

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 170**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2013 PCT/EP2013/078105**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.07.2014 WO14106612**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2013 E 13815781 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2941425**

54 Título: **Compuestos derivados de aminopiridina como inhibidores de LRRK2**

30 Prioridad:

02.01.2013 DK 201300004
02.01.2013 US 201361748142 P
11.03.2013 DK 201300136
12.03.2013 US 201361777120 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.10.2017

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (50.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK y
VERNALIS (R&D) LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

MIKKELSEN, GITTE KOBBERØE;
DAVID, LAURENT;
WATSON, STEPHEN;
SMITH, GARRICK PAUL;
WILLIAMSON, DOUGLAS STEWART y
CHEN, I-JEN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 637 170 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos derivados de aminopiridina como inhibidores de LRRK2

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de aminopiridina que son inhibidores de LRRK2 y por tanto son útiles en terapia, y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa. Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer, y afecta a más del 1% de la población por encima de los 65 años de edad. La enfermedad de Parkinson se caracteriza clínicamente por temblores en reposo, bradicinesia y rigidez muscular. Patológicamente, la enfermedad se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas con la consiguiente reducción de los niveles de dopamina en el cerebro, y por la agregación de la proteína α -sinucleína en las neuronas dopaminérgicas. Dichas agregaciones, denominadas cuerpos de Lewy, están compuestas de α -sinucleína insoluble fosforilada en la serina-129 y ubiquitina. Las estrategias de intervención terapéutica actuales para la enfermedad de Parkinson están dirigidas a aumentar los niveles de dopamina en áreas inervadas por neuronas dopaminérgicas del cerebro. Levodopa es un precursor de dopamina, y se usa terapéuticamente para aumentar los niveles de dopamina. Carbidopa es un inhibidor de la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa, también conocida como DOPA descarboxilasa, y a menudo se administra conjuntamente con levodopa para aumentar la fracción de levodopa que alcanza las regiones clínicamente relevantes del cerebro. Los inhibidores de monoamina oxidasa B se administran para aumentar los niveles de dopamina mediante el bloqueo del metabolismo de la dopamina. Como alternativa, los agonistas de dopamina son administrados para estimular las neuronas dopaminérgicas, un efecto similar al obtenido al aumentar los niveles de dopamina. Aunque estas terapias proporcionan beneficios sintomáticos significativos en el paciente, también están asociadas a efectos secundarios adversos y a menudo se vuelven ineficaces tras un tratamiento prolongado. Cabe destacar que ninguna de las terapias existentes aborda el problema subyacente causante de la enfermedad, es decir, la pérdida progresiva o inactivación de las neuronas dopaminérgicas.

15 La quinasa 2 de repetición rica en leucina (LRRK2) es una proteína de 2527 aminoácidos implicada en la catálisis de la fosforilación y la hidrólisis de GTP-GTD. La secuencia de referencia NCBI para el ARNm de LRRK2 humana es NM_198578.2. Existen evidencias crecientes que muestran una relación entre la LRRK2 y la patogénesis de la enfermedad de Parkinson. Se ha demostrado que la LRRK2 fosforila la α -sinucleína en la serina-129, y como se ha discutido antes dicha forma fosforilada constituye una parte significativa de los cuerpos de Lewy [*BiochemBiophys Res Comm.*, 387, 149-152, 2009]. Adicionalmente, se ha demostrado que polimorfismos de nucleótidos individuales en dominios funcionales de LRRK2 causan la enfermedad de Parkinson familiar y esporádica. Hasta la fecha se han identificado al menos 6 variantes patogénicas, esto es, Gly2019Ser, Ile2020Thr, Arg1441Cys, Arg1441Gly, Arg1441His y Tyr1699Cys [*Parkinsonism Rel. Dis.*, 15, 466-467, 2009; *Movement Dis.*, 25, 2340-2345, 2010; *Neuron*, 44, 601-607, 2004; y *Lancet*, 365, 412-415, 2005]. Cabe destacar que las características clínicas de la enfermedad de Parkinson asociadas a mutaciones de LRRK2 no pueden distinguirse de las presentes en la enfermedad de Parkinson idiopática. Esto sugiere fuertemente un mecanismo patogénico común y que la actividad de la LRRK2 es un factor limitante de la velocidad en la progresión de la enfermedad de Parkinson [*FEBS Journal*, 276, 6436-6444, 2009].

20 La forma patogénica más común de la enfermedad de Parkinson asociada a LRRK2 se da en portadores de la sustitución de aminoácido Gly2019Ser en el dominio de quinasa de la proteína LRRK2. La enfermedad de Parkinson de Gly2019Ser se hereda de forma dominante autosómica, lo que sugiere una mutación de ganancia de función de la proteína LRRK2. Para apoyar esta noción, estudios bioquímicos han demostrado que tanto la sustitución de glicina a serina en la posición de aminoácido 2019 como la sustitución de isoleucina a treonina en la posición de aminoácido 2020 en el dominio de quinasa conducen a un aumento de la actividad de quinasa de la LRRK2 [*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 102, 16842-16847, 2005]. Esto sugiere una implicación causal de la LRRK2 sobre-activa en la patogénesis de las formas familiares de la enfermedad de Parkinson. Por tanto, los inhibidores de LRRK2, que incluyen p.ej. las mutaciones G2019S e I2020T, podrían usarse como tratamiento modificador de la enfermedad en la enfermedad de Parkinson familiar.

25 En estudios celulares y con animales se han identificado varios sitios de fosforilación en la proteína LRRK2. De forma destacada, la fosforilación de la LRRK2 en dos residuos conservados, serina en la posición de aminoácido 910 y serina en la posición de aminoácido 935 de la LRRK2 humana localizados justo en el extremo amino del dominio de repetición rico en leucina, media en la unión a proteínas 14-3-3. Se demostró que la fosforilación en los residuos de serina 910 y 935 es dependiente de una conformación activa de la LRRK2 y además que los inhibidores de quinasa LRRK2 pueden inhibir la fosforilación en estos dos sitios [*Biochem J.*, 430, 405-13, 2010; *J Neurochem.*, 120: 37-45, 2012].

Se ha demostrado que los inhibidores de quinasa LRRK2 inhiben de forma dependiente con la concentración la fosforilación de LRRK2-Ser910 y LRRK2-Ser935 en modelos celulares que expresan LRRK2 y LRRK2-G2019S, así

como en células linfoblastoideas que expresan LRRK2 humana procedentes de pacientes de PD (enfermedad de Parkinson) homocigotos para la mutación G2019S de LRRK2. Adicionalmente, la inhibición de quinasa LRRK2 inhibe de forma dependiente con la dosis la fosforilación de LRRK2-Ser910 y LRRK2-Ser935 en cerebro de ratón tras administración *in vivo* del compuesto. [ACS Med. Chem. Lett., DOI: 10.1021/ml300123a, 2012].

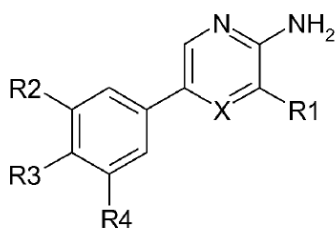
- 5 Los polimorfismos comunes de nucleótido sencillo de la LRRK2 también han sido asociados a la enfermedad de Parkinson [Nat Genet. 2009 Dic.; 41(12):1308-12] [Mov Disorder. Oct 31, 2012, doi: 10.1002/mds.25226]. Un estudio reciente de meta-análisis amplio de genoma donde se realizó una corrección del estatus de portador de G2019S indicó que las variantes comunes de la LRRK2 con menor frecuencia de alelo (MAF) por encima del 1% también estaban asociadas a un aumento del riesgo de enfermedad de Parkinson [Lancet. 377, 641-649, 2011].
 10 Adicionalmente, investigaciones de variantes polimórficas exónicas comunes han destacado diversas variantes de riesgo de la enfermedad de Parkinson de LRRK2: en caucásicos la mutación M1646T, y en la población asiática la mutación A419V y también la mutación previamente descubierta G2385R [Lancet Neurol. 10, 898-908, 2011]. Esto indica que los inhibidores de LRRK2 también podrían ser útiles como tratamiento modificador de la enfermedad en
 15 pacientes con la enfermedad de Parkinson que portan variantes genómicas comunes de LRRK2 tales como M1646T, G2385R y A419V.

De hecho, como se ha discutido anteriormente, puesto que las características clínicas de la enfermedad de Parkinson asociada a LRRK2 e idiopática son muy similares, esto también sugiere que los inhibidores de LRRK2 podrían ser útiles para el tratamiento de la PD esporádica.

- Tal como se ha establecido anteriormente, los inhibidores de LRRK2 pueden ser usados en el tratamiento de la
 20 enfermedad de Parkinson haciendo mención particular a la enfermedad de Parkinson asociada a mutaciones en la LRRK2, tal como Gly2019Ser. Además, también es de esperar que los inhibidores de LRRK2 sean útiles en el tratamiento de otras enfermedades que están asociadas a la LRRK2. La LRRK2 ha sido identificada como componente central de los cuerpos de Lewy y por tanto es de esperar que sea útil en el tratamiento de demencia de
 25 cuerpos de Lewy [Neuropathol. Appl. Neurobiol., 34, 272-283, 2008]. La expresión de ARNm de LRRK2 está altamente enriquecida en cerebro, pulmones, riñón, bazo y sangre, lo que sugiere que el impacto funcional de un aumento de la actividad de LRRK2 probablemente es más relevante en afecciones patogénicas y patológicas asociadas a dichas regiones. Un respaldo a esta teoría se puede encontrar en los estudios que demuestran un
 30 aumento del riesgo de cáncer no cutáneo en portadores de la mutación Gly2019Ser de LRRK2 y especialmente en cáncer renal y de pulmón [Mov. Disorder, 25, 2536-2541, 2010]. La sobre-expresión de LRRK2 mediante amplificación cromosómica también ha sido identificada en carcinomas papilar renal y de tiroides. Asimismo, se ha publicado la asociación genética de la LRRK2 a enfermedades en las que están implicadas respuestas aberrantes del sistema inmune. Éste es el caso de las enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de
 Crohn y la colitis ulcerativa, así como de la lepra [Nat Genet. 42, 1118-1125, 2010; Inflamm. Bowel. Dis. 16, 557-558, 2010; N Engl. J Med. 361, 2609-2618, 2009; Inflamm. Bowel. Dis. doi: 10.1002/ibd.21651, 2011].

35 Sumario de la invención

Los inventores de la presente han descubierto de forma sorprendente determinados derivados de aminopiridina que son inhibidores de la LRRK2. Por consiguiente, en una realización la invención proporciona compuestos de fórmula A, mostrada a continuación



[A]

- 40 en donde

R1 representa triazolilo u oxadizolilo, dicho triazolilo u oxadizolilo puede estar sustituido opcionalmente con 1 grupo R5,

X representa N o CH cuando R1 es triazolilo o cuando R1 es oxadiazol X representa CH,

- 45 R5 representa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1 ó 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O ó S, dicho anillo cicloalquilo o heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1 ó 2 alquilos C₁-C₃ ó 1 ó 2 alcoxi C₁-C₃,

R2, R3 y R4 representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, O(CH₂)_nCF₃, (CH₂)_nR6, (C=O)R6 o (CH₂)_n(C=O)R6, n = 0, 1, 2 ó 3, o

R2 y R3 o R3 y R4 pueden formar junto al átomo al que están unidos un anillo heterocíclico bicíclico de 9-10 miembros con 1 ó 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O ó S, dicho anillo heterocíclico bicíclico puede estar sustituido opcionalmente con 1 ó 2 alquilos C₁-C₆ ó 1 ó 2 alcoxi C₁-C₆,

5 R6 representa un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1, 2 ó 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O ó S, dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido opcionalmente con 1 ó 2 alquilos C₁-C₃ ó 1 ó 2 alcoxi C₁-C₃,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la anterior fórmula A y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En una realización, la invención proporciona compuestos de la anterior fórmula A y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en terapia.

En una realización, la invención proporciona compuestos de la anterior fórmula A y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad asociada a LRRK2.

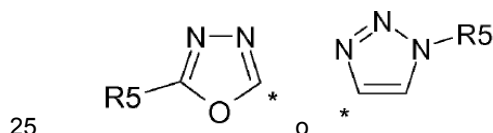
Descripción detallada de la invención

15 Según una realización de la invención, los halógenos de la fórmula A presentada antes se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo o yodo, y los heteroátomos pueden seleccionarse de forma independiente entre N, O ó S.

