidina	3	2,32	424
2b	4-(5-amino-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo	yoduro de 1-aminopiridinio, 4-amino-(1-ter-butoxicarbonil)-piperidina y 2,4-dicloro-5-nitropirimidina	4	2,00	410
2c	2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4,5-diamina	yoduro de 1-aminopiridinio, tetrahidro-2*H-piran*-4-amina y 2,4-dicloro-5-nitropirimidina	3	1,55	311
2d	3-(3-amino-6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	yoduro de 1-aminopiridinio, (S)-3-amino-(1-ter-butoxicarbonil)piperidina y 2,6-dicloro-3-nitropiridina	3	2,43	409
2e	3-(5-amino-4-(8-fluorocroman-4-ilamino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-4-cianopiridinio, 8-fluorocroman-4-amina y 2,4-dicloro-5-nitropirimidina	1	9,28	402
2f	(S)-3-(6-(1-acetilpiperidin-3-ilamino)-5-aminopiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-4-cianopiridinio, (S)-1-acetil-3-aminopiperidin y 2,6-dicloro-3-nitropiridina	3	1,58	377
2g	6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2,3-diamina	yoduro de 1-aminopiridinio, tetrahidro-2*H-piran*-4-amina y 2,6-dicloro-3-nitropiridina	5	1,68	310
2h	3-(3-amino-6-(5-cianopirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)piridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-4-cianopiridinio, (S)-3-amino-(1-ter-butoxicarbonil)-piperidina y 2,6-dicloro-3-nitropiridina	3	2,50	434
2l	3-(5-amino-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-4-cianopiridinio, *trans*-4-aminociclohexanol y 2,6-dicloro-3-nitropiridina	3	1,45	350

(1) descrito por Zhang et al., Journal of Heterocyclic Chemistry: 44; 4; 2007; 919-922

Ejemplo 1

3-(8-oxo-9-tetrahidro-2*H*-piran-4-il-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

a) 2-cloro-5-nitro-*N*-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpirimidin-4-amina

A una solución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (1,03 g, 5,15 mmol) en THF (40 ml) a -78 ºC, se añadieron DIPEA (2,0 ml, 11,86 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,54 ml, 5,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó de -78 a -50 ºC durante 5 h. La mezcla en crudo se enfrió rápidamente con H_2O (50 ml), se extrajo con EtOAc (3x40 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas de EtOAc/hexanos de polaridad creciente como eluyente, para dar 1,04 g del compuesto deseado (rendimiento del 78 %).

b) 5-nitro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-[(trimetilsilil)etinil]pirimidin-4-amina

A una suspensión del compuesto obtenido en la sección anterior (1,01 g, 3,90 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (137 mg, 0,19 mmol) y CuI (37 mg, 0,19 mmol) en tolueno (40 ml), se añadieron TEA (1,6 ml, 11,7 mmol) y trimetilsililacetileno (0,7 ml, 5,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se enfrió rápidamente con solución acuosa saturada de NH_4Cl (70 ml) y se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (SP1 Biotage) utilizando mezclas de EtOAc/hexanos de polaridad creciente como eluyente para dar 0,96 g del producto deseado (rendimiento del 77 %).

c) 3-[5-nitro-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino) pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una suspensión del compuesto obtenido en la sección anterior (500 mg, 1,56 mmol) y 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-4-cianopiridinio (498 mg, 1,56 mmol) en AcN (30 ml), a 0 ºC, se añadió una solución de TBAF 1 M en THF (1,56 ml, 1,56 mmol) y una solución de DBU (0,47 ml, 3,12 mmol) en AcN (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 5 min y 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas de EtOAc/hexanos de polaridad creciente como eluyente, para dar 227 mg del compuesto deseado (rendimiento del 48 %).

d) 3-[5-amino-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

Una mezcla del compuesto obtenido en la sección anterior (119 mg, 0,32 mmol) en EtOH (12 ml) se hidrogenó con Pt/C al 5 % (149 mg, 0,02 mmol) como un catalizador en presencia de tiofeno en DIPEA (4 % v/v, 9 gotas). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H_2 (g) a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite® y el disolvente se concentró para dar 78 mg del producto deseado (rendimiento del 71 %).

e) 3-(8-oxo-9-tetrahidro-2*H*-piran-4-il-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del compuesto obtenido en la sección anterior (78 mg, 0,23 mmol) en THF (7 ml), se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (188 mg, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se enfrió rápidamente con solución acuosa saturada de NaCl (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas $MeOH/CH_2Cl_2$ de polaridad creciente como eluyente, para dar 5,1 mg del compuesto deseado (rendimiento del 61 %).

LC-MS (procedimiento 1): t_R = 14,25 min; m/z = 362 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z
1a	(2R)-2-[2-(5-cianopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il]-propanoato de metilo	Hidrocloruro de éster metílico de D-alanina	1	14,48	364
1b	3-(2-(5-cianopirazolo-[1,5-*a*]piridin-3-il)-8-oxo-7*H*-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	3-aminopiperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	2	2,23	461
1c	3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo	3-aminopiperidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo	2	2,23	461
1d	(S)-3-(9-(1-metoxipropan-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	(S)-1-metoxipropan-2-amina	2	1,82	350

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z
1e	3-(9-(4,4-difluorociclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	4,4-difluorociclohexanamina	2	2,03	396
1f	3-(9-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo-[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	3-amino-1,1-dioxotetrahidrotiofeno	2	1,43	396
1g	3-(9-(2-fluorobencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	2-fluorobencilamina	1	16,58	386
1h	3-(9-(4-metoxibut-1-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	4-metoxibutan-1-amina	1	15,15	396
1i	(2*S*)-2-[2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il]-propanoato de metilo	Hidrocloruro de éster metílico de L-alanina	3	1,83	436
1j	9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(5-(trifluorometil)pirazolo-[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona (1)	Hidrocloruro de 1-acetil-4-aminopiperidina	4	1,68	446
1k	3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	5	2,72	447
1l	3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo	3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo	3	2,25	447
1m	3-(2-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (2)	3-aminopiperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	3	2,47	450
1n	2-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)acetato de etilo	2-aminoacetato de etilo	3	1,82	364
1o	3-(9-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	*trans*-4-aminociclohexanol	3	1,55	376
1p	3-(9-(8-fluorocroman-4-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	8-fluorocroman-4-amina	1	15,43	428
1q	4-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo	4-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo	3	2,33	461
1r	3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo	3-aminoazetidin-1-carboxilato de ter-butilo	3	2,20	433
1s	9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona (2)	Hidrocloruro de 1-acetil-4-aminopiperidina	4	1,38	392

(1) la etapa c) se realizó utilizando el ejemplo de referencia 1 en lugar de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-4-cianopiridinio

(2) la etapa c) se realizó utilizando 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-4-metilpiridinio (descrito por Zhang et al., Journal of Heterocyclic Chemistry; 44; 4; 2007; 919-922) en lugar de 2,4,6-trimetil-bencenosulfonato de 1-amino-4-cianopiridinio

Ejemplo 2

3-(2-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidro-*1H*-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

a) 6-cloro-3-nitro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina

A una suspensión de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (6 g, 31,1 mmol) en AcN (200 ml) a 0 ºC, se añadió TEA (9 ml, 62,2 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (3,15 g, 31,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas. El crudo de reacción se atemperó y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h.

La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se disolvió en EtOAc y se lavó tres veces con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron hasta sequedad. El residuo crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (ISCO Combiflash) utilizando mezclas de hexanos/TBME de polaridad creciente como eluyente para producir 5,23 g del producto deseado (rendimiento del 65 %).

b) 3-nitro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-amina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, sección b, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 87 %).

c) 3-(5-nitro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, sección c, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 16 %).

d) 3-(5-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, sección d, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 19 %).

e) Compuesto del título

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, sección e, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 23 %).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,83 min; m/z = 361 (MH^+)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
2a	3-(2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	(S)-3-amino-(1-ter-butoxicarbonil)-piperidina y yoduro de 1-aminopiridinio	3	2,47	435
2b	3-(2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo	3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo y yoduro de 1-aminopiridinio	3	2,27	421
2c	3-(2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo y yoduro de 1-aminopiridinio	3	2,27	421
2d	3-(5-(5-cianopirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-3(2H)-il)-piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	(S)-3-amino-(1-ter-butoxicarbonil)-piperidina y 2,4,6-trimetilbencensulfonato de 1-amino-4-cianopiridinio	3	2,50	434
2e	5-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	tetrahidro-2*H-piran*-4-amina y yoduro de 1-aminopiridinio	3	1,80	336
2f	3-(2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo	(R)-3-amino-(1-ter-butoxicarbonil)piperidina y yoduro de 1-aminopiridinio	4	2,15	435