20 Adicionalmente, el grupo alquilo C₁-C₆ puede seleccionarse del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo o isopentilo, y el grupo alquilo C₁-C₃ puede seleccionarse del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo.

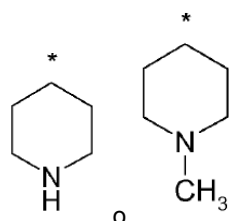
El grupo alcoxi C₁-C₆ puede seleccionarse del grupo que comprende metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, *t*-butoxi, pentoxi, isopropoxi y el grupo alcoxi C₁-C₃ puede seleccionarse del grupo que comprende metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En una realización, R1 en la fórmula A puede seleccionarse del grupo que comprende



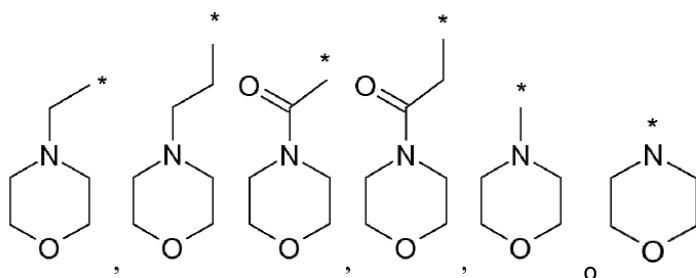
en donde * denota el punto de unión.

R5 en la fórmula A puede seleccionarse del grupo que comprende alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un anillo heterocíclico seleccionado entre



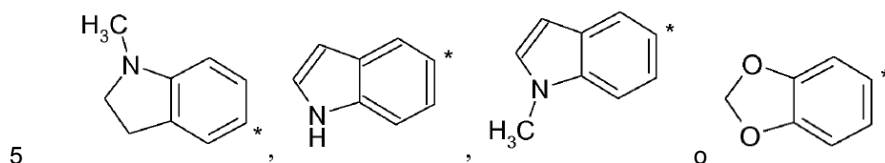
en donde * denota el punto de unión.

R2, R3 y/o R4 en la fórmula A pueden seleccionarse del grupo que comprende



en donde * denota el punto de unión.

R2 y R3 o R3 y R4, según algunas realizaciones, pueden formar un anillo heterocíclico bicíclico junto con el átomo al que están unidos, seleccionado del grupo que comprende



en donde * denota el punto de unión.

En una realización específica, el compuesto se selecciona del grupo que comprende

- 5-(1H-Indol-5-il)-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina,
 3-(5-Ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina,
 10 3-(5-Ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina,
 3-[5-(1-Metil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-p-tolil-piridin-2-ilamina,
 5-(1-Metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-(5-piperidin-4-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina,
 3-(5-Ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-2-ilamina,
 5-(3-Metoxi-fenil)-3-(5-piperidin-4-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina,
 15 5-(3-Metoxi-fenil)-3-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamina,
 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina,
 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina,
 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina,
 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-2-ilamina,
 20 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(4-morfolin-4-il-fenil)-piridin-2-ilamina,
 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina,
 5-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-3-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina,
 (4-(6-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-2-fluorofenil)(morfolino)metanona,
 [4-[6-amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-2-metoxi-fenil]-morfolino-metanona,
 25 3-(1-isopropiltriazol-4-il)-5-[3-metoxi-4-(morfolinometil)fenil]piridin-2-amina,
 5-[4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil]-3-(1-isopropiltriazol-4-il)piridin-2-amina,
 [4-[6-amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-2-metil-fenil]-morfolino-metanona,
 3-(1-Isopropiltriazol-4-il)-5-[3-metil-4-(morfolinometil)fenil]piridin-2-amina,
 [4-[6-amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-2-cloro-fenil]-morfolino-metanona,

5-[3-Cloro-4-(morfolinometil)fenil]-3-(1-isopropiltriazol-4-il)piridin-2-amina,
 3-(1-Isopropiltriazol-4-il)-5-[3-(morfolinometil)fenil]piridin-2-amina,
 [3-[6-Amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]fenil]-morfolino-metanona,
 [3-[6-Amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-5-cloro-fenil]-morfolino-metanona,

5 5-[3-Cloro-5-(morfolinometil)fenil]-3-(1-isopropiltriazol-4-il)piridin-2-amina,
 [4-[6-Amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]fenil]-morfolino-metanona,
 3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[3-(morfolinometil)fenil]piridin-2-amina,
 2-[4-[6-amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]fenil]-1-morfolino-etanona,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Los compuestos mencionados anteriormente pueden estar en una composición como único ingrediente activo, o en combinación con otros ingredientes activos. Adicionalmente, en la composición puede haber uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos preferiblemente tienen un valor de IC50 inferior a 1000 nM.

15 Los compuestos de la presente invención pueden presentar uno o más centros asimétricos y se pretende que cualquier isómero óptico (es decir, enantiómeros o diastereómeros) en forma de isómero óptico separado, puro o parcialmente purificado, y cualquier mezcla de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, es decir, una mezcla de estereoisómeros, queden incluidos dentro del alcance de la invención.

20 En este contexto se entiende que cuando se especifica una forma enantiomérica, el compuesto está en un exceso enantiomérico, p.ej., esencialmente en una forma pura. Por consiguiente, una realización de la invención se refiere a un compuesto de la invención que tiene un exceso enantiomérico de al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 96%, preferiblemente al menos el 98%.

25 Las formas racémicas se pueden resolver en las antípodas ópticas empleando métodos conocidos, por ejemplo mediante separación de las sales diastereoméricas de las mismas con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto de amina ópticamente activo mediante tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en las antípodas ópticas se basa en cromatografía en una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente invención también pueden resolverse mediante la formación de derivados diastereoméricos. Se pueden usar métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los especialistas en la técnica. Dichos métodos incluyen los discutidos por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Nueva York (1981). También se pueden preparar compuestos ópticamente activos a partir de materias primas ópticamente activas.

30 Además, cuando en la molécula hay presente un enlace doble o un sistema de anillo total o parcialmente saturado, se pueden formar isómeros geométricos. Se pretende que cualquier isómero geométrico, en la forma de isómero geométrico separado, puro o parcialmente purificado, o mezclas de los mismos, quede incluido dentro del alcance de la invención. Asimismo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. También se pretende que queden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

35 Adicionalmente, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquier forma tautomérica que los compuestos sean capaces de formar quede incluida dentro del alcance de la presente invención.

40 En el presente contexto, "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, las sales metálicas y las sales de amonio y amonio alquilado farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácida incluyen las sales de ácidos inorgánicos y de ácidos orgánicos.

Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico, y similares.

45 Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinnámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metano sulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilin acéticos, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina, y similares. Otros ejemplos de sales de adición ácida inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, que se incorpora a la presente memoria a modo de referencia.

50

Los ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

Los ejemplos de sales amonio y de amonio alquilado incluyen sales de amonio, metil-, dimetil-, trimetil-, hidroxietil-, dietil-, *n*-butil-, *sec*-butil-, *terc*-butil-, tetrametil-amonio, y similares.

5 El término "aromático" se refiere a un resto cíclico o policíclico que tiene un sistema electrónico $(4n+2)\pi$ insaturado conjugado (en donde n es un número entero positivo), a veces referido como sistema electrónico π deslocalizado. El término "heteroaromático" pretende indicar una estructura de anillo aromático con uno o más heteroátomos. Los ejemplos pueden incluir piridinilo y pirimidinilo.

10 En el presente contexto, "alquilo" pretende indicar un hidrocarburo saturado cíclico, lineal o ramificado. En particular, alquilo C_{1-6} pretende indicar un hidrocarburo tal que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, y del mismo modo, alquilo C_{1-3} pretende indicar un hidrocarburo tal que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo típicos incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo y similares.

15 El término "alcoxi" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula $-O$ -alquilo, en donde alquilo se define como se ha indicado antes. En particular, alcoxi C_1-C_6 pretende indicar un hidrocarburo tal que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, e igualmente alcoxi C_1-C_3 pretende indicar un hidrocarburo tal que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, aunque sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, *t*-butoxi, pentoxi, isopropoxi y similares.

En el presente contexto, "halógeno" pretende indicar miembros del 7º grupo principal de la tabla periódica de los elementos, tal como fluro, cloro, bromo y yodo.

20 "Heteroátomo" pretende significar azufre, oxígeno o nitrógeno.

25 El término "cíclico" tal como se usa en la presente memoria se refiere a cualquier estructura cíclica, incluyendo sistemas de anillos condensados o no condensados alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos y policíclicos. El término "miembros" pretende denotar el número de átomos del esqueleto que constituye el anillo. De esta manera, por ejemplo, piridinilo, piranilo y pirimidinilo son anillos de 6 miembros, y pirrolilo, tetrahidrofurano y tiofenilo son anillos de 5 miembros.

30 Los grupos alquilo tal como se han descrito anteriormente, según algunas realizaciones de la presente invención, también pueden ser cíclicos. Los ejemplos de dichos tipos de grupos alquilo incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctanilo. El término "cicloalquilo" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico saturado. En particular, cicloalquilo C_3-C_6 se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclilo" tal como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a anillos no aromáticos saturados o insaturados que contienen de cinco a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en donde uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos.

35 En algunas realizaciones de la invención, un anillo heterocíclico pretende indicar una estructura de anillo cíclica de 5 ó 6 miembros con 1, 2 ó 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O ó S.

40 El término "heterocíclico" también puede incluir anillos condensados. Un anillo heterocíclico condensado puede contener entre dos y cuatro anillos condensados, en donde el anillo de unión es un anillo heterocíclico, y los otros anillos individuales dentro del anillo heterocíclico fusionado pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos de heterocíclicos incluyen, sin limitación, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidrofurano, benzodiazepinilo, tetrahidroindazolilo, dihidroquinilino, y similares.

En algunas realizaciones el anillo heterocíclico condensado constituye 2 anillos condensados que pueden estar saturados o insaturados para formar un "anillo heterocíclico bicíclico" que constituye una estructura de anillo bicíclica con un total de 9-10 miembros. Dicho anillo heterocíclico bicíclico puede tener 1 o 2 heteroátomos en uno o en ambos anillos.

45 Los ejemplos de "grupos heterocíclicos insaturados" incluyen, por ejemplo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo azepinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo y un grupo pirazinilo; y "grupo heterocíclico saturado" tal como un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo isoxazolidinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo dioxolanilo y un grupo dioxanilo.

Los términos "sustituyentes" o "sustituido" tal como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a grupos que pueden usarse para reemplazar hidrógeno. La molécula sustituida puede estar sustituida a su vez en algunas realizaciones de la invención.

En el presente contexto, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto pretende indicar una cantidad suficiente para curar, aliviar o suprimir parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto es la definida como “cantidad terapéuticamente efectiva”. Las cantidades efectivas para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y del estado general del sujeto. Debe entenderse que la determinación de la dosis apropiada puede realizarse utilizando experimentación rutinaria, p.ej., construyendo una matriz de valores y evaluando diferentes puntos de la matriz, lo cual se haya dentro de las habilidades ordinarias de un médico entrenado.

En el presente contexto, el término “tratamiento” y “tratar” significa el manejo y los cuidados de un paciente para los fines de combatir una enfermedad. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una enfermedad dada padecida por el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, para aliviar los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad. El paciente a tratar preferiblemente es un mamífero, en particular un ser humano. En el presente contexto, “enfermedad” puede usarse como sinónimo de trastorno, afección, malfunción, disfunción, y similares.