Ejemplo 3

2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-purin-8 (9H)-ona

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero utilizando yoduro de 1-aminopiridinio en lugar de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-4-cianopiridinio, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 84 %). LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,62 min; m/z = 337 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
3a	2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-9-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-7*H*-purin-8(9*H*)-ona	(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-metanoamina	2	1,63	351
3b	3-(8-oxo-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-7*H*-purin-9(8*H)*-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	3-aminopiperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	2	2,33	436
3c	9-(2-metoxietil)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9*H*)-ona	2-metoxietilamina	2	1,55	311
3d	9-(8-fluorocroman-4-il)-2-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-7*H*-purin-8(9H)-ona	8-fluorocroman-4-amina	1	16,07	403
3e	(2S)-2-(8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propanoato de metilo	Hidrocloruro de éster metílico de L-alanina	3	1,73	339
3f	3-(8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	3	2,13	422
3g	4-(8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo	4-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo	3	2,35	461
3h	9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	1-metilpiperidin-4-amina	4	1,38	350
3i	5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-2(3H)-ona	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-amina	4	1,48	391

Ejemplo 4

3-(7-metil-8-oxo-9-tetrahidro-2H-piran-4-il-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del ejemplo 1 (48 mg, 0,13 mmol) en DMF (6 ml), se añadió una dispersión de NaH al 55-65 % en aceite mineral (7,3 mg, 0,18 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadió MeI (0,015 ml, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con solución acuosa saturada de NaCl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x10 ml) y CH_2Cl_2 (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas MeOH/CH_2Cl_2 de polaridad creciente como eluyente para dar 50 mg del compuesto deseado (rendimiento cuantitativo).
LC-MS (procedimiento 1): t_R = 15,48 min; m/z = 376 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z
4a	3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7-metil-8-oxo-7*H*-purin-9(*8H*)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	Ejemplo 1b	2	3,22	475
4b	3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7-metil-8-oxo-7*H*-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo	Ejemplo 1c	2	3,22	475
4c	9-(8-fluorocroman-4-il)-7-metil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7*H*-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 3d	1	16,83	417

Ejemplo 5

3-(7-metil-8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo

A una solución del ejemplo 3b (70 mg, 0,160 mmol) en DMF (3,5 ml), a 0 ºC, se añadieron ^{t}BuOK (27 mg, 0,24 mmol) y MeI (0,019 ml, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se evaporó hasta sequedad. El residuo crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (ISCO Rf) utilizando mezclas de CH_2Cl_2/MeOH de polaridad creciente como eluyente para dar 64 mg del producto deseado (rendimiento del 89 %).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 2,58 min; m/z = 450 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
5a	7-metil-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-7*H*-purin-8(9*H*)-ona	ejemplo 3	2	1,83	351
5b	3-(1-metil-2-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2,3-dihidro-*1H*-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	ejemplo 2	2	2,62	375
5c	9-(2-metoxietil)-7-metil-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-*7H*-purin-8(*9H*)-ona	Ejemplo 3c	2	1,77	325
5d	7-metil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 3a	2	1,87	365
5e	3-(9-(4,4-difluorociclohexil)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 1e	2	2,32	410
5f	3-(9-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)-8,9-dihidro-7-metil-8-oxopurin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 1f	2	1,75	410
5g	3-(5-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1-metil-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	Ejemplo 2d	2	2,54	474
5h	3-(9-(2-fluorobencil)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 1g	1	17,66	400
5i	9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-(5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 1j	4	1,85	460
5j	3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-3(2H)-il)-piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	Ejemplo 2a	3	2,73	449
5k	3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7-metil-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)-pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	Ejemplo 1k	3	2,52	461
5l	3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7-metil-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)-pirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo	Ejemplo 1l	3	2,50	461
5m	3-(7-metil-8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)-pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	Ejemplo 3f	3	2,40	436
5n	3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-3(2H)-il)-pirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo	Ejemplo 2b	3	2,50	435
5o	3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)-pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	Ejemplo 2c	5	2,98	436
5p	3-(1-etil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)-piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (1)	Ejemplo 2a	4	2,57	463

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
5q	4-(7-metil-8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)-piperidin-1-carboxilato de ter-butilo	Ejemplo 3g	3	2,68	475
5r	3-(7-metil-8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)-piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	Ejemplo 3b	3	2,62	450
5s	1-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 2e	3	2,02	350
5t	3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo	Ejemplo 2f	3	2,73	449
5u	4-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7-metil-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)-piperidin-1-carboxilato de ter-butilo	Ejemplo 1q	3	2,68	475
5v	3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7-metil-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo	Ejemplo 1r	3	2,47	447

(1) yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo como material de partida

Ejemplo 6

(S)-3-(8-oxo-9-(piperidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro

A una solución del Ejemplo 1b (45 mg, 0,10 mmol) en dioxano (3 ml), se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad para dar 48 mg del compuesto deseado (rendimiento del 100 %).
LC-MS (procedimiento 2): t_R = 1,73 min; m/z = 361 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
6a	(*R*)-3-(8-oxo-9-(piperidin-3-il)-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro	Ejemplo 1c	2	1,73	361
6b	(*R*)-3-(7-metil-8-oxo-9-(piperidin-3-il)-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro	Ejemplo 4b	2	2,05	375
6c	(S)-3-(7-metil-8-oxo-9-(piperidin-3-il)-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro	Ejemplo 4a	2	2,05	375
6d	9-(piperidin-4-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7*H*-purin-8(9*H*)-ona	Ejemplo 3g	2	1,28	336
6e	*(S)*-3-(2-oxo-3-(piperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro	Ejemplo 2d	2	1,54	360
6f	(S)-3-(1-metil-2-oxo-3-(piperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro	Ejemplo 5g	2	1,68	374
6g	(S)-1-metil-3-(piperidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona hidrocloruro	Ejemplo 5j	1	12,46	349
6h	(S)-3-(7-metil-8-oxo-9-(pirrolidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro	Ejemplo 5k	3	1,62	361
6i	(R)-3-(7-metil-8-oxo-9-(pirrolidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro	Ejemplo 5l	3	1,62	361
6j	(S)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(pirrolidin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona hidrocloruro	Ejemplo 3f	3	1,23	322
6k	(S)-7-metil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(pirrolidin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona hidrocloruro	Ejemplo 5m	3	1,48	336

Ejemplo	Nombre del compuesto	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
6l	(S)-3-(8-oxo-9-(pirrolidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro (1)	Ejemplo 1k	3	1,35	347
6m	(R)-1-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona hidrocloruro	Ejemplo 5n	3	1,57	335
6n	(R)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona hidrocloruro (1)	Ejemplo 2b	3	1,40	321
6o	(R)-3-(8-oxo-9-(pirrolidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro (1)	Ejemplo 1l	3	1,33	347
6p	(S)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(pirrolidin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona hidrocloruro	Ejemplo 2c	3	1,40	321
6q	(S)-1-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona hidrocloruro	Ejemplo 5o	3	1,57	335
6r	(S)-2-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(piperidin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona hidrocloruro	Ejemplo 1m	3	1,57	350
6s	(S)-1-etil-3-(piperidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona hidrocloruro	Ejemplo 5p	4	1,56	363
6t	7-metil-9-(piperidin-4-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona hidrocloruro	Ejemplo 5q	4	1,23	350
6u	(S)-7-metil-9-(piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona hidrocloruro	Ejemplo 5r	3	1,67	350
6v	(S)-9-(piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona hidrocloruro	Ejemplo 3b	3	1,43	336
6w	(R)-1-metil-3-(piperidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 5t	3	1,77	349
6x	(S)-3-(piperidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona hidrocloruro	Ejemplo 2a	3	1,60	335
6y	3-(7-metil-8-oxo-9-(piperidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro	Ejemplo 5u	3	1,67	375
6z	(S)-3-(3-(piperidin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro	Ejemplo 18e	3	1,68	3.44
6aa	(S)-3-(2-metil-3-(piperidin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro	Ejemplo 18f	3	1,72	358
6ab	3-(8-oxo-9-(piperidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo (1)	Ejemplo 1q	1	11,13	361
6ac	3-(9-(azetidin-3-il)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro	Ejemplo 5v	3	1,50	347
6ad	(S)-3-(piperidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina hidrocloruro	Ejemplo 18i	3	1,65	319
6ae	(S)-2-metil-3-(piperidin-3-il)-5-(pirazolo(1,5-a)piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina hidrocloruro	Ejemplo 21m	3	1,48	333

(1) la reacción se realizó con TFA/CH_2Cl_2 en vez de solución HCl 4 M en dioxano, y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$.