Tal como se ha establecido anteriormente, los inhibidores de LRRK2 pueden usarse en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, haciendo mención particular a la enfermedad de Parkinson asociada a mutaciones en la LRRK2, tal como Gly2019Ser. Además, también se espera que los inhibidores de LRRK2 sean útiles en el tratamiento de otras enfermedades asociadas a la LRRK2. La LRRK2 ha sido identificada como un componente central de los cuerpos de Lewy, y por tanto es de esperar que sea útil en el tratamiento de la demencia de cuerpos de Lewy [*Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 34, 272-283, 2008]. La expresión de ARNm de LRRK2 está altamente enriquecida en el cerebro, pulmones, riñón, bazo y sangre, lo que sugiere que el impacto funcional de un aumento de la actividad de LRRK2 probablemente es el más relevante en las afecciones patogénicas y patológicas asociadas a dichas regiones. Esta noción es confirmada por los estudios que muestran un aumento del riesgo de cáncer no cutáneo en portadores de la mutación de LRRK2 Gly2019Ser y especialmente para cáncer renal y de pulmón [*Mov. Disorder*, 25, 2536-2541, 2010]. La sobre-expresión de LRRK2 por amplificación cromosómica ha sido identificada en los carcinomas papilar renal y de tiroides. Asimismo, se ha publicado la asociación genética de la LRRK2 en enfermedades en las que hay implicadas respuestas aberrantes del sistema inmune. Éste es el caso de las enfermedades inflamatorias del intestino, tal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, así como de la lepra [*Nat Genet.* 42, 1118-1125, 2010; *Inflamm. Bowel. Dis.* 16, 557-558, 2010; *N Engl. J Med.* 361, 2609-2618, 2009; *Inflamm. Bowel. Dis.* doi: 10.1002/ibd.21651, 2011].

Por tanto, los compuestos, tal como se han descrito anteriormente en la Fórmula A, o la composición que comprende dichos compuestos, pueden usarse en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se caracteriza por la sobre-expresión de LRRK2 o de una forma mutada de LRRK2, tal como G2019S, I2020T, M1646T, G2385R o A419V.

Estas enfermedades o trastornos pueden ser una enfermedad del SNC seleccionada entre demencia de cuerpos de Lewy o enfermedad de Parkinson, tal como la enfermedad de Parkinson idiopática o la enfermedad de Parkinson esporádica, o en un paciente de enfermedad de Parkinson que porta alguna de las mutaciones de LRRK2 anteriormente mencionadas, en particular la mutación G2019S.

En una realización adicional, los compuestos, tal cual se han descrito previamente en la Fórmula A, o la composición que comprende dichos compuestos, pueden usarse en el tratamiento de cáncer o de un trastorno inmune relacionado que se caracteriza por la sobre-expresión de LRRK2 o de una forma mutada de la LRRK2 tal como G2019S, I2020T, M1646T, G2385R o A419V.

Las enfermedades de cáncer pueden residir en los siguientes órganos, cerebro, pulmones, riñón, bazo o sangre, tal como en el cáncer renal, cáncer de pulmón, cáncer de piel, y los carcinomas papilar renal y de tiroides.

El trastorno inmune relacionado en una realización puede ser la enfermedad de Chron, colitis ulcerativa o lepra.

En una realización, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad de entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. En particular, las dosis diarias pueden estar en el rango de 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis exactas dependerán de la frecuencia y del modo de administración, del sexo, la edad y el peso y la condición general del sujeto a tratar, de la naturaleza y la gravedad de la afección a tratar, de cualesquier enfermedades concomitantes a tratar, del efecto deseado del tratamiento y de otros factores conocidos por los especialistas en la técnica.

Una dosis oral típica para adultos estará en el rango de 1-1000 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 1-500 mg/día.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos como compuestos puros o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis individuales o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así

como con otros adyuvantes o excipientes conocidos de acuerdo a técnicas convencionales, tales como las descritas en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, Mack Publishing Co., 2005. En el presente contexto, "excipiente", "vehículo", "diluyente", "adyuvante" y similares se usan de forma sinónima y se pretende que indiquen lo mismo.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para administración a través de cualquier ruta adecuada, tal como ruta oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (que incluyen subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo preferida la ruta oral. Cabe destacar que la ruta preferida dependerá de la condición general y de la edad del sujeto a tratar, de la naturaleza de la afección a tratar y del ingrediente activo elegido.

10 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosis sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, pueden prepararse con recubrimientos.

Las formas de dosis líquidas para administración oral incluyen disoluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

15 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas esterilizadas e inyectables, así como polvos esterilizados para ser reconstituidos en disoluciones o dispersiones esterilizadas inyectables antes de su uso.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, spray, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

20 De forma conveniente, los compuestos de la invención se administran en una forma de dosis unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 500 mg, tal como 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg de un compuesto de la presente invención.

25 Para administración parenteral, se pueden emplear disoluciones del compuesto de la invención en disolución acuosa esterilizada, propilen glicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o de cacahuete. Dichas disoluciones acuosas deberían estar tamponadas de forma adecuada si es necesario, y el diluyente líquido deberían hacerse isotónico antes con suficiente salino o glucosa. Las disoluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos esterilizados empleados se encuentran todos fácilmente disponibles mediante técnicas estándar conocidas por los especialistas en la técnica.

30 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, disolución acuosa esterilizada y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos son la lactosa, *terra alba*, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácido graso, polioxietileno y agua. Las composiciones farmacéuticas formadas mediante combinación del compuesto de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables son administradas a continuación fácilmente en una variedad de formas de dosis adecuadas para las rutas de administración descritas.

35 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse en forma de unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos, que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y que pueden incluir un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles oralmente pueden estar en la forma de un polvo o de gránulos, de una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o de una emulsión líquida de aceite-en-agua o de agua-en-aceite.

Si se usa un vehículo sólido para administración oral, la preparación puede ser un comprimido, p.ej., colocado en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de partículas, o en forma de pastilla o píldora. La cantidad de vehículo sólido puede variar, pero normalmente estará entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g.

45 Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable esterilizado, tal como una suspensión o disolución líquida acuosa o no acuosa.

Los comprimidos se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios, seguido de la compresión de la mezcla en una máquina de preparar comprimidos convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Se pueden usar cualesquier otros adyuvantes o aditivos usados habitualmente para dichos propósitos, tal como colorantes, aromatizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

55 Todas las referencias, que incluyen publicaciones, solicitudes de patente, y patentes, citadas en la presente memoria se incorporan aquí a modo de referencia en su plenitud, y en la misma extensión que si cada referencia fuera citada individual y específicamente, e indicada como incorporada a modo de referencia, y si fuera presentada

en su totalidad en la presente memoria (hasta la máxima extensión permitida por la ley), independientemente de cualquier incorporación proporcionada de forma separada de documentos particulares realizada en cualquier otro sitio de la presente memoria.

5 El uso de los términos “un”, “una”, y “el”, “la” y referentes similares en el contexto de descripción de la invención, deben considerarse que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o que claramente esté en contradicción con el contexto. Por ejemplo, la frase “el compuesto” debe entenderse que se refiere a varios “compuestos” de la invención, o al aspecto particular descrito, a menos que se indique lo contrario.

10 La descripción en la presente memoria de cualquier aspecto o aspecto de la invención usando términos tales como “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” o “que contiene” en referencia a un elemento o elementos, pretende proporcionar soporte a un aspecto similar o a un aspecto de la invención que “consiste en”, “consiste esencialmente en”, o “comprende sustancialmente” dicho elemento o elementos particulares, a menos que se establezca lo contrario o que entre en clara contradicción con el contexto (p.ej., una composición descrita en la presente memoria como que comprende un elemento particular debería entenderse también que describe una composición que
15 consiste en dicho elemento, a menos que se indique lo contrario o que claramente esté en contradicción con el contexto).

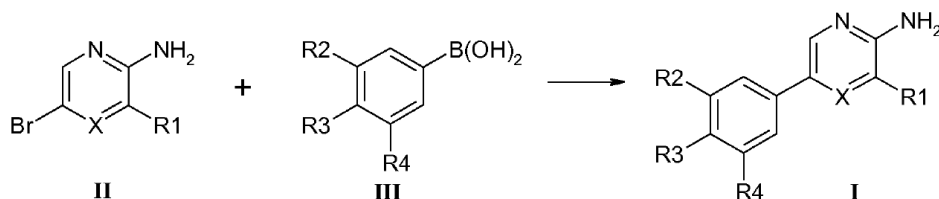
RUTAS SINTÉTICAS

20 Los compuestos de la presente invención de la fórmula general A presentada anteriormente en la presente memoria, en donde R1 a R6 son como se ha definido anteriormente, pueden prepararse mediante los métodos descritos en los siguientes esquemas de reacción y los siguientes ejemplos. En los métodos descritos, es posible hacer uso de variantes o modificaciones, que son por sí mismas conocidas por los químicos especialistas en la técnica o que podrían ser evidentes para la persona especialista en esta técnica. Adicionalmente, otros métodos para preparar compuestos de la invención serán fácilmente evidentes para el especialista en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos.

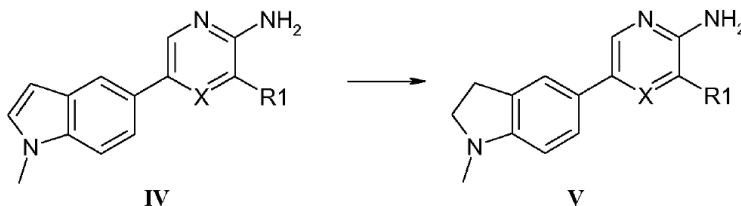
25 Preparación de los compuestos de la invención

Los productos de la invención se pueden preparar mediante los siguientes métodos generales:

30 a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula II, o una sal del mismo, con un ácido borónico de fórmula III o un correspondiente éster de ácido borónico en un disolvente adecuado tal como una mezcla de dioxano y agua en presencia de un catalizador adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio y una base adecuada tal como carbonato de dicesio o carbonato potásico a una temperatura adecuada de entre 60°C y 150°C. La calefacción se puede realizar en un sistema microondas.

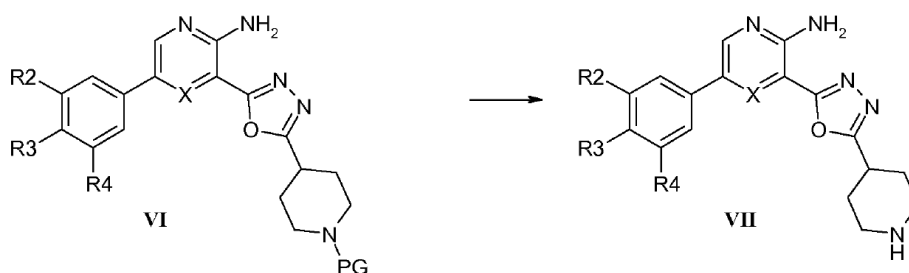


35 b) En donde R2 y R3 junto con el átomo al que están unidos para formar un compuesto como el mostrado en la fórmula V, los compuestos de la invención se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV con TFA y trietilsilano a una temperatura adecuada, tal como 0°C.

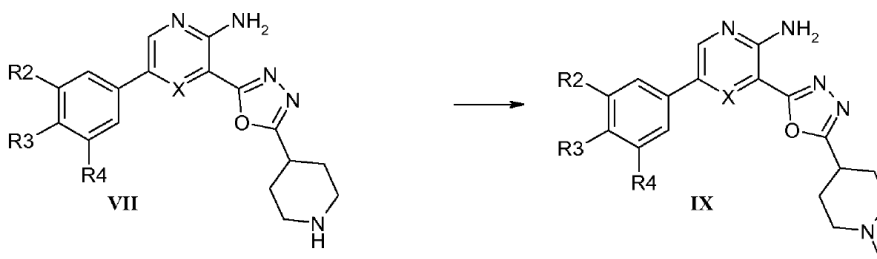


40 c) En donde el grupo R1 es tal como se muestra en la fórmula VI, los compuestos de la invención se pueden preparar eliminando un grupo protector (PG, del inglés “protecting group”) de un compuesto de fórmula VI. Esto utiliza transformaciones químicas estándar conocidas por el especialista en la técnica. Esto incluye tratar un compuesto de fórmula VI, en el que el PG es COO^tBu, con un ácido adecuado tal como cloruro de

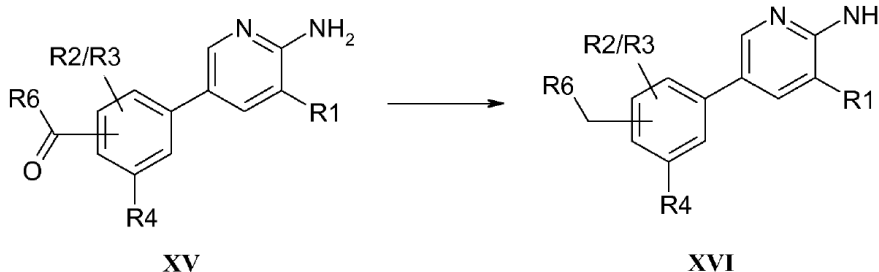
hidrógeno en un disolvente adecuado tal como éter y/o cloroformo a una temperatura adecuada tal como de 0°C a temperatura ambiente.



- 5 d) En donde el grupo R1 es tal como se muestra en la fórmula IX, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante alquilación de un compuesto de fórmula VIII usando una base adecuada tal como NaH y un reactivo alquilante adecuado tal como MeI en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura adecuada tal como 0°C.

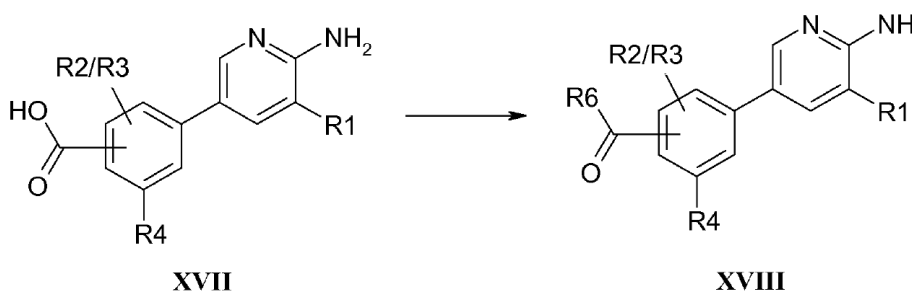


- 10 e) En donde el grupo R2 o R3 es (CO)R6 tal como se muestra en la fórmula XV, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante reducción del carbonilo. Esto se puede hacer usando un agente reductor adecuado tal como BH₃DMS en un disolvente tal como THF a temperaturas entre 0°C y 70°C.



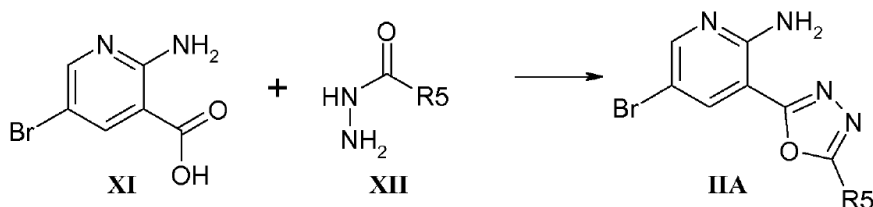
- 15 f) Los compuestos de la invención en donde R2 o R3 es (CO)R6 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XVII con R6H en presencia de un agente activante tal como HATU o EDC junto con HOBT en un disolvente adecuado (p.ej., DMF) a una temperatura adecuada (tal como temperatura ambiente (r.t.)). La reacción puede tener lugar en presencia de una base (p.ej., trietilamina).

g)

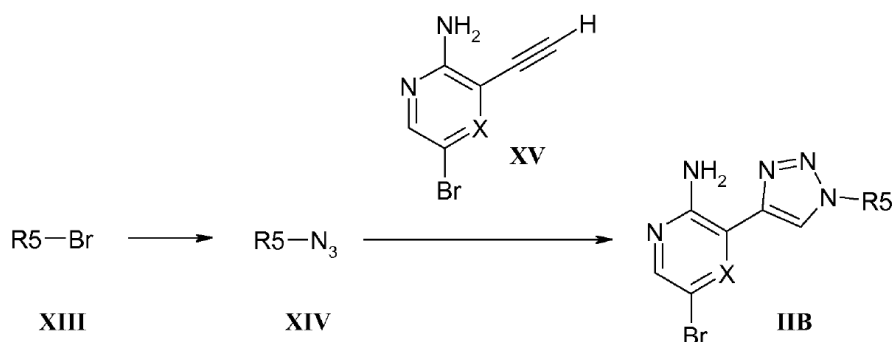


- 20 Los compuestos de fórmula II o las sales de los mismos, donde X= CH y R1 es un [1,3,4]oxadiazol, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XI con una hidrazida de fórmula XII en POCl₃ a temperaturas adecuadas, tales como entre temperatura ambiente y 100°C.

Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XI con una hidrazida de fórmula XII en un disolvente adecuado tal como DMF en presencia de un agente activante tal como HATU en presencia de una base tal como DIPEA a una temperatura adecuada tal como a temperatura ambiente. El producto de esta reacción puede tener un anillo cerrado por atrapamiento con PPh_3 , DBU y CCl_4 en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a una temperatura adecuada tal como a temperatura ambiente.

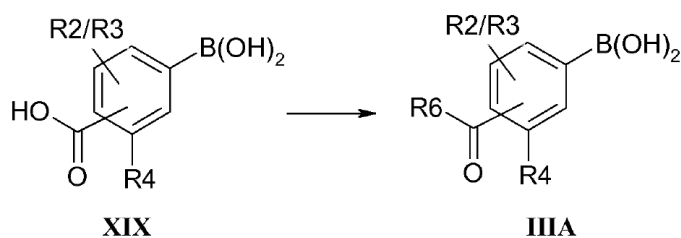


Los compuestos de fórmula II o las sales de los mismos en donde C = CH y R1 es un [1,2,3]triazol pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula XIII con azida sódica en un disolvente adecuado tal como una mezcla de butanol y agua a una temperatura adecuada tal como a 80°C, seguido de la adición de un compuesto de fórmula XV y CuI .



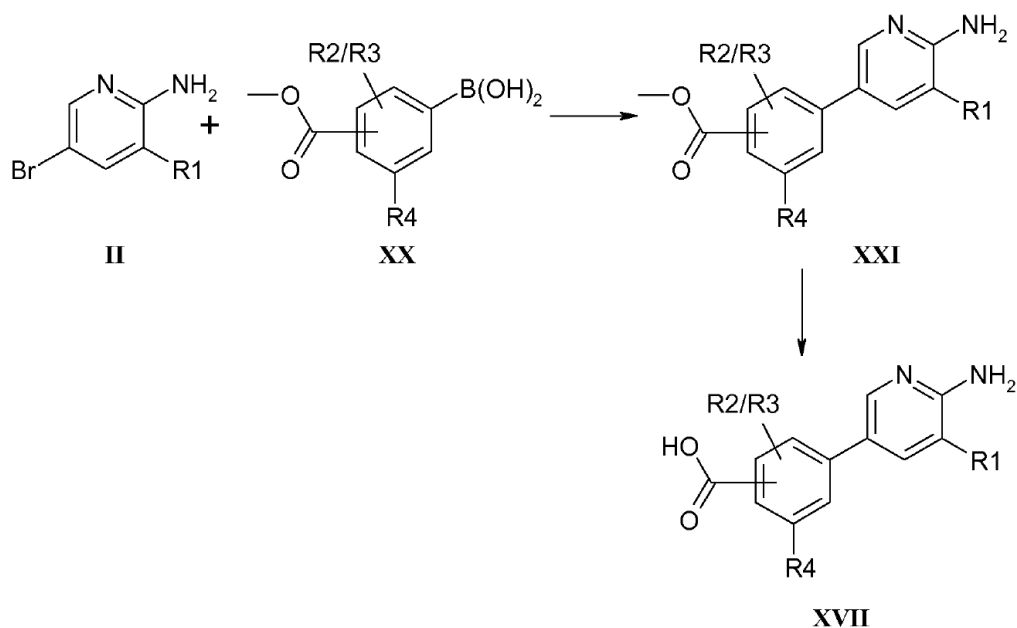
La síntesis de compuestos de fórmula IV, VI y XV se puede llevar a cabo tal como se ha descrito anteriormente para a).

Los compuestos de fórmula III en los que R2 o R3 son $(\text{CO})\text{R}_6$ se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIX con R_6H en presencia de un agente activante tal como HATU o EDC junto con HOBT en un disolvente adecuado (p.ej., DMF) a una temperatura adecuada (tal como temperatura ambiente (r.t.)). La reacción puede tener lugar en presencia de una base (p.ej., trietilamina).



Los compuestos de fórmula XXI pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II o una sal del mismo mediante los métodos descritos anteriormente para a). Los compuestos de fórmula XXI pueden hidrolizarse usando una base adecuada tal como LiOH en un disolvente tal como una mezcla de dioxano y agua a una temperatura de entre temperatura ambiente y 100°C para proporcionar compuestos de fórmula XVII.

20



Experimental:

Métodos generales:

- 5 Se registraron espectros de RMN de ^1H a 400 MHz en un instrumento de RM Varian 400 a $T=298,15\text{ K}$ o a 400 MHz en un instrumento Varian vnmrs. Para la preparación se usaron disolventes deuterados (CDCl_3 , DMSO-d_6 , CD_3OD). Se usó tetrametilsilano como patrón de referencia interno. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en valores de ppm respecto al tetrametilsilano, a menos que se indique lo contrario.

Método A

UPLC-MS Waters Acquity

- 10 - (gestor de disolventes binario, gestor de recolección, PDA, ELSD, gestor de muestras + organizador, SQD)
- Duración 1,15 minutos
- Tipo de columna: Acquity UPLC BEH C18 $1,7\ \mu\text{m}$; $2,1 \times 50\ \text{mm}$
- Temperatura de columna: 60°C
- PDA: 254 nm
- 15 - Temperatura des-solvatación: 350°C
- Fuente de iones: ESCI +/-
- Temperatura de fuente: 150°C
- Caudal de *make-up*: 0,5 mL/min. EtOH
- Caudal: 1,2 mL/min
- 20 - Disolventes:

A: Agua que contiene un 0,1% de ácido fórmico

B: Acetonitrilo que contiene un 5% de agua y un 0,1% de ácido fórmico

Gradiente: Tiempo, minutos	%B	Curva
0,00	10,0	6
1,00	99,9	6
1,01	10,0	6
1,15	10,0	6

Método B

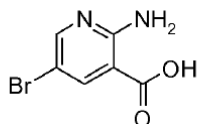
UPLC-MS Waters Acquity

- (gestor de disolventes binario, gestor de recolección, PDA, ELSD, gestor de muestras, TQD)
- Duración 1,15 minutos
- 5 - Tipo de columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm ; 2,1 x 50 mm
- Temperatura de columna: 60°C
- PDA: 254 nm
- Temperatura de sonda: 450°C
- Temperatura de fuente: 150°C
- 10 - Fuente de iones: APPI pos.
- Caudal de dopante: 0,04 mL/min. Tolueno
- Caudal: 1,2 mL/min
- Disolventes:
- A: Agua que contiene un 0,05% de ácido TFA
- 15 B: Acetonitrilo que contiene un 5% de agua y un 0,035% de ácido TFA

Gradiente: Tiempo, minutos	%B	Curva
0,00	10,0	6
1,00	100	6
1,01	10,0	6
1,15	10,0	6

Abreviaturas

- RT: temperatura ambiente
- BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
- 20 DFM: dimetilformamida
- DCM: diclorometano
- EtOAc: acetato de etilo
- HATU: hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
- DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
- 25 DBU: 1,8-diazabicycloundec-7-eno
- THF: tetrahidrofurano
- TFA: ácido trifluoroacético
- ACN: acetonitrilo
- TLC: cromatografía de capa fina
- 30 *Ácido 2-amino-5-bromo-nicotínico:*

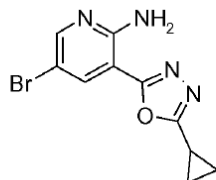


A una disolución de ácido piridin-2-amino-3-carboxílico (2,05 g, 81,1 mmol) en AcOH (250 mL) se añadió bromo (11,0 mL, 199,2 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a RT. Tras completarse la reacción, se evaporó el disolvente completamente a presión reducida, se filtró, se lavó con dietil éter (3 x 75 mL) para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo.

5 Rendimiento: 50,0 g (92,6%)

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 11,7 (3H, br, s), 8,33 (1H, s), 8,20 (1H, s).

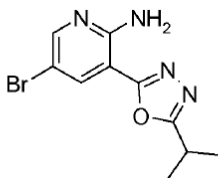
5-Bromo-3-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina:



10 Se agitó durante 18 h a 65°C una disolución de ácido 2-amino-5-bromo-nicotínico (300 mg, 1,38 mmol) e hidrazida de ácido ciclopropanocarboxílico (300 mg, 3,0 mmol) en POCl_3 (30,0 mL). La mezcla de reacción se destiló a presión reducida para obtener un residuo, que se enfrió a 0 °C mediante la adición de agua con hielo y neutralizando con una disolución saturada de NaHCO_3 (100 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para dar lugar a 370 mg de 5-bromo-3-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina sin purificar. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (con una malla de 100-200). La columna se eluyó con EtOAc al 15% en éter de petróleo para producir el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido, que se usó sin ninguna purificación adicional.