Ejemplo 7

(S)-3-(9-(1-(2-cianoacetil)-piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del compuesto obtenido en el ejemplo 6 (45 mg, 0,095 mmol) en DMF anhidro (3 ml), se añadieron lentamente 2-cianoacetato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (69 mg, 0,38 mmol) y TEA anhidra (0,09 ml, 0,665 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y el disolvente se concentró. Se enfrió rápidamente con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se sometió

a cromatografía ultrarrápida en un sistema de separación rápida de gel de sílice (ISCO Rf) utilizando mezclas hexanos/acetona de polaridad creciente como eluyente para dar 11,7 mg del compuesto deseado (rendimiento del 29 %).
LC-MS (procedimiento 2): t_R = 1,93 min; m/z = 428 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
7a	(R)-3-(9-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6a	2	1,93	428
7b	(*R*)-3-(9-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6b	2	2,30	442
7c	(S)-3-(9-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6c	2	2,30	442
7d	3-(9-(1-(2-cianoacetil)pirrolidin-3-il)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	3-(7-metil-8-oxo-9-(pirrolidin-3-il)-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro (1)	2	1,68	428
7e	3-(9-((1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il)-metil)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	3-(7-metil-8-oxo-9-(piperidin-4-ilmetil)-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro (2)	2	1,80	456
7f	(*S*)-3-oxo-3-(3-(8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-il)propanonitrilo	Ejemplo 6v	2	2,05	403
7g	(S)-3-(3-(7-metil-8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7*H*-purin-9(*8H*-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	Ejemplo 6u	2	2,58	417
7h	(S)-3-(3-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6e	2	1,64	427
7i	(S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	Ejemplo 6g	5	1,95	416
7j	3-(9-(1-(2-cianoacetil)azetidin-3-il)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6ac	2	2,10	414
7k	(S)-3-(3-(2-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	Ejemplo 6r	3	1,73	417
7l	(S)-3-(3-(1-etil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	Ejemplo 6s	4	1,87	430
7m	3-oxo-3-(4-(8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a)-piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-il)propanonitrilo	Ejemplo 6d	4	1,32	403

Ejemplo	Nombre del compuesto	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
7n	(S)-3-(3-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6f	3	2,02	441
7o	(R)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	Ejemplo 6w	4	1,71	416
7p	(S)-3-oxo-3-(3-(2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)propanonitrilo	Ejemplo 6x	3	1,75	402
7q	3-(9-(1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6y	3	1,82	442
7r	(S)-3-(3-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6z	5	2,20	411
7s	(S)-3-(3-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6aa	5	2,09	425
7t	(S)-3-(3-(2-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	Ejemplo 6ae	3	1,85	400
7u	(S)-3-oxo-3-(3-(5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il)propanonitrilo	Ejemplo 6ad	3	1,77	386

(1) obtenido como en el ejemplo 6, pero utilizando 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo como material de partida.

(2) obtenido como en el ejemplo 6, pero utilizando 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo como material de partida

Ejemplo 8

(S)-3-(9-(1-acetilpiperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del compuesto obtenido en el ejemplo 6 (31 mg, 0,063 mmol) en DMF anhidra (3 ml), se añadieron anhídrido acético (0,007 ml, 0,08 mmol) y TEA anhidra (0,02 ml, 0,127 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y el disolvente se concentró. Se enfrió rápidamente con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se sometió a cromatografía ultrarrápida en un sistema de separación rápida de gel de sílice (ISCO Rf) utilizando mezclas hexanos/acetona de polaridad creciente como eluyente para dar 14,5 mg del compuesto deseado (rendimiento del 57 %).
LC-MS (procedimiento 2): t_R = 1,87 min; m/z = 403 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 8, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
8a	(S)-9-(1-acetilpiperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7*H*-purin-8(9*H*)-ona	Ejemplo 6v	2	1,55	378
8b	3-(9-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6ab	1	13,31	403
8c	9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6d	4	1,30	378

Ejemplo	Nombre del compuesto	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
8d	(S)-3-(1-isobutirilpiperidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (1)	Ejemplo 6x	3	2,00	405
8e	(S)-3-(9-(1-acetilpiperidin-3-il)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6c	3	1,88	417
8f	(S)-3-(1-acetilpiperidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6x	3	1,72	377
8g	3-(9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6y	3	1,78	417
8h	3-(9-(1-acetilazetidin-3-il)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6ac	3	1,62	389

(1) utilizando cloruro de isobutirilo en lugar de anhidrído acético como material de partida.

Ejemplos 9

(S)-3-(9-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del compuesto obtenido en el ejemplo 6 (31 mg, 0,063 mmol) en DMF anhidro (3 ml), se añadieron anhídrido metanosulfónico (13 mg, 0,08 mmol) y TEA anhidra (0,02 ml, 0,127 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y el disolvente se concentró. Se enfrió rápidamente con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (ISCO Rf) utilizando mezclas hexanos/acetona de polaridad creciente como eluyente para dar 14,3 mg del compuesto del título (rendimiento del 52 %).
LC-MS (procedimiento 1 PCB): t_R = 2,08 min; m/z = 439 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 9, pero utilizando los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
9a	(S)-9-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-7*H*-purin-8(9*H*)-ona	Ejemplo 6v y cloruro de metanosulfonilo	2	1,70	414
9b	(S)-3-(8-oxo-9-(1-(propilsulfonil)piperidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y cloruro de propano-1-sulfonilo	5	2,48	467
9c	(S)-3-(8-oxo-9-(1-(2,2,2-trifluoroetilsulfonil)-piperidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y cloruro de 2,2,2-trifluoroetansulfonilo	5	2,55	507
9d	(S)-3-(9-(1-(isobutilsulfonil)piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y cloruro de 2-metilpropano-1-sulfonilo	3	2,70	481
9e	(S)-3-(8-oxo-9-(1-(3,3,3-trifluoropropilsulfonil)piperidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo.	Ejemplo 6 y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo	3	2,70	521
9f	(S)-1-metil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6g y cloruro de metanosulfonilo	4	1,81	427
9g	(S)-2-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6r y cloruro de metanosulfonilo	3	1,87	428
9h	7-(2-oxopropil)-9-(1-(2-oxopropil)piperidin-4-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6d y 1-cloropropan-2-ona	4	1,66	448

Ejemplo	Nombre del compuesto	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
9i	9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6t y cloruro de acetilo	4	1,42	392
9j	(S)-3-(3-(1-isobutirilpiperidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6e y cloruro de isobutirilo	5	2,52	430
9k	(S)-3-(3-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6e y cloruro de metanosulfonilo	3	1,92	438
9l	(S)-3-(7-metil-9-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6c y cloruro de metanosulfonilo	3	2,05	453
9m	(S)-3-(9-(1-(etilsulfonil)piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y cloruro de etilsulfonilo	3	1,90	453
9n	(S)-3-(9-(1-isobutirilpiperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y cloruro de isobutirilo	3	1,95	431
9o	3-(7-metil-9-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6y y cloruro de metanosulfonilo	3	1,95	453
9p	3-(9-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6ab y cloruro de metanosulfonilo	1	14,06	439
9q	(S)-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6x y cloruro de metanosulfonilo	3	1,85	413
9r	3-(7-metil-9-(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6ac y cloruro de metanosulfonilo	3	2,30	425
9s	(S)-3-(3-(1-acetilpiperidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6e y cloruro de acetilo	5	2,25	402
9t	(S)-3-(1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-il)-1-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6g y cloruro de 2-metoxiacetilo	4	1,68	421
9u	(S)-1-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetilsulfonil)piperidin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6g y cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo	4	2,17	495