15 Rendimiento: 300 mg (Rendimiento: 81%)

5-Bromo-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina:

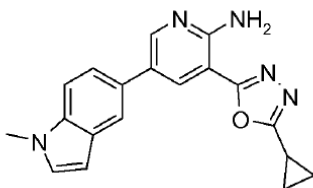


20 A una disolución de ácido 2-amino-5-bromo-nicotínico (1,0 g, 4,60 mmol) en POCl_3 (20 mL) se le añadió hidrazida de ácido isobutírico (705 mg, 6,912 mmol) a RT. La temperatura de reacción se elevó lentamente hasta 100 °C y se agitó durante 18 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se alcalinizó con una disolución de bicarbonato sódico saturada fría (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía de columna usando gel de sílice de malla 100-200. La columna se eluyó con EtOAc al 40% en éter de petróleo para producir el compuesto del título en forma de sólido amarillo.

25 Rendimiento: 650 mg (50%)

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,28-8,27 (1H, d); 8,18-8,17 (1H, d), 7,45 (2H, br, s), 3,32-3,24 (1H, m), 1,38-1,37 (6H, d).

3-(5-Ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina:



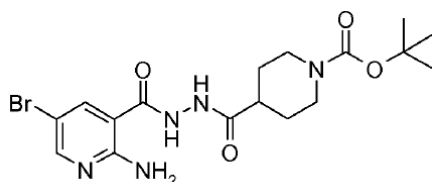
35 A una disolución de 5-bromo-3-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina (500 mg, 1,77 mmol) en dioxano (15,0 mL) y agua (5,0 mL) se añadió K_2CO_3 (730 mg, 5,31 mmol) y ácido N-metilindol-5-borónico (140 mg, 1,95 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 minutos, a continuación se

añadió Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0,088 mmol) y se agitó durante 18 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título sin purificar. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200 y el compuesto se eluyó con acetato de etilo al 40% en éter de petróleo para dar lugar al compuesto del título.

Rendimiento: 350 mg (61%)

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,54-8,53 (1H, d), 8,22-8,21 (1H, d), 7,82-7,81 (1H, d), 7,53-7,51 (1H, d), 7,46-7,44 (1H, d), 7,36-7,35 (1H, d), 7,25 (2H, s ancho, NH₂), 6,48-6,47 (1H, d), 3,82 (3H, s), 2,36-2,33 (m, 1H), 1,20-1,18 (4H, d).

10 *Éster de terc-butilo de ácido 4-[N'-(2-amino-5-bromo-piridin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil]-piperidin-1-carboxílico:*

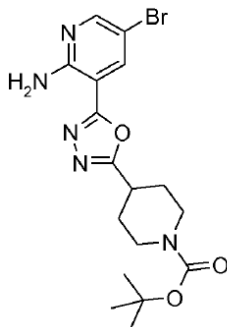


15 A una disolución de ácido 2-amino-5-bromo-nicotínico (1,2 g, 5,53 mmol) en DFM (30 mL) se añadió éster de *terc*-butilo de ácido 4-hidrazinocarbonil-piperidin-1-carboxílico (1,5 g, 6,173 mmol), HATU (2,35 g, 6,184 mmol) y DIPEA (4 mL, 23,56 mmol) a RT. La mezcla de reacción se calentó durante 18 h a RT. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro concentrado a presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. La columna se eluyó con EtOAc al 60% en éter de petróleo para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido blanquecino.

Rendimiento: 1,3 g (53,19%)

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 10,32 (1H, s), 9,92 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,12-8,11 (1H, d), 7,2 (2H, s), 3,96-3,94 (2H, m), 2,77-2,69 (2H, m), 2,50-2,41 (1H, m), 1,73-1,70 (2H, m), 1,49-1,44 (2H, m), 1,40 (9H, s).

Éster de terc-butilo de ácido 4-[5-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico:

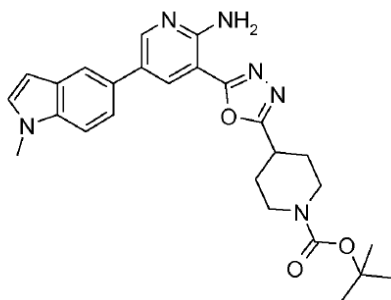


25 A una disolución de éster de *terc*-butilo de ácido 4-[N'-(2-amino-5-bromo-piridin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil]-piperidin-1-carboxílico (1,3 g, 2,939 mmol) en ACN (50 mL) se añadió DBU (1,68 g, 11,035 mmol), PPh₃ (1,95 g, 7,434 mmol) y CCl₄ (4 mL, 41,558 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a RT. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. La columna se eluyó con EtOAc al 40% en éter de petróleo para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 700 mg (56,4%)

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,28-8,27 (1H, d), 8,21-8,20 (1H, d), 7,44 (2H, br, s), 7,2 (2H, s), 3,95-3,91 (2H, m), 3,31-3,23 (1H, m), 2,99 (2H, br, s), 2,08-2,04 (2H, m), 1,74-1,64 (2H, m), 1,41 (9H, s).

35 *Éster de terc-butilo de ácido 4-[5-[2-amino-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico:*

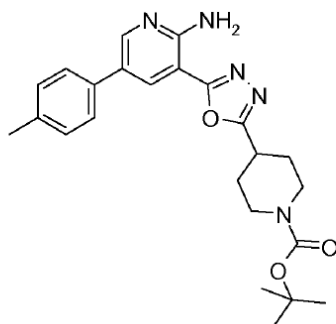


5 A una disolución de éster de *tert*-butilo de ácido 4-[5-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1,1 g, 2,59 mmol) en dioxano (20 mL) y agua (10 mL) se añadió K_2CO_3 (1,07 g, 7,77 mmol) y ácido N-metilindol-5-borónico (0,50 g, 2,85 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 minutos, a continuación se añadió a la mezcla de reacción $Pd(PPh_3)_4$ (0,15 g, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 100 °C. La reacción se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 X 150 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto sin purificar. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200 y el compuesto se eluyó con acetato de etilo al 60% en éter de petróleo para dar lugar a 900 mg del compuesto del título, que fue purificado adicionalmente mediante lavado con cloroformo al 20 % en hexano para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 700 mg (56,9 %)

15 RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,56-8,55 (1H, d), 8,28-8,27 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,53-7,51 (1H, d), 7,47-7,44 (1H, d), 7,36-7,35 (1H, d), 7,30-7,26 (2H, s ancho), 6,48-6,47 (1H, d), 3,97-3,94 (2H, d), 3,82 (3H, s), 3,30-3,27 (1H, m), 3,05-2,92 (2H, m), 2,12-2,08 (2H, d), 1,76-1,66 (2H, m), 1,41 (9H, s).

Éster de *tert*-butilo de ácido 4-[5-(2-amino-5-*p*-tolil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico:

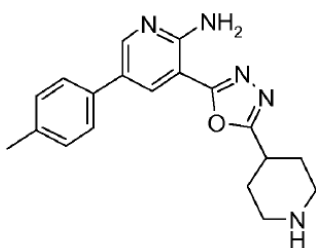


20 A una disolución de éster de *tert*-butilo de ácido 4-[5-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 1,179 mmol) en dioxano (20 mL) y agua (10 mL) se añadió K_2CO_3 (488 mg, 3,537 mmol) y ácido 4-tolil borónico (179 mg, 1,297 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 20 minutos, a continuación se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (136 mg, 0,118 mmol) a la mezcla de reacción a RT. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 100 °C, se agitó durante 18 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar lugar al producto sin purificar. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200, el compuesto se eluyó con acetato de etilo al 35% en éter de petróleo para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 250 mg, (48,8 %)

30 RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,54 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,59-7,57 (2H, m), 7,36 (2H, br, s), 7,28-7,26 (2H, m), 3,96-3,93 (2H, m), 3,32 (1H, m), 2,998 (2H, br, s), 2,34 (3H, s), 2,10-2,08 (2H, m), 1,75-1,67 (2H, m), 1,41 (9H, s).

3-(5-Piperidin-4-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-*p*-tolil-piridin-2-ilamina:

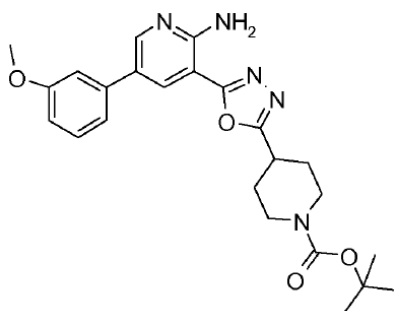


5 A una disolución de éster de *terc*-butilo de ácido 4-[5-(2-amino-5-p-tolil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (250 mg, 0,574 mmol) en DCM (20 mL) se añadió HCl 2M en dietil éter (20 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 2h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con dietil éter (2 X 30 mL), lo que dio lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo.

Rendimiento: 200 mg (93,8 %)

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,80 (1H, s), 8,57-8,56 (2H, d), 8,28-8,27 (1H, s), 7,59-7,57 (2H, m), 7,49 (1H, br, s), 7,30-7,28 (2H, m), 3,51 (1H, m), 3,37-3,34 (2H, m), 3,17-3,08 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,32-2,28 (2H, m), 2,07-1,98 (2H, m).

Éster de *terc*-butilo de ácido 4-{5-[2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico:

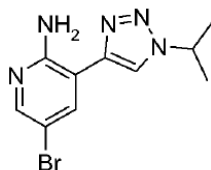


15 A una disolución de éster de *terc*-butilo de ácido 4-[5-(2-amino-5-bromo-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1,0 g, 2,35 mmol) en dioxano (20 mL) y agua (20 mL) se añadió K₂CO₃ (0,95 g, 7,05 mmol), ácido 3-metoxifenil borónico (0,39 g, 2,59 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 minutos, a continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,13 g, 0,11 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 X 150 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto sin purificar. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200 y el compuesto se eluyó con acetato de etilo al 40% en éter de petróleo para dar lugar a 500 mg, que fueron purificados adicionalmente mediante lavado con dietil éter y hexano para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 400 mg (37,7 %)

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,57-8,56 (1H, d), 8,28-8,27 (1H, d), 7,42-7,35 (3H, m), 7,25-7,21 (2H, m), 6,93-6,91 (1H, dd), 3,96-3,93 (2H, d), 3,83 (3H, s), 3,30-3,26 (1H, m), 3,03-2,95 (2H, m), 2,11-2,08 (2H, d), 1,76-1,65 (2H, m), 1,41 (9H, s).

5-Bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina:



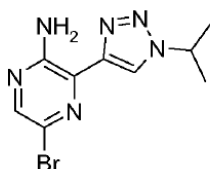
30 Una mezcla de bromuro de isopropilo (5,0 g, 40,65 mmol) y azida sódica (2,6 g, 40,65 mmol) en *t*-BuOH/agua (1:2) (50 mL) se agitó durante 2 h a 80°C. A continuación la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a la cual se añadió 5-bromo-3-etinil-piridin-2-ilamina (0,8 g, 4,065 mmol) y CuI (cantidad catalítica). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó

con agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución de salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar lugar al compuesto sin purificar. El compuesto sin purificar se lavó con dietil éter para dar lugar al compuesto del título como un sólido de color ceniza.

Rendimiento: 450 mg (40,9 %)

- 5 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,87 (1H, s), 8,09-8,08 (1H, d), 8,04 (1H, s), 7,15 (2H, br), 4,90-4,83 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,53 (3H, s).

5-Bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-pirazin-2-ilamina:

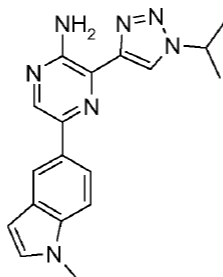


- 10 Una mezcla de bromuro de isopropilo (2,5 g, 20,3 mmol) y azida sódica (1,3 g, 20,3 mmol) en t-BuOH/agua (1:2) (25 mL) se agitó durante 2 h a 80°C. A continuación la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió 5-bromo-3-etinil-pirazin-2-ilamina (0,40 g, 2,03 mmol) y CuI (cantidad catalítica) y se agitó durante 16 h a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución de salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar lugar al producto sin purificar. El producto sin purificar se lavó con dietil éter para dar lugar al compuesto del título en forma sólida.

Rendimiento: 370 mg (64,7 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,82 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,55 (2H, s, br), 4,97-4,90 (1H, m), 1,57-1,55 (6H, d).

3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina:

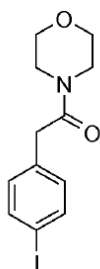


- 20 A una disolución de 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-pirazin-2-ilamina (750 mg, 2,65 mmol) y ácido N-metilindol-5-borónico (556 mg, 3,18 mmol) en 1,4-dioxano (15,0 mL)/agua (5,0 mL) se añadió Cs₂CO₃ (1,29 g, 3,97 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 minutos. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (153 mg, 0,13 mmol) y se dejó agitar a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con disolución de salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar lugar al producto sin purificar. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. La columna se eluyó con EtOAc al 70-80% en hexano para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo.

- 30 Rendimiento: 610 mg (69,1 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,95 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,27 (1H, d), 7,92-7,90 (1H, dd), 7,50-7,48 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,30 (2H, br), 6,49-6,48 (1H, d), 5,02-4,95 (1H, m), 3,82 (3H, s), 1,62-1,60 (6H, d).

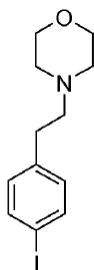
2-(4-yodo-fenil)-1-morfolin-4-il-etanona:



- 5 Se añadió trietilamina (5,30 mL, 38,0 mmol), HOBT (3,96 g, 28,5 mmol) y EDC·HCl (5,47 g, 28,5 mmol) a una disolución de ácido (4-yodo-fenil)-acético (5,0 g, 19,0 mmol) en DMF (100 mL) y se agitó. Transcurridos 5 minutos se añadió morfolina (2,0 mL, 22,9 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (50 mL) y el sólido obtenido se filtró, se secó para obtener 3,92 g (Rendimiento: 62,1 %) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 7,66-7,64 (2H, d), 7,04-7,02 (2H, d), 3,68 (2H, s), 3,54-3,42 (8H, m).

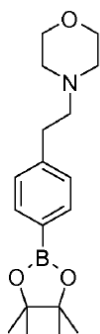
4-[2-(4-Yodo-fenil)-etil]-morfolina:



- 10 Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6,43 g, 45,3 mmol) a una disolución de 2-(4-yodo-fenil)-1-morfolin-4-il-etanona (3,0 g, 9,06 mmol) en THF (75 mL) a 0 °C, se agitó durante 30 minutos, a continuación se añadió NaBH_4 (1,72 g, 45,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta RT. Transcurridas 16 h la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se detuvo la reacción vertiendo agua con hielo, se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con disolución de salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200, se eluyó con EtOAc al 20-30% en éter de petróleo para dar lugar a 1,56 g (Rendimiento: 54,3%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 7,64-7,62 (2H, d), 7,07-7,05 (2H, d), 4,11-4,07 (2H, q), 3,58 (4H, br, s), 2,67 (2H, br, s), 2,46 (4H, br, s).

- 20 4-{2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-morfolina:



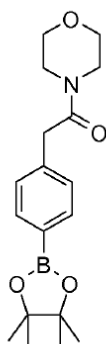
- 25 A una disolución de 4-[2-(4-yodo-fenil)-etil]-morfolina (250 mg, 0,78 mmol) y 4,4,5,5,4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (240 mg, 0,94 mmol) en DMSO (15,0 mL) se añadió KOAc (191 mg, 1,95 mmol) a RT. Se purgó N_2 a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (31,8 mg, 0,039 mmol) y a través de la mezcla de reacción se purgó N_2 durante 10 minutos y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución de salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla

100-200 y se eluyó con EtOAc al 40-50% en éter de petróleo para dar lugar a 110 mg (Rendimiento: 44,0%) del compuesto del título en forma de semi-sólido marrón.

Condiciones de LCMS:

Columna : SYMMETRY C18 (4,6x75mm); 3,5 u
 Fase-M. A : Acetato de Amonio 5 mM en H₂O
 Fase-M. B : ACN
 T/%B : 0/05, 2,5/98, 8,0/98, 8,1/5
 Caudal : 0,8 mL/min
 Diluyente : ACN+H₂O
 Pureza : 93,65 %
 r.t. = 4,49 min, m/z = 318,3 [M+H]⁺

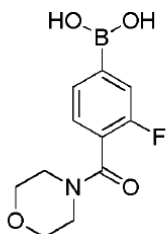
5 **1-Morfolin-4-il-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etanona:**



A una disolución de 2-(4-yodo-fenil)-1-morfolin-4-il-etanona (1,0 g, 3,02 mmol) y 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (0,92 g, 3,62 mmol) en DMSO (20,0 mL) se añadió KOAc (0,74 mg, 7,55 mmol) a temperatura ambiente. Se purgó N₂ a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,12 g, 0,15 mmol) y a través de la mezcla de reacción se purgó N₂ durante 10 minutos y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución de salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200 y se eluyó con EtOAc al 40-50% en éter de petróleo para dar lugar a 720 mg (rendimiento: 72,0%) del compuesto del título en forma de sólido marrón.

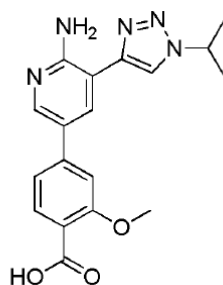
RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 7,62-7,60 (2H, d), 7,24-7,22 (2H, d), 3,52 (2H, br, s), 3,47-3,45 (8H, br, m).

Ácido (3-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)fenil)borónico:



A una disolución de ácido 4-borono-2-fluorobenzoico (1,0 g, 5,43 mmol) y HATU (2,0 g, 5,43 mmol) en DMF (20,0 mL) se añadió morfolina (0,9 g, 10,87 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se acidificó con HCl 1N, se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución salina (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar lugar a 1,2 g del compuesto sin purificar en forma de goma incolora. El compuesto sin purificar se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Ácido 4-(6-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-2-metoxibenzoico:



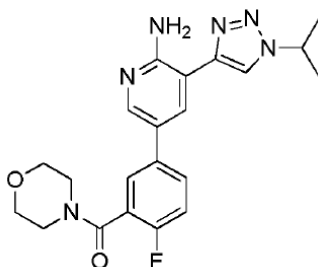
5 A una disolución de 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina (300 mg, 1,06 mmol) y ácido (3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (245 mg, 1,16 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 mL)/agua (5,0 mL) se añadió Cs_2CO_3 (1,0 g, 3,18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 minutos. A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (61 mg, 0,05 mmol) y se dejó agitar a 120 °C durante 30 minutos en CEM microondas. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa acuosa se neutralizó con HCl 1N, se extrajo con DCM (2 x 50 mL), se lavó con disolución salina (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto sin purificar se lavó con dietil éter para dar lugar a 260 mg (rendimiento: 69,33%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 12,50 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,44-8,43 (1H, d), 8,26-8,25 (1H, d), 7,74-7,72 (1H, d), 7,36-7,29 (2H, m), 7,24 (2H, s), 4,94-4,87 (1H, m), 3,93 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,57 (3H, s).

Condiciones de LCMS:

Columna : BEH C18 (2,1x50mm); 1,7 μ
 Fase-M. A : TFA al 0,05% en TFA
 Fase-M. B : ACN
 T/%B : 0/3, 0,3/3, 1/35, 2/98, 3,8/98, 3,9/3, 4/3
 Caudal : 0,6 mL/min
 Diluyente : ACN+H₂O
 Pureza : 87,26 %
 tR = 1,24 min, m/z = 354,48 [M+H]⁺

[5-[6-amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-2-fluoro-fenil]-morfolino-metanona:



15 A una disolución de 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina (200 mg, 0,70 mmol) y ácido (4-fluoro-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)borónico (197 mg, 0,77 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 mL)/agua (5,0 mL) se añadió Cs_2CO_3 (690 mg, 2,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 minutos. A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg, 0,035 mmol) y se dejó agitar a 110 °C durante 30 minutos en CEM microondas. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución salina (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. La columna se eluyó con MeOH al 5% en DCM para producir 210 mg (rendimiento: 72,41%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido.

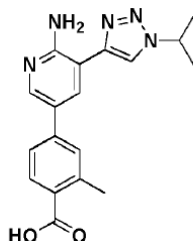
25 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,93 (1H, s), 8,34-8,33 (1H, d), 8,21-8,20 (1H, d), 7,84-7,80 (1H, m), 7,73-7,70 (1H, m), 7,18 (2H, s), 7,39-7,35 (1H, t), 7,16 (2H, s), 4,91-4,88 (1H, m), 3,67 (4H, br), 3,56 (2H, br), 3,28 (2H, br), 1,58 (3H, s), 1,56 (3H, s).

Condiciones de LCMS:

Columna : XBRIDGE-C18 (4,6x75mm); 3,5 μ

Fase-M. A : 0,1% de HCOOH (ac.)
 Fase-M. B : 0,1% de HCOOH (en ACN)
 T/%B : 0/5, 0,5/5, 2/98, 8/98, 8,1/5
 Caudal : 1,0 mL/min
 Diluyente : ACN+H₂O
 Pureza : 98,61 %
 tR = 1,67 min, m/z = 411,2 [M+H]⁺

Ácido 4-(6-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-2-metilbenzoico:



5 Se añadió Cs₂CO₃ (1,03 g, 3,18 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina (300 mg, 1,06 mmol) y ácido (4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil)borónico (247 mg, 1,27 mmol) en dioxano: agua (10 mL: 5 mL), se desgasificó la mezcla de reacción durante 10 minutos con nitrógeno. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (61 mg, 0,053 mmol), se desgasificó la mezcla de reacción durante otros 10 minutos adicionales con nitrógeno, se calentó la mezcla de reacción a 120 °C en microondas durante 1h. Se añadió LiOH (222 mg, 5,30 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 100 °C durante 3 h. A continuación se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 2 N, se ajustó el pH a 6 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar lugar a 210 mg (Rendimiento: 58,65 %) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

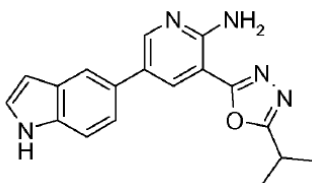
10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,95 (1H, s), 8,40-8,39 (1H, d), 8,26 (1H, d), 7,89-7,87 (1H, d), 7,63-7,60 (2H, m), 7,22 (2H, br, s), 4,94-4,87 (1H, m), 2,60 (3H, s), 1,58-1,56 (6H, d, J = 6,8 Hz).

15 Condiciones de LCMS:

Columna : BEH C18 (2,1x50mm); 1,7μ
 Fase-M. A : 0,1% de HCOOH en H₂O
 Fase-M. B : ACN
 T/%B : 0,0/3, 0,2/3, 1/35, 2/98, 3,85/98, 3,9/3, 4/3
 Caudal : 0,6 mL/min
 Diluyente : ACN+H₂O
 Pureza : 95,76 %
 tR = 1,17 min, m/z = 338,2 [M+H]⁺

Compuestos de la invención

1: 5-(1H-Indol-5-il)-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina:



20 A una disolución de 5-bromo-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina (250 mg, 0,883 mmol) en dioxano (15 mL) y agua (7 mL) se añadió K₂CO₃ (365 mg, 2,649 mmol), ácido indol-5-borónico (156 mg, 0,971 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se desgasificó mediante N₂ durante 20 minutos, después se añadió Pd(PPh₃)₄ (102 mg, 0,088 mmol) y se agitó durante 18 h a 100 °C. Se añadió agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3

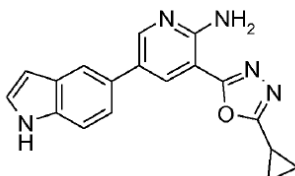
X 20 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando un gel de sílice de malla 100-200, el compuesto fue eluido con acetato de etilo al 40% en éter de petróleo para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo.

5 Rendimiento: 200 mg, (71,1%)

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 11,14 (1H, br s), 8,55-8,54 (1H, d), 8,25-8,24 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,49-7,47 (1H, d), 7,39-7,27 (4H, m), 6,49 (1H, s), 3,35-3,28 (1H, m), 1,41-1,39 (6H, d).