Ejemplo 10

(S)-3-(9-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una solución de N,N-dimetilglicina (10 mg, 0,095 mmol) en DMF anhidro (2 ml) se añadió $HOBt \cdot H_2O$. Después de 15 min, se añadieron EDC·HCl (24 mg, 0,126 mmol) y el compuesto obtenido en el ejemplo 6 (31 mg, 0,063 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y el disolvente se concentró. Se enfrió rápidamente con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (ISCO Rf) utilizando mezclas hexanos/acetona de polaridad creciente como eluyente para dar 8,2 mg del compuesto del título (rendimiento del 29 %).
LC-MS procedimiento 3): t_R = 1,67 min; m/z = 446 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 10, pero utilizando el correspondiente material de partida, se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
10a	(*S*)-3-(9-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y ácido glicólico	3	1,52	419
10b	(S)-3-(9-(1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin)-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico	3	1,75	447
10c	3-(8-oxo-9-((S)-1-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y ácido (S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico	3	1,75	459
10d	(S)-3-(9-(1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y ácido 2-metoxiacético	3	1,65	433
10e	(S)-3-(9-(1-(2-etilbutanoil)piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y ácido 2-etilbutanoico	3	2,20	459
10f	(S)-3-(9-(1-(2-(3-metilisoxazol-5-il)-acetil)piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)acético	3	1,82	484
10g	3-(9-((S)-1-((S)-2-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y ácido (S)-2-metoxipropanoico	5	2,23	447
10h	(S)-3-(8-oxo-9-(1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y ácido 3,3,3-trifluoropropanoico	3	1,97	471
10i	(S)-2-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(1-propionilpiperidin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6r y ácido propiónico	3	1,85	406
10j	(S)-9-(1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-il)-2-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6r y ácido 2-metoxiacético	3	1,72	422
10k	(S)-7-(2-metoxiacetil)-9-(1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-il)-2-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6r y ácido 2-metoxiacético	3	2,13	494
10l	(S)-9-(1-acetilpiperidin-3-il)-2-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6r y ácido acético	3	1,70	392
10m	(S)-9-(1-2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)-2-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6r y ácido 2-hidroxiacético	3	1,60	408
10n	(S)-3-(9-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y ácido ciclopropanocarboxílico	3	1,88	429
10o	(S)-3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-1-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6g y ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico	4	1,76	435
10p	(S)-3-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)-1-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6g y ácido 2-hidroxiacético	4	1,59	407
10q	(S)-3-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-1-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6g y N,N-dimetilglicina	4	1,65	434

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
10r	1-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3-((S)-1-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperidin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6g y ácido (S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico	4	1,76	447
10s	(S)-1-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3-(1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6g y ácido 3,3,3-trifluoropropanoico	4	1,99	459

Ejemplo 11

(S)-3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9 (8H)-il)-N,N-dimetilpiperidin-1-sulfonamida

A una solución del compuesto obtenido en el ejemplo 6 (110 mg, 0,22 mmol) en DMF anhidro (3 ml), se añadieron cloruro de N,N-dimetilsulfamoílo (0,03 ml, 0,27 mmol) y TEA anhidra (0,13 ml, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y el disolvente se concentró. Se enfrió rápidamente con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (ISCO Rf) utilizando mezclas hexanos/acetona de polaridad creciente como eluyente para dar 39,2 mg del compuesto del título (rendimiento del 38 %).
LC-MS (procedimiento 1): t_R = 1,95 min; m/z = 468 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 11, pero utilizando los materiales de partida correspondientes, se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Procedimiento de HPLC	tR (min)	m/z (MH+)
11a	(S)-N,N-dimetil-3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)-piperidin-1-sulfonamida	Ejemplo 6g	4	2,05	456

Ejemplo 12

3-(9-(1-acetilipirrolidin-3-il)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

a) 3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero utilizando 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo en lugar de tetrahidro-2H-piran-4-amina, se obtuvo el compuesto deseado.

b) 3-(2-{5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7-metil-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 25 %).

c) 3-(7-metil-8-oxo-9-(pirrolidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 100 %).

d) Compuesto del título

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 8, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 22 %),
LC-MS (procedimiento 2): t_R = 1,67 min; m/z = 403 (MH^+).

Ejemplo 13

3-(7-metil-9-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo.

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 9, pero utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 12, sección c, como material de partida, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 15 %).
LC-MS (procedimiento 2): t_R = 1,83 min; m/z = 439 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13, pero utilizando los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
13a	(S)-3-(7-metil-9-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6h	3	2,35	439
13b	(R)-3-(7-metil-9-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6i	3	2,35	439
13c	(S)-9-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6j	3	1,53	400
13d	(S)-7-metil-9-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6k	3	1,77	414
13e	(S)-3-(9-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 61	3	1,63	425
13f	(R)-1-metil-3-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6m	3	1,90	413
13g	(R)-3-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6n	3	1,72	399
13h	(R)-3-(9-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6o	3	1,62	425
13i	(S)-3-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6p	3	1,72	399
13j	(S)-1-metil-3-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6q	3	1,92	413
13k	(S)-7-metil-9-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6u	3	1,93	428

Ejemplo 14

Ácido (2R)-2-[2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il]propanoico

A una suspensión del ejemplo 1a (65 mg, 018 mmol) en dioxano (1,6 ml) y H_2O (0,8 ml) a 0 ºC se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (15 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h y a temperatura ambiente durante 26 h. El pH de la solución se ajustó a 5 mediante la adición de una solución acuosa de HCl al 10 %. El disolvente se eliminó en vacío y el sólido resultante se suspendió en Et_2O (10 ml) y se concentró. El sólido resultante se lavó con agua (2x5 ml), hexanos (3 ml) y Et_2O (2x5 ml) para dar 57 mg del producto deseado (91 %).
LC-MS (procedimiento 1): t_R = 13,59 min; m/z = 350 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 14, pero utilizando los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
14a	Ácido (2S)-2-[2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il]propanoico	Ejemplo 1i	1	13,59	350
14b	Ácido (S)-2-(8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)propanoico	Ejemplo 3e	3	1,10	325

Ejemplo 15

(2R)-2-[2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida

A una solución de $HOBt \cdot H_2O$ (31 mg, 0,20 mmol) y TEA (0,068 ml, 0,49 mmol) en THF (1 ml) se añadió el ejemplo 14 (70 mg, 0,20 mmol). Después de 15 min, se añadieron EDC·HCl (40 mg, 0,21 mmol) e hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetilamina (14,6 mg, 0,11 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 días. A continuación, se enfrió rápidamente con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas $MeOH/CH_2Cl_2$ de polaridad creciente como eluyente, para dar 18 mg del compuesto deseado (rendimiento del 50 %).
LC-MS (procedimiento 1): t_R = 15,34 min; m/z = 431 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 15, pero utilizando el material de partida correspondiente, se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
15a	(2R)-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)-N-metilpropanamida	Ejemplo 14 y N-metilamina	1	13,62	363
15b	(2S)-2-[2-(5-cianopirazolo[1,5-al]piridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il]-3-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)butanamida	Ácido (2S)-2-[2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)-3-metilbutanoico (1) y 2,2,2-trifluoroetilamina	3	2,08	459
15c	(R)-2-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)-N-(2-hidroxietil)propanamida	Ejemplo 14 y 2-aminoetanol	3	1,35	393
15d	(R)-2-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)-N-(ciclopropilmetil)propanamida	Ejemplo 14 y ciclopropilmetanoamina	3	1,75	403
15e	(R)-2-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)propanamida	Ejemplo 14 y N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina	3	1,48	420
15f	(R)-2-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)-N-etilpropanamida	Ejemplo 14 y N-etilamina	3	1,57	377
15g	(R)-2-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)-N-isopropilpropanamida	Ejemplo 14 y N-isopropilamina	3	1,70	391
15h	(R)-2-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-y])-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)-N,N-dimetilpropanamida	Ejemplo 14 y N,N-dimetilamina	3	1,53	377
15i	(S)-2-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida	Ejemplo 14a y 2,2,2-trifluoroetilamina	3	1,72	431
15j	(S)-N-metil-2-(8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)-propanamida	Ejemplo 14b y N-metilamina	3	1,35	338
15k	(S)-N,N-dimetil-2-(8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)-propanamida	Ejemplo 14b y N,N-dimetilamina	5	1,90	352

(1) Obtenido como en el ejemplo 14 pero utilizando HCl/Dioxano 4M/H_2O (1:1) en lugar de $LiOH \cdot H_20$, e hidrocloruro del éster metílico de L-Valina como material de partida.

Ejemplo 16

3-(7-(2-metoxietil)-8-oxo-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del ejemplo 1 (50 mg, 0,14 mmol) en DMF (8 ml), se añadió una dispersión de NaH al 55-65 % en aceite mineral (6 mg, 0,15 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió éter metílico de 2-bromoetilo (0,032 ml, 0,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 14,5 h. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las fases

orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas de EtOAc/hexanos de polaridad creciente como eluyente, para dar 36 mg del compuesto deseado (rendimiento del 62 %).
LC-MS (procedimiento 1): t_R = 16,17 min; m/z = 420 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 16, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
16a	*(S)*-3-(9-(1-(2-cianoacetil)pjperidin-3-il)-7-(2-(dimetilamino)etil)-8-oxo-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	2-bromo-N,N-dimetiletanoamina y ejemplo 1b (1)	2	1,95	499
16b	*(S)*-3-(7-(2-(dimetilamino)etil)-8-oxo-9-(piperidin-3-il)-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	2-bromo-N,N-dimetiletanoamina y ejemplo 1b (2)	2	1,83	432
16c	7-(2-(dimetilamino)etil)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-purin-8(9H)-ona)	2-bromo-N,N-dimetiletanoamina y ejemplo 3	2	1,921	408
16d	3-(7-(2-(dimetilamino)etil)-8-oxo-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	2-bromo-N,N-dimetiletanoamina y ejemplo 1	1	14,79	433
16e	3-(7-(2-(dimetilamino)etil)-9-(8-fluorocroman-4-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	2-bromo-N,N-dimetiletanoamina y ejemplo 1p	4	2,12	499
16f	3-(9-(8-fluorocroman-4-il)-7-(2-metoxietil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	Éter 2-bromoetilmetilo y ejemplo 1p	4	2,20	486
16g	3-(9-(8-fluorocroman-4-il)-7-(3-hidroxipropil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	3-bromopropan-1-ol y ejemplo 1p	4	1,96	486
16h	(S)-3-(3-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	2-bromo-N,N-dimetiletanoamina y ejemplo 2a (1)	4	1,73	473
16i	(S)-3-(3-(1-(2-metoxietil)-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)-piperidin-1-il-3-oxopropanonitrilo	Éter 2-bromoetilmetilo y ejemplo 2a (1)	4	1,82	460
16j	*(S)*-3-(3-(1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	(bromometil)ciclopropano y ejemplo 2a (1)	4	2,08	456