LC-MS: m/z = 320,0 (MH^+), t_R = 0,53, método B.

2: 3-(5-Ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina:



10

5-Bromo-3-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina (200 mg, 0,71 mmol), ácido 5-indolil borónico (112 mg, 0,78 mmol), K_2CO_3 (290 mg, 2,13 mmol), 1,4-dioxano (10,0 mL) y agua (4,0 mL) se llevaron a un tubo sellado y se desgasificaron con nitrógeno durante 15 minutos. A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (41 mg, 0,03 mmol) y se agitó durante 18 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida para obtener 3-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina sin purificar. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200). La columna se eluyó con EtOAc al 30 % en éter de petróleo para dar lugar al compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

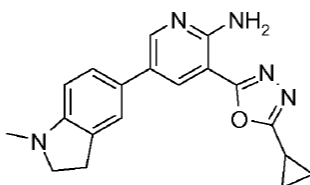
15

Rendimiento: 28 mg (21 %)

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 11,13 (s, 1H), 8,53-8,52 (d), 8,21-8,20 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,48-7,46 (d, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,24-7,23 (s ancho, 2H, NH_2), 6,48 (s, 1H), 2,38-2,31 (m, 1H), 1,20-1,18 (m, 4H).

LC-MS: m/z = 318,2 (MH^+), t_R = 0,49, método B.

3: 3-(5-Ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina:



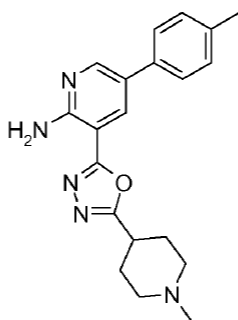
25 A una disolución de 3-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina (160 mg, 0,48 mmol) en TFA a 0 °C se añadió trietilsilano (0,2 mL, 1,20 mmol) gota a gota a lo largo de un periodo de 5 minutos, y se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se neutralizó con una disolución saturada en agua de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto sin purificar. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200 y el compuesto se eluyó con acetato de etilo al 40% en éter de petróleo para dar lugar al compuesto del título.

30

Rendimiento: 80 mg (Rendimiento: 50%)

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,42-8,41 (1H, d), 8,09-8,08 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,32-7,30 (1H, d), 7,20-7,18 (2H, s ancho, NH_2), 6,58-6,56 (1H, d), 3,31-3,26 (2H, t), 2,95-2,91 (2H, t), 2,73 (3H, s), 2,36-2,30 (1H, m), 1,19-1,17 (4H, m).

4: 3-[5-(1-Metil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-p-tolil-piridin-2-ilamina:



5 A una disolución de 3-(5-piperidin-4-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-p-tolil-piridin-2-ilamina (250 mg, 0,746 mmol) en THF (25 mL) se añadió NaH (55%) (48,8 mg, 1,119 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación se añadió MeI (95 mg, 0,671 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante otras 3h. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua con hielo (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar lugar al compuesto sin purificar. El compuesto sin purificar se purificó mediante HPLC preparativa para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 15 mg (5,7 %).

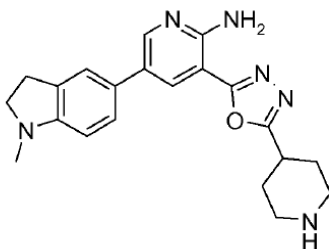
10 CONDICIONES DE HPLC PREPARATIVA:

Columna	:	X-BRIDGEC8 (250 X 20 mm); 5,0μ
Fase-M. A	:	Acetato de amonio 0,01 M
Fase-M. B	:	ACN:MeOH (1:1)
Tiempo (min)/%B	:	0/30, 5/50, 10/50, 15/100
Caudal	:	15 mL/min
Solubilidad	:	MeOH + THF
Carga	:	20 mg/inyección
Temp. Columna °C	:	Ambiente

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,54-8,53 (1H, d), 8,25-8,24 (1H, d), 7,59-7,57 (2H, d), 7,37 (2H, br, s), 7,28-7,26 (2H, d), 3,03 (1H, m), 2,83-2,67 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,34 (3H, br, s), 2,23-2,08 (4H, m), 1,86-1,83 (2H, m).

15 LC-MS: *m/z* = 350,2 (MH⁺), *t_R* = 0,4, método B.

5: 5-(1-Metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-(5-piperidin-4-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina:

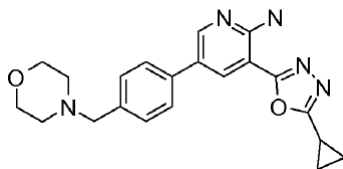


20 A una disolución de éster de *tert*-butilo de ácido 4-{5-[2-amino-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico (300 mg, 0,63 mmol) en TFA (2,0 mL) a 0 °C se añadió trietilsilano (146 mg, 1,26 mmol) gota a gota a lo largo de un periodo de 5 minutos, y se agitó durante 2 h a 0 °C. La reacción se diluyó con agua (20 mL), se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto sin purificar. El producto sin purificar se purificó mediante lavado con dietil éter y hexano para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo:

25 Rendimiento: 150 mg (63,2%)

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,44-8,43 (1H, d), 8,12-8,11 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,32-7,30 (1H, d), 7,24-7,22 (2H, s ancho), 6,58-6,56 (1H, d), 3,31-3,26 (2H, m), 3,17-3,11 (1H, m), 3,04-3,01 (2H, d), 2,96-2,91 (2H, t), 2,73 (3H, s), 2,67-2,61 (2H, t), 2,03-2,00 (2H, d), 1,75-1,65 (2H, m).

6: 3-(5-Ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-2-ilamina:



5

A una disolución de 5-bromo-3-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina (300 mg, 1,06 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (6 mL) se añadió K_2CO_3 (438 mg, 3,18 mmol), ácido 4-(morfolinometil)-borónico (259 g, 1,17 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 20 minutos y a continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (61,2 mg, 0,05 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 100 °C. La reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto sin purificar, que fue purificado mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200, el compuesto se eluyó con acetato de etilo para dar lugar a 120 mg del producto sin purificar. Éste fue purificado adicionalmente mediante lavado con cloroformo al 20% en hexano para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido marrón.

10

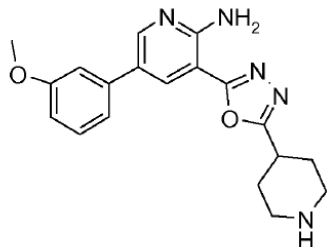
15

Rendimiento: 28 mg (6,9%)

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,53-8,52 (1H, s), 8,22-8,21 (1H, s), 7,64-7,62 (2H, d), 7,40-7,35 (4H, m), 3,60-3,56 (4H, m), 3,50-3,49 (2H, m), 2,37-2,30 (5H, m), 1,20-1,18 (4H, d).

LC-MS: $m/z = 378,2$ (MH^+), $t_R = 0,32$, método A.

7: 5-(3-Metoxi-fenil)-3-(5-piperidin-4-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina:



20

25

A una disolución de éster de *tert*-butilo de ácido 4-[5-[2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (200 mg, 0,44 mmol) en cloroformo (10 mL) se añadió HCl 2M en dietil éter (10 mL) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 0 °C. Tras completarse la reacción, los disolventes de la mezcla de reacción fueron evaporados a presión reducida para obtener el producto sin purificar. El producto sin purificar fue purificado mediante lavado con acetato de etilo y hexano para dar lugar al compuesto del título en forma de polvo amarillo.

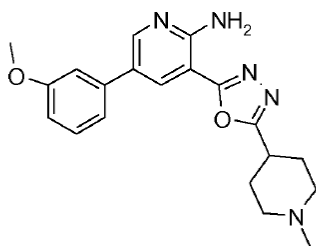
Rendimiento: 130 mg (75,0 %)

30

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 9,02-8,98 (1H, s ancho), 8,78-8,74 (1H, s ancho), 8,62-8,61 (1H, d), 8,36-8,35 (1H, d), 7,42-7,38 (1H, t), 7,26-7,23 (2H, m), 6,96-6,94 (1H, dd), 3,83 (3H, s), 3,49-3,43 (1H, m), 3,43-3,36 (2H, d), 3,13-3,04 (2H, m), 2,33-2,28 (2H, dd), 2,09-1,99 (2H, m).

LC-MS: $m/z = 352,15$ (MH^+), $t_R = 0,34$, método A.

8: 5-(3-Metoxi-fenil)-3-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamina:



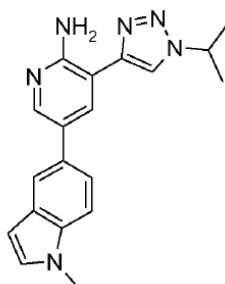
- 5 A una disolución de 5-(3-metoxifenil)-3-[5-(4-piperidil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridin-2-amina (150 mg, 0,42 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaH al 60% (25,0 mg, 0,64 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A continuación se añadió MeI (54,5 mg, 0,38 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante TLC preparativa para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo.

Rendimiento: 30 mg (Rendimiento: 19,3 %)

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,59-8,58 (1H, d), 8,27-8,26 (1H, d), 7,42-7,36 (3H, m), 7,24-7,20 (2H, m), 6,94-6,91 (1H, dd), 3,83 (3H, s), 3,45-3,36 (3H, m), 3,11-2,96 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,35-2,28 (2H, m), 2,16-1,98 (2H, m).

LC-MS: m/z = 366,1 (MH^+), t_R = 0,35, método A.

9: 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina:



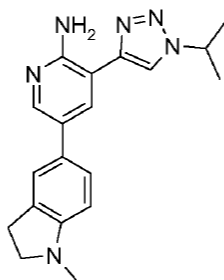
- 15 A una disolución de 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina (200 mg, 0,708 mmol) y ácido N-metilindol-5-borónico (124 mg, 0,708 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 mL)/agua (3,0 mL) se añadió K_2CO_3 (293 mg, 2,126 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 minutos. A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (41 mg, 0,035 mmol) y la mezcla se dejó agitar a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con disolución salina (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar lugar al compuesto sin purificar. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. La columna se eluyó con EtOAc al 80% en éter de petróleo para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 160 mg (69,5 %).

- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,96 (1H, s), 8,31-8,30 (1H, d), 8,21-8,20 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,51-7,45 (2H, m), 7,34-7,33 (1H, d), 6,96 (2H, br), 6,46-6,45 (1H, d), 4,94-4,85 (1H, m), 1,58 (3H, s), 1,56 (3H, s).

LC-MS: m/z = 333,15 (MH^+), t_R = 0,57, método A.

10: 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina:



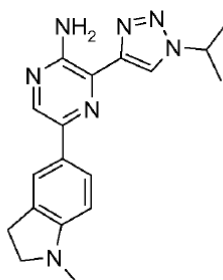
5 A una disolución de 3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina (170 mg, 0,511 mmol) en TFA (5,0 mL) se añadió trietilsilano (0,16 mL, 1,022 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (20 mL), se alcalinizó con una disolución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto sin purificar. El compuesto sin purificar se lavó con dietil éter para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo.

Rendimiento: 80 mg (rendimiento: 46,7 %)

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,91 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,33-7,31 (1H, d), 6,91 (2H, br), 6,57-6,55 (1H, d), 4,92-4,85 (1H, m), 3,31-3,26 (2H, m), 2,94-2,91 (2H, t), 2,72 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,56 (3H, s).

LC-MS: *m/z* = 335 (MH⁺), *t_R* = 0,48, método A.

11: 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina:



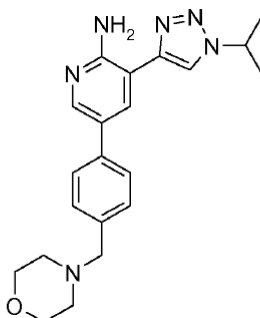
15 A una disolución de 3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina (200 mg, 0,60 mmol) en TFA (10,0 mL) se añadió trietilsilano (0,19 mL, 1,20 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (20 mL), se alcalinizó con una disolución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto sin purificar. El compuesto sin purificar se lavó con dietil éter para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo.

20

Rendimiento: 125 mg (rendimiento: 62,1 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,88 (1H, s), 8,45 (1H, s), 7,78-7,45 (2H, m), 7,22 (2H, br), 6,56-6,54 (1H, d), 5,00-4,93 (1H, m), 3,32-3,29 (2H, m), 2,97-2,93 (2H, t), 2,75 (3H, s), 1,60-1,58 (1H, d).