(1) seguido por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6 (desdoblamiento de ter-butoxicarbonilo) y 7 (formación de amida).
(2) seguido por desdoblamiento de ter-butoxicarbonilo como en el ejemplo 6

Ejemplo 17

3-(7-(2-hidroxietil)-8-oxo-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

a) 3-(7-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-8-oxo-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del ejemplo 1 (50 mg, 0,14 mmol) en DMF (8 ml) se añadió una dispersión de NaH al 55-65 % en aceite mineral (6 mg, 0,15 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió (2-bromoetoxi)-ter-butildimetilsilano (0,074 ml, 0,34 mmol) y la reacción se agitó a 50 ºC durante 14,5 h. La

mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas hexanos/EtOAc de polaridad creciente como eluyente, para dar 55 mg del compuesto deseado (rendimiento del 76 %).

b) Compuesto del título

A una solución del compuesto obtenido en la sección anterior (55 mg, 0,10 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución de TBAF 1 M en THF (0,14 ml, 0,14 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x10 ml) y CH_2Cl_2 (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas MeOH/EtOAc de polaridad creciente como eluyente, para dar 39 mg del compuesto deseado (rendimiento del 91 %).
LC-MS (procedimiento 1): t_R = 14,13 min; m/z = 406 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 17, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
17a	(S)-3-(9-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-7-(2-hidroxietil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 1b (1)	1	1,68	472
17b	*(S)*-3-(7-(2-hidroxietil)-8-oxo-9-(piperidin-3-il)-8,9-dihidro-7*H*-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo hidrocloruro	Ejemplo 1b (2)	1	1,55	405
17c	3-(9-(8-fluorocroman-4-il)-7-(2-hidroxietil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 1p	1	15,99	472

(1) Seguido por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6 (desdoblamiento de ter-butoxicarbonilo) y 7 (formación de amida).
(2) Seguido por desdoblamiento de *ter*-butoxicarbonilo como el ejemplo 6

Ejemplo 18

3-(9-tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a)piridin-5-carbonitrilo

A una suspensión del compuesto obtenido en el ejemplo 1, sección d (100 mg, 0,30 mmol) en EtOH (1 ml) se añadieron monohidrato de PTSA (5,7 mg, 0,03 mmol) y ortoformiato de trietilo (1 ml). La mezcla de reacción se calentó en un horno de microondas CEM Explorer a 123 ºC y 270 W durante 30 min. Después, se evaporó hasta sequedad. El producto en crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas MeOH/EtOAc de polaridad creciente como eluyente, para dar 81 mg del compuesto deseado (rendimiento del 79 %).
LC-MS (procedimiento 1): t_R = 14,56 min; m/z = 346 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 18, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
18a	3-(8-metil-9-tetrahidro-2*H*-piran-4-il-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 1 sección d y ortoacetato de trietilo	1	14,77	360
18b	3-(9-(4,4-difluorociclohexil)-8-metil-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	ortoacetato de trietilo y 3-(5-amino-4-(4,4-difluorociclohexilamino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo (1)	2	2,17	394
18c	3-(9-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)-8-metil-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	ortoacetato de trietilo y 3-(5-amino-4-(1,1-dioxotetrahidrotien-3-il)aminopirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo (2)	2	1,65	394

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
18d	5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	Ejemplo de referencia 2g y ortoformiato de trietilo	3	1,85	320
18e	3-(5-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	Ejemplo de referencia 2h y ortoformiato de trietilo	3	2,33	444
18f	3-(5-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	Ejemplo de referencia 2h y ortoacetato de trietilo	3	2,57	458
18g	2-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	Ejemplo de referencia 2g y ortoacetato de trietilo	3	1,92	334
18h	3-(9-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-8-metil-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo de referencia 2j y ortoacetato de trietilo	3	1,70	374
18i	3-(5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	Ejemplo de referencia 2d y ortoformiato de trietilo	3	1,77	386

(1) obtenido en el ejemplo 1e, sección d
(2) obtenido en el ejemplo 1f, sección d

Ejemplo 19

3-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una suspensión del compuesto obtenido en el ejemplo 2, sección d (33,6 mg, 0,1 mmol) en EtOH (1,5 ml), se añadieron ácido cítrico (2 mg, 0,1 mmol) y ortoformiato de trietilo (340 µl, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un horno de microondas CEM Explorer a 145 ºC y 270 W durante 2,5 horas. El residuo crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (ISCO Rf) utilizando mezclas hexanos/acetona de polaridad creciente como eluyente para producir 14,2 mg del producto deseado (rendimiento del 41 %).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,76 min; m/z = 345 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 19, pero utilizando el material de partida correspondiente, se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
19a	(S)-3-(3-(1-acetilpiperidin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b)-piridin-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo de referencia 2f	5	2,22	386

Ejemplo 20

3-(2-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del compuesto obtenido en el ejemplo 2 sección d (56,4 mg, 0,169 mmol) en EtOH (1,5 ml) se añadieron monohidrato de PTSA (3,21 mg, 0,017 mmol) y ortoacetato de trietilo (547 mg, 3,37 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un horno microondas CEM Explorer a 145 ºC y 270 W durante 2,5 horas. El residuo crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (ISCO Rf) utilizando mezclas de CH_2Cl_2/MeOH de polaridad creciente como eluyente para dar el producto deseado (rendimiento del 15 %).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,79 min; m/z = 359,5 (MH^+).

Ejemplo 21

3-(8-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del compuesto obtenido en el ejemplo 1 sección d (100 mg, 0,30 mmol) en AcOH (0,025 ml) y DMA (2,5 ml) se añadió 1 metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (46 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 140 ºC durante 19 h. La mezcla en crudo se enfrió rápidamente con H_2O (10 ml), se extrajo con EtOAc (3x10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas de hexano/EtOAc de polaridad creciente como eluyente para dar 40 mg del compuesto deseado (rendimiento del 31 %).
LC-MS (procedimiento 1): t_R = 16,436 min; m/z = 426 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21, pero utilizando el material de partida correspondiente, se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
21a	3-(8-(pirimidin-5-il)-9-tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 1 sección d y pirimidin-5-carbaldehído	4	1,67	424
21b	3-(9-(8-fluorocroman-4-il)-8-(pirimidin-5-il)-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-al]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo de referencia 2e y pirimidin-5-carbaldehído	1	16,34	490
21c	3-(9-(8-fluorocroman-4-il)-8-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo de referencia 2e y 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído	1	18,4	492
21d	2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-(1H-pirrol-2-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina	Ejemplo de referencia 2c y 1H-pirrol-2-carbaldehído	3	2,15	386
21e	8-(5-metiltiofen-2-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina	Ejemplo de referencia 2c y 5-metiltiofen-2-carbaldehído	3	2,52	417
21f	8-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina	Ejemplo de referencia 2c y 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído	3	2,05	401
21g	2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purina	Ejemplo de referencia 2c y 3,3,3-trifluoropropanal	3	2,22	403
21h	8-(1H-pirazol-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina	Ejemplo de referencia 2c y 1H-pirazol-3-carbaldehído	3	1,83	387
21i	8-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina	Ejemplo de referencia 2c y 1-metil-1H-pirrol-2-carbaldehído	3	2,33	400
21j	2-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purin-8-il) tiazol	Ejemplo de referencia 2c y tiazol-2-carbaldehído	3	2,43	404
21k	2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-(tiofen-2-il)-9H-purina	Ejemplo de referencia 2c y tiofen-2-carbaldehído	3	2,32	403
21l	(S)-3-(9-(1-acetilpiperidin-3-il)-8-(pirimidin-5-il)-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a)piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo de referencia 2 y pirimidin-5-carbaldehído	3	1,8	465
21m	3-(2-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo	Ejemplo de referencia 2d y acetaldehído	3	2,60	433

Ejemplo 22

3-[8-(etilamino)-9-tetrahidro-2H-piran-4-il-9H-purin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una suspensión del compuesto obtenido en el ejemplo 1 sección d (100 mg, 0,30 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml), isotiocianato de etilo (0,042 ml, 0,48 mmol), se añadieron EDC·HCl (171 mg, 0,89 mmol) y DIPEA (0,25 ml, 1,49 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un horno de microondas CEM Explorer a 80 ºC y 150 W durante 30 min. Después, se evaporó hasta sequedad. El producto crudo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice utilizando mezclas MeOH/EtOAc de polaridad creciente como eluyente, para dar 42 mg del compuesto deseado (rendimiento del 36 %).
LC-MS (procedimiento 1): t_R = 15,64 min; m/z = 389 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 22, pero utilizando el material de partida correspondiente, se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
22a	3-(8-(piridin-3-ilamino)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9*H*-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 1 sección d, piridin-3-isotiocianato	1	16,20	438
22b	3-(8-(etilamino)-9-(8-fluorocroman-4-il)-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo de referencia 2e y isotiocianato de etilo	1	17,07	455
22c	3-(9-(8-fluorocroman-4-il)-8-(piridin-3-ilamino)-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo de referencia 2e y piridin-3-isotiocianato	1	17,22	504

Ejemplo 23

8-ciclopentil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina

A una solución del ejemplo de referencia 2c (0,05 g, 0,16 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron ciclopentanocarbaldehído (0,018 ml, 0,17 mmol) y bisulfito de sodio (0,030 g, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 ºC durante 6 h. El disolvente se concentró y el residuo crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (ISCO Companion) utilizando mezclas de CH_2Cl_2/MeOH de polaridad creciente como eluyente para producir 37 mg del producto deseado (rendimiento del 60 %).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 2,40 min; m/z = 389 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 23, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
23a	(S)-3-(9-(1-acetilpiperidin-3-il)-8-etil-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo de referencia 2 y propionaldehído	5	2,42	415
23b	(S)-3-(9-(1-acetilpiperidin-3-il)-8-isopropil-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo de referencia 2 e isobutiraldehído	5	2,57	429
23c	(S)-3-(9-(1-acetilpiperidin-3-il)-8-metil-9H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]-piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo de referencia 2 y acetaldehído	3	1,78	401
23d	8-ciclopropil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purina	Ejemplo de referencia 2c y ciclopropanocarbaldehído	3	2,05	361

Ejemplo 24

(S)-3-(1-acetilpiperidin-3-il)-1-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

A una solución del ejemplo 6g (250 mg, 0,65 mmol) en piridina (10 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,92 ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se concentró y el residuo crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (SP1 Biotage) utilizando mezclas

EtOAc/MeOH de polaridad creciente como eluyente para producir 196 mg del producto deseado (rendimiento del 78 %).
LC-MS (procedimiento 4): t_R = 1,66 min; m/z = 391 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 24, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
24a	(S)-1-metil-3-(1-pivaloilpiperidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6g y cloruro de pivaloílo	4	2,10	433
24b	(S)-3-(1-(4-fluorobenzoil)piperidin-3-il)-1-metil-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6g y cloruro de 4-fluorobenzoílo	4	2,11	472
24c	(S)-1-metil-3-(1-propionilpiperidin-3-il)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]-piridin-2(3H)-ona	Ejemplo 6g y cloruro de propionilo	4	1,79	405

Ejemplo 25

(S)-1-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-carbonil)ciclopropano-carbonitrilo

A una solución de ácido 1-ciano-1-ciclopropanocarboxílico (65 mg, 0,58 mmol), en DMF (7 ml), se añadieron DIEA (0,31 ml, 1,7 mmol), el ejemplo 6g (248 mg, 0,64 mmol) y HBTU (266 mg, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró y el residuo crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (SP1 Biotage) utilizando mezclas EtOAc/MeOH de polaridad creciente como eluyente para dar lo deseado con rendimiento cuantitativo.
LC-MS (procedimiento 4): t_R = 1,92 min; m/z = 442 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 25, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
25a	9-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-2-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6d y ácido isobutírico	4	1,59	406
25b	9-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6d y ácido 2-(dimetilamino)acético	4	1,34	421

Ejemplo 26

3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-metilo

A una solución del ejemplo 6 (200 mg, 0,26 mmol) en DMF (2,6 ml), se añadieron cloroformiato de metilo (27 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (0,068 ml, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó tres veces con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron hasta sequedad. El residuo crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (ISCO Combiflash) utilizando mezclas de CH_2Cl_2/MeOH de polaridad creciente como eluyente para dar 36 mg del producto deseado (rendimiento del 32 %).
LC-MS (procedimiento 5): t_R = 2,37 min; m/z = 419 (MH^+),

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 26, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
26a	3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-etilo	Ejemplo 6 y cloroformiato de etilo	5	2,53	433
26b	3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-isobutilo	Ejemplo 6 y cloroformiato de isobutilo	5	2,82	461
26c	(S)-3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)-N-isopropilpiperidin-1-carboxamida	Ejemplo 6 e isocianato de isopropilo	5	2,33	446
26d	(S)-N-ter-butil-3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carboxamida	Ejemplo 6 e isocianato de *ter-butilo*	5	2,52	460°
26e	9-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purina-7-carboxilato de (S)-etilo	Ejemplo 7f y cloroformiato de etilo	5	2,62	475
26f	(S)-3-(3-(7-acetil-8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	Ejemplo 7f y cloruro de acetilo	5	2,60	445
26g	(S)-9-(1-acetilpiperidin-3-il)-7-metil-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-8(9H)-ona	Ejemplo 6u y cloruro de acetilo	3	1,80	392
26h	(S)-N-isopropil-3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxamida	Ejemplo 7p e isocianato de isopropilo	4	1,85	434
26i	(S)-3-(3-(1-acetil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo	Ejemplo 7p y cloruro de acetilo	4	2,01	444
26j	3-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-carboxilato de (S)-etilo	Ejemplo 7p y cloroformiato de etilo	4	1,97	474

Ejemplo 27

(S)-3-(9-(1-(1-cianociclopropanocarbonil)piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 25, pero utilizando HATU en lugar de HBTU y el ejemplo 6 en lugar del ejemplo 6g, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 30 %).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,87 min; m/z = 454 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 27, pero utilizando los materiales de partida correspondientes, se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH+)
27a	(S)-3-(9-(1-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)-piperidin-3-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo	Ejemplo 6 y ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico	3	1,7	455

Ejemplo 28

(R)-3-(9-(1-hidroxipropan-2-il)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del ejemplo 14 (60 mg, 0,17 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC, se añadió una solución de complejo de borano THF 1 M en THF (0,69 ml, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se enfrió rápidamente con MeOH (10 ml) y la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo

crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (ISCO Combiflash) utilizando mezclas de CH_2Cl_2/MeOH de polaridad creciente como eluyente para dar 4 mg del producto deseado (rendimiento del 7 %).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 2,02 min; m/z = 336 (MH^+).

Ejemplo 29

(S)-3-(3-(2-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9H-purin-9-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo

a) 3-(2-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9H-purin-9-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 18, pero utilizando el ejemplo de referencia 2a en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 1, sección d, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 10 %).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 2,53 min; m/z = 434 (MH^+).

b) Hidrocloruro de (S)-2-(5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(piperidin-3-il)-9H-purina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento cuantitativo).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,7 min; m/z = 334 (MH^+).

c) Compuesto del título

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 57 %).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,78 min; m/z = 401 (MH^+).

Ejemplo 30

1-(4-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9H-purin-9-il)piperidin-1-il)etanona

a) Hidrocloruro de 9-(piperidin-4-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin)-3-il)-9H-purina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 29, secciones a y b, pero utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2b en lugar del ejemplo de referencia 2a, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 10 %).

b) Compuesto del título

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 24, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento cuantitativo).
LC-MS (procedimiento 4): t_R = 1,35 min; m/z = 362 (MH^+).

Ejemplo 31

Acetato de (S)-(9-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-il)metilo

a) 3-(7-(acetoximetil)-8-oxo-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-purin-9 (8H)-il)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4, pero utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 3b en lugar del ejemplo 1 y acetato de bromometilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 83 %).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 2,72 min; m/z = 508 (MH^+).

b) Acetato de (S)-(8-oxo-9-(piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-il)metilo hidrocloruro

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento cuantitativo).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,80 min; m/z = 408 (MH^+).

c) Compuesto del título

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 36 %).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,82 min; m/z = 475 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 31, pero utilizando los materiales de partida correspondientes, se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH+)

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH+)
31a	Acetato de (S)-(3-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metilo	Ejemplo 7p	4	1,84	474

Ejemplo 32

(R)-3-(9-(1-hidroxipropan-2-il)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una solución del Ejemplo 28 (20 mg, 0,06 mmol) en AcN (2 ml) y DMF (0,5 ml) se agregaron óxido de plata (I) (28 mg, 0,12 mmol) y yoduro de metilo (0,006 ml, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite® y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (ISCO Combiflash) utilizando mezclas de CH_2Cl_2/MeOH de polaridad creciente como eluyente para dar 6 mg del producto deseado (rendimiento del 29 %).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,75 min; m/z = 350 (MH^+).

Ejemplo 33

2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purin-8-amina

A una solución del ejemplo de referencia 2c (144 mg, 0,46 mmol) en EtOH (4 ml), se añadió bromuro de cianógeno (147 mg, 1,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se disolvió en EtOAc y se lavó tres veces con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron hasta sequedad. El crudo de reacción se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,53 min; m/z = 336 (MH^+)

Ejemplo 34

1-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purin-8-il)pirrolidin-2-ona

A una suspensión del ejemplo 33 (25 mg, 0,075 mmol) en DMF (1,5 ml), se añadieron DIPEA (0,04 ml, 0,22 mmol) y cloruro de 4-bromobutirilo (0,01 ml, 0,082 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad y se obtuvieron 1,7 mg del compuesto del título (rendimiento del 6 %) después de purificación por HPLC preparativa.
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,82 min; m/z = 404 (MH^+)

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 34, pero utilizando en cada caso los materiales de partida correspondientes, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Procedimiento de HPLC	t_R (min)	m/z (MH^+)
34a	N-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purin-8-il)isobutiramida	Ejemplo 33 y cloruro de isobutirilo	3	1,97	406
34b	N-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purin-8-il)propionamida	Ejemplo 33 y cloruro de propionilo	3	1,77	392
34c	N-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-9H-purin-8-il)acetamida	Ejemplo 33 y cloruro de acetilo	3	1,60	378

Ejemplo 35

3-(9-(trans-4-hidroxiciclohexil)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

a) 3-(9-(trans-4-(ter-butildimetilsililoxi)ciclohexil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

A una suspensión del ejemplo 1o (584 mg, 1,55 mmol) en DMF (15 ml), se añadieron imidazol (265 mg, 3,89 mmol) y ter-butilclorodimetilsilano (281 mg, 1,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad, se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó tres veces con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron hasta sequedad. El crudo de reacción se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 3,38 min; m/z = 490 (MH^+)

b) 3-(9-(trans-4-(ter-butildimetilsililoxi)ciclohexil)-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-5-carbonitrilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 72 %).
LC-MS (procedimiento 2): t_R = 3,67 min; m/z = 504 (MH^+).

c) Compuesto del título

A una suspensión del compuesto obtenido en la sección anterior (246 mg, 0,488 mmol) en AcN (10 ml), a 0 ºC, se añadió una solución de TBAF 1 M en THF (0,73 ml, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad, se disolvió en EtOAc y se lavó tres veces con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron hasta sequedad. El residuo crudo se cromatografió en un sistema de separación rápida de gel de sílice (ISCO Combiflash) utilizando mezclas de CH_2Cl_2/MeOH de polaridad creciente como eluyente para dar 77 mg del producto deseado (rendimiento del 40 %).
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,82 min; m/z = 390 (MH^+).

Ejemplo 36

2-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

a) Ácido 2-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)acético

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 14, pero utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 1n en lugar del ejemplo 1a, se obtuvo el compuesto deseado.
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,05 min; m/z = 336 (MH^+).

b) Compuesto del título

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 15, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior y 2,2,2-trifluoroetilamina, se obtuvo el compuesto deseado.
LC-MS (procedimiento 3): t_R = 1,065 min; m/z = 417 (MH^+).

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 36, pero utilizando los materiales de partida correspondientes, se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre	Materiales de partida	Procedimiento de HPLC	tR (min)	m/z (MH^+)
36a	2-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-8-oxo-7H-purin-9(8H)-il)-N-etilacetamida	N-etilamina	3	1,40	363

Ejemplo de referencia 37

2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-7-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-purin-8(9H)-ona

a) 2-cloro-N4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4,5-diamina

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, sección d, pero utilizando el compuesto obtenido en el ejemplo 1 sección a en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 1 sección c, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento cuantitativo).
LC-MS (procedimiento 1): t_R = 6,73 min; m/z = 229 (MH^+).

b) 2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-purin-8(9H)-ona

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, sección e, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 1, sección d, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 83 %).
LC-MS (procedimiento 1): t_R = 7,16 min; m/z = 254 (MH^+).

c) 2-cloro-7-metil-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-purin-8(9H)-ona

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5, pero utilizando el compuesto obtenido en la sección anterior en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 3b, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento del 58 %).
LC-MS (procedimiento 1): t_R = 7,51 min; m/z = 268 (MH^+).

d) Compuesto del título

A una suspensión del compuesto obtenido en la sección anterior (30 mg, 0,11 mmol) en EtOH (0,5 ml) y dioxano (1 ml), se añadió imidazo[1,2-a]piridina (16 mg, 0,13 mmol), trifenilfosfina (5,8 mg, 0,02 mmol), carbonato de potasio (3,1 mg, 0,22 mmol) y acetato de paladio(II) (2,5 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un horno microondas CEM Explorer a 110 ºC durante 10 min y a 90 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite® y el disolvente se concentró. Se purificó una muestra mediante HPLC preparativa.
LC-MS (procedimiento 4): t_R = 1,55 min; m/z = 351 (MH^+).

Ejemplo 38

Inhibición de la actividad de la JAK3

La inhibición de la actividad de la quinasa JAK3 se determinó en microplacas de ensayo de 384 pocillos utilizando el kit de péptido Tyr 6 del kit de ensayo de quinasas Z'-Lyte®, suministrado por Invitrogen (Ref: PV4122), siguiendo las instrucciones del fabricante.

En un volumen final de 10 µl por pocillo, 2,5 µl del producto a ensayar disuelto en DMSO al 4 % (concentración final del producto a ensayar, 0,1-10.000 nM) se incubaron con 0,3 µg/ml del dominio catalítico de JAK3 humana (secuencia de aminoácidos 281-1124), 2 µM del péptido sustrato Tyr 6 de Z'-Lyte® y 4 µM de ATP; todos los componentes se disolvieron en tampón Hepes 50 mM pH 7,5, cloruro de magnesio(II) 10 mM, EGTA 1 mM y Brij® 35 al 0,01 %. La reacción se inició con la adición de dicho ATP 4 µM; después de la incubación durante 1 hora a 25 ºC, se añadieron 5 µl de reactivo de desarrollo Tyr 6 A Z'-Lyte® y la mezcla se incubó durante 1 hora a 25 ºC. Luego se cuantificó la fosforilación en cada pocillo utilizando un lector de microplacas de fluorescencia Safire2® de Tecan.

Los compuestos 1 a 1b, 1d a 1j, 1n a 1p, 1s, 2, 2e, 3 a 3e, 3h a 3i, 4, 4b a 5i, 5s, 6 a 6b, 6d a 6f, 6x, 7 a 7d, 7f a 16a y 16c a 17a, 17c a 19, 20 a 29, 31 a 37 mostraron más del 50 % de inhibición de la actividad de la JAK3 a 1 µM en este ensayo.

Ejemplo 39

Inhibición de la actividad de la JAK2

La inhibición de la actividad de la quinasa JAK2 se determinó en microplacas de ensayo de 384 pocillos utilizando el kit del péptido Tyr 6 del kit de ensayo de Z'-Lyte®, suministrado por Invitrogen (Ref.: PV4122), siguiendo las instrucciones del fabricante.

En un volumen final de 10 µl por pocillo, 2,5 µl del producto a ensayar disuelto en DMSO al 4 % (concentración final del producto a ensayar, 0,1-10.000 nM) se incubaron con 0,5 µg/pocillo del dominio catalítico de JAK2 humano, 2 µM del péptido sustrato Tyr 6 de Z'-Lyte® y 16 µM de ATP; todos los componentes se disolvieron en tampón Hepes 50 mM pH 7,5, cloruro de Magnesio(II) 10 mM, EGTA 1 mM y Brij® 35 al 0,01 %. La reacción se inició con la adición de dichos 16 µM de ATP; después de la incubación durante 1 hora a 25 ºC, se añadieron 5 µl de reactivo de desarrollo Tyr 6 de A Z'-Lyte® y la mezcla se incubó durante 1 hora a 25 ºC. Luego se cuantificó la fosforilación en cada pocillo utilizando un lector de microplacas Safire2® de Tecan.

Los compuestos 1 a 1b, 1e a 1g, 1n a 1p, 1s, 2, 2e, 3, 3b, 3d, 3e, 4, 4c, 5, 5a, 5b, 5e, 5f, 5h, 5i, 5s, 7 a 7c, 7f a 7n, 7p, 7r a 7u, 8 a 8c, 8d, 8f a 8h, 9a, 9b, 9c, 9f, 9g, 9i a 9k, 9m a 9s, 10a, 10b, 10e, 10h, 10i, 10k, 10l, 10m, 10n, 13b a 13k, 15 a 15b, 15f, 15h, 15i, 15k, 16, 16a, 16d a 16f, 17 a 17c, 18a, 18b, 18d a 18i, 19, 20, 21a a 21d, 21g a 21i, 21k, 22 a 23, 23d, 24, 24a, 24b, 24c, 25, 26, 26a, 26c, 26d, 26e, 26f, 26g, 27, 27a, 29, 31, 33, 34, 34b y 35 a 36a mostraron más del 50 % de inhibición de la actividad de la JAK2 a 1 µM en este ensayo.

Ejemplo 40

Determinación de depuración en microsomas de hígado humano

Una concentración única (1 µM en tampón de pH 7,4) de un compuesto a ensayar se incubó con microsomas de hígado humano durante 0,10, 30 y 60 minutos a 37 ºC (0,4 mg de proteína/ml). El grado de metabolismo hepático se midió mediante LC-MS/MS como la disminución en el área del pico del compuesto original y se expresó como depuración intrínseca.
En este ensayo se ensayaron varios compuestos de la invención.

Ejemplo 41

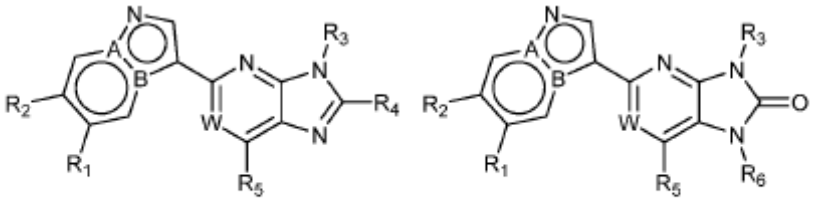
Citotoxicidad en el ensayo de células Hep G_2

Se utilizó azul Alamar (AB) para evaluar la posible toxicidad de un compuesto a ensayar en células de carcinoma de hepatocitos humanos ($HepG_2$). Las células (20.000 células/pocillo) se cultivaron en placas de 96 pocillos en presencia del compuesto a diferentes concentraciones (1 a 20 µM) que contenían DMSO al 0,2 % durante 72 h a 37 ºC. Después de la adición de AB, se midió la fluorescencia. Se calculó el valor EC_{50}, definido como la

concentración del compuesto que da como resultado una disminución de la fluorescencia AB equivalente al 50 % del control.
En este ensayo se ensayaron varios compuestos de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o II:



I II

en donde

A es nitrógeno y B es carbono;

W es CH o N;

R_1 y R_2 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_8$ o $-SR_8$;

R_3 es alquilo C_{1-4}, R_9-alquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10};

R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}CONR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}R_7NCO$-alquilo C_{0-4}, $R_{12}R_7NCONR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}CO_2NR_7$-alquilo C_{0-4}, $R_{13}SO_2NR_7$-alquilo C_{0-4}, $-OR_{12}$ o Cy_2-alquilo C_{0-4}; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-OR_{12}$, $-NR_7R_{12}$, o Cy_2-alquilo C_{0-4}, en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4}, $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, $R_{16}CO$-O-alquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{11};

R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R_8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4};

R_9 es halógeno, -CN, $-CONR_7R_{12}$, $-COR_{13}$, $-CO_2R_{12}$, $-OR_{12}$, $-OCONR_7R_{12}$, $-SO_2R_{13}$, $-SO_2NR_7R_{12}$, $-NR_7R_{12}$, $-NR_7COR_{12}$, $-NR_7CONR_7R_{12}$, $-NR_7CO_2R_{13}$ o $-NR_7SO_2R_{13}$;

R_{10} es alquilo C_{1-4} o R_9-alquilo C_{0-4};

R_{11} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, halógeno, -CN, $-CONR_7R_{14}$, $-COR_{14}$, $-CO_2R_{15}$, $-OR_{14}$, $-OCONR_7R_{14}$, $-SO_2R_{15}$, $-SO_2NR_7R_{14}$, $-NR_7R_{14}$, $-NR_7COR_{14}$, $NR_7CONR_7R_{14}$, $-NR_7CO_2R_{15}$ o $-NR_7SO_2R_{15}$;

R_{12} es hidrógeno o R_{13};

R_{13} es alquilo C_{1-5}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, Cy_2-alquilo C_{0-4} o $R_{14}R_7N$-alquilo C_{1-4}; en donde Cy_2 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{11};

R_{14} es hidrógeno o R_{15};

R_{15} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4};

R_{16} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4};

Cy_1 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2; y

Cy_2 es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 6 a 11 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que es carbocíclico o heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde uno o más átomos de C o S del anillo están opcionalmente oxidados formando CO, SO o SO_2.

o una sal del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula II.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en donde R_1 es hidrógeno o -CN.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde R_1 es hidrógeno.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R_2 es hidrógeno.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R_3 es piperidinilo o pirrolidinilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en donde R_3 es piperidin-3-ilo o pirrolidin-3-ilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10}.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en donde R_{10} es R_9 y R_9 es $-COR_{13}$, o SO_2R_{13}.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R_{13} es alquilo C_{1-4} o cianoalquilo C_{1-4}.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en donde R_{13} es metilo, isopropilo o cianometilo.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R_5 es hidrógeno.

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, $R_{12}R_7N$-alquilo C_{1-4}, $R_{16}CO$-alquilo C_{0-4}, $R_{16}CO_2$-alquilo C_{0-4}, Cy_1 o Cy_2-alquilo C_{1-4}, en donde Cy_1 y Cy_2 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{11}.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}.

14. Un compuesto según la reivindicación 12, en donde R_6 es alquilo C_{1-4}.

15. Un compuesto según la reivindicación 13, en donde R_6 es metilo o etilo.

16. Un compuesto según la reivindicación 1 que es (S)-3-(3-(1-metil-2-oxo-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

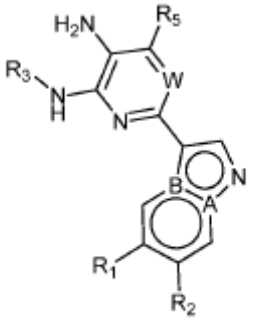
18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso en terapia.

19. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento o prevención de al menos una enfermedad seleccionada entre rechazo del trasplante, enfermedades inmunes, autoinmunes o inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas o trastornos proliferativos.

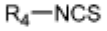
20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre rechazo del trasplante, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, diabetes tipo I, complicaciones de diabetes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, dermatitis atópica, reacciones alérgicas mediadas por mastocitos, enfermedades oculares inflamatorias o autoinmunes, leucemias, linfomas y complicaciones tromboembólicas y alérgicas asociadas con leucemias y linfomas.

21. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I o II según la reivindicación 1, que comprende:

(a) para un compuesto de fórmula I, hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula III



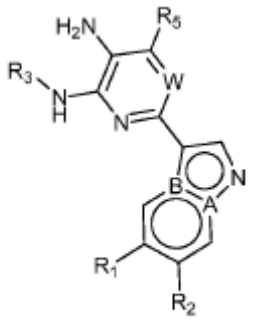
VI



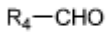
III

en donde A, B, W, R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 tienen el significado descrito en la reivindicación 1; o

(b) para un compuesto de fórmula I, hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula IV



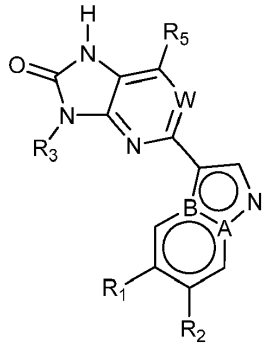
VI



IV

en donde A, B, W, R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 tienen el significado descrito en la reivindicación 1; o

(c) cuando en un compuesto de fórmula II R_6 es hidrógeno (un compuesto de fórmula IIa), hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI, tal como se ha definido anteriormente, con un equivalente sintético para el sintón CO



IIa

en donde A, B, W, R_1, R_2, R_3 y R_5 tienen el significado descrito en la reivindicación 1; o

(d) cuando en un compuesto de fórmula II R_6 es distinto de hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIa con un compuesto de fórmula V (R_6-X) en presencia de una base, en donde X es un grupo saliente; o

(e) transformar, en una sola o en una pluralidad de etapas, un compuesto de fórmula I o II en otro compuesto de fórmula I o II.