12: 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-2-ilamina:



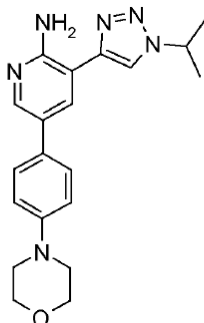
A una disolución de 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina (500 mg, 1,77 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-morfolina (537 mg, 1,77 mmol) en etilen glicol dimetil éter (6,0 mL)/agua (4,0 mL) se añadió Cs₂CO₃ (1,15 g, 3,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 minutos. A continuación se añadió Pd(dppf)Cl₂·DCM (72,2 mg, 0,08 mmol) y se dejó agitar a 140 °C durante 6h en microondas. Transcurridas 6 h, la mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución salina (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar lugar al producto sin purificar. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. La columna se eluyó con MeOH al 5-95% en DCM para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido marrón.

5 Rendimiento: 72 mg (10,7%)

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,94 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,65-7,63 (2H, d), 7,38-7,36 (2H, d), 7,10 (2H, br s), 4,93-4,86 (1H, m), 3,58 (4H, s), 3,49 (2H, s), 2,37 (4H, m), 1,57-1,56 (6H, d).

LC-MS: *m/z* = 379,1 (MH⁺), *t_R* = 0,3, método A.

13: 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(4-morfolin-4-il-fenil)-piridin-2-ilamina:



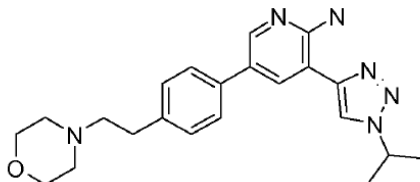
15 A una disolución de 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina (100 mg, 0,35 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-morfolina (88 mg, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (7,0 mL)/agua (3,0 mL) se añadió Cs₂CO₃ (227 mg, 0,70 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 minutos. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (20,2 mg, 0,017 mmol) y se dejó agitando a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución salina (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar lugar al compuesto sin purificar. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. El compuesto se eluyó con MeOH al 3-97% en DCM para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo.

20 Rendimiento: 45 mg (34,8%)

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,92 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,13 (1H, d), 7,57-7,54 (2H, d), 7,02-7,00 (2H, d), 6,97 (2H, br s), 4,92-4,85 (1H, m), 3,77-3,74 (4H, t), 3,15-3,12 (4H, t), 1,57-1,56 (6H, d).

LC-MS: *m/z* = 365,2 (MH⁺), *t_R* = 0,47, método A.

14: 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina:



30 A una disolución de 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-morfolina (se puede preparar como se describe en la patente US2002026052) (101 mg, 0,31 mmol) y 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina (90 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (7,0 mL)/agua (3,0 mL) se añadió Cs₂CO₃ (251 mg, 0,70 mmol) a RT. Se purgó N₂ a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0,015 mmol) y se purgó N₂ a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución salina (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar lugar al compuesto sin purificar (GVK-B1319-120A1). El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200 y se eluyó con MeOH al 2-3% en DCM para dar lugar a 65 mg de

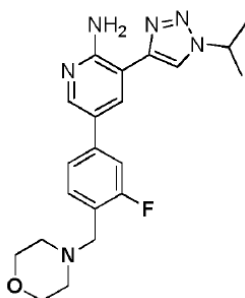
35

un semisólido marrón. Una purificación adicional en HPLC preparativa dio lugar a 14 mg del compuesto del título en forma de sólido blanquecino.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,93 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,18 (1H, d), 7,60-7,58 (2H, d), 7,31-7,29 (2H, d), 7,06 (2H, br s), 4,92-4,86 (1H, m), 3,58 (4H, s), 2,78-2,75 (2H, t), 2,44 (6H, br s), 1,57-1,56 (6H, d).

5 LC-MS: m/z = 393,2 (MH^+), t_R = 0,32, método A.

15: 5-(3-Fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-3-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-ilamina:

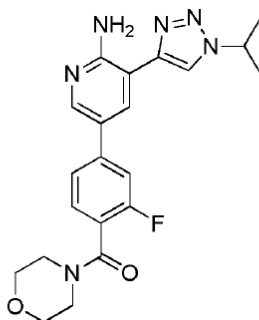


10 A una disolución de 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina (200 mg, 0,70 mmol) y 4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)morfolina (250 mg, 0,77 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 mL)/agua (5,0 mL) se añadió Cs_2CO_3 (690 mg, 2,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 minutos. A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg, 0,03 mmol) y se dejó agitando a 110 °C durante 30 minutos en CEM microondas. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución salina (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. La columna se eluyó con EtOAc al 80% en hexanos para dar lugar a 100 mg (rendimiento: 35,71%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,95 (1H, s), 8,37-8,36 (1H, d), 8,24-8,23 (1H, d), 7,55-7,52 (2H, m), 7,46-7,42 (1H, t), 7,19 (2H, s), 4,93-4,86 (1H, m), 3,58-3,56 (4H, m), 3,54 (2H, s), 2,40 (4H, br), 1,58 (3H, s), 1,56 (3H, s).

LC-MS: m/z = 397,5 (MH^+), t_R = 0,33, método A.

20 **16:** (4-(6-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-2-fluorofenil)(morfolino)metanona:

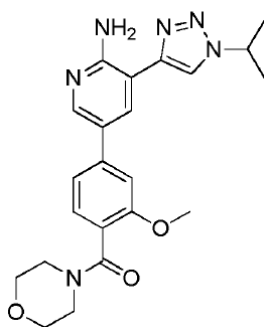


25 A una disolución de ácido (3-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)fenil)borónico (269 mg, 1,06 mmol) y de 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina (250 mg, 0,886 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 mL)/agua (5,0 mL) se añadió Cs_2CO_3 (863 mg, 2,65 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 minutos. A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51 mg, 0,04 mmol) y se dejó agitar a 120 °C durante 30 minutos en CEM microondas. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución salina (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar lugar al compuesto sin purificar. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. La columna se eluyó con MeOH al 5% en DCM para producir 125 mg (rendimiento: 34,43%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,96 (1H, s), 8,43-8,42 (1H, d), 8,296-8,29 (1H, d), 7,70-7,64 (2H, m), 7,49-7,45 (1H, t), 7,28 (2H, s), 4,92-4,89 (1H, m), 3,66 (4H, br), 3,55 (2H, br), 3,29 (2H, br), 1,58 (3H, s), 1,57 (3H, s).

LC-MS: m/z = 411,1 (MH^+), t_R = 0,41, método A.

17: [4-[6-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-piridil]-2-metoxi-fenil]-morfolino-metanona:

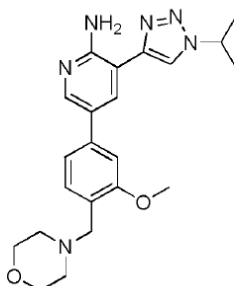


5 A una disolución de ácido 4-(6-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-2-metoxibenzoico (260 mg, 0,735 mmol) y HATU (418 mg, 1,10 mmol) en DMF (10,0 mL) se añadió morfolina (77 mg, 0,88 mmol) y DIPEA (0,4 mL, 2,205 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con disolución salina (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. La columna se eluyó con EtOAc al 100% para dar lugar a 250 mg (rendimiento: 80,64%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido.

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,91 (1H, s), 8,39-8,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,226-8,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,32-7,30 (2H, m), 7,26-7,24 (1H, m), 7,12 (2H, s), 4,93-4,87 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,63 (4H, br), 3,52 (2H, br), 3,17-3,16 (2H, br), 1,58 (3H, s), 1,56 (3H, s).

LC-MS: m/z = 423,1 (MH⁺), t_R = 0,41, método A.

18: 3-(1-Isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-[3-metoxi-4-(morfolinometil)fenil]piridin-2-amina:

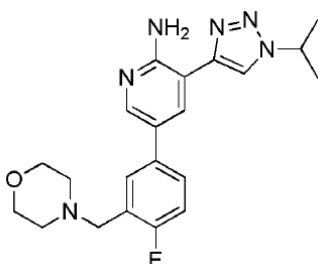


15 A una disolución de [4-[6-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-piridinil]-2-metoxi-fenil]-morfolino-metanona (200 mg, 0,473 mmol) en THF (10,0 mL) se añadió BF₃·Et₂O (0,3 mL, 2,36 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Transcurridos 30 minutos, se añadió NaBH₄ (89 mg, 2,36 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras enfriar a 0 °C, se detuvo la reacción con MeOH (2 mL) y se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. La columna se eluyó con EtOAc al 100% para dar lugar a 100 mg (rendimiento: 51,81%) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,90 (1H, s), 8,34-8,33 (1H, d), 8,18-8,17 (1H, d), 7,36-7,34 (1H, d), 7,22-7,21 (2H, m), 7,08 (2H, s), 4,91-4,88 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,59-3,57 (4H, m), 3,48 (2H, s), 2,39 (4H, br), 1,58 (3H, s), 1,56 (3H, s).

LC-MS: m/z = 409,1 (MH⁺), t_R = 0,33, método A.

19: 5-[4-fluoro-3-morfolinometil]fenil]-3-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina:

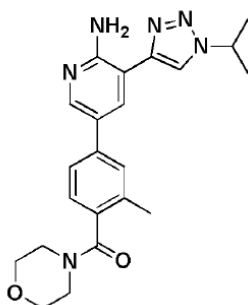


5 A una disolución de [5-[6-amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-2-fluoro-fenil]-morfolino-metanona (150 mg, 0,365 mmol) en THF (10,0 mL) se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,25 mL, 1,827 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Transcurridos 30 minutos, se añadió NaBH_4 (69 mg, 1,827 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras enfriar a 0 °C, se detuvo la reacción con MeOH (2 mL) y se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. La columna se eluyó con MeOH al 5% en DCM para dar lugar a 60 mg (rendimiento: 41,66%) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

10 RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,90 (1H, s), 8,278-8,273 (1H, d), 8,16-8,15 (1H, d), 7,66-7,62 (2H, m), 7,28-7,23 (1H, t), 7,09 (2H, s), 4,91-4,88 (1H, m), 3,57 (6H, br), 2,42 (4H, br), 1,58 (3H, s), 1,56 (3H, s).

LC-MS: m/z = 397,1 (MH^+), t_R = 0,33, método A.

20: [4-[6-amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-2-metil-fenil]-morfolino-metanona:

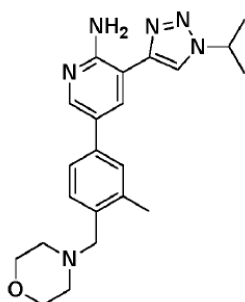


15 Se añadió HATU (336 mg, 0,88 mmol) y DIPEA (0,30 mL, 1,77 mmol) a una disolución de ácido 4-(6-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-2-metilbenzoico (200 mg, 0,59 mmol) en DMF (10,0 mL) a temperatura ambiente, transcurridos 5 minutos se añadió morfolina (0,06 mL, 0,71 mmol), se agitó a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución salina (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto sin purificar se purificó lavando con éter para dar lugar a 148 mg (Rendimiento: 61,4 %) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

20 RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,94 (1H, s), 8,34-8,33 (1H, d), 8,22-8,21 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,57-7,55 (1H, d), 7,25-7,23 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,14 (2H, br, s), 4,93-4,86 (1H, m), 3,66 (4H, s), 3,51 (2H, br, s), 3,18 (2H, br, s), 2,30 (3H, s), 1,58-1,56 (6H, d, J = 6,8 Hz).

25 LC-MS: m/z = 407,1 (MH^+), t_R = 0,42, método A.

21: 3-(1-Isopropiltriazol-4-il)-5-[3-metil-4-(morfolinometil)fenil]piridin-2-amina:

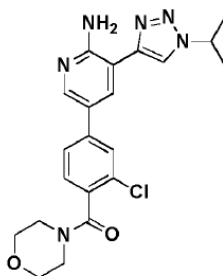


Se añadió $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ en THF (47-49%) (0,87 mL, 2,46 mmol) a una disolución de [4-[6-amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-2-metil-fenil]-morfolino-metanona (200 mg, 0,46 mmol) en THF (10,0 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se añadió NaBH_4 (93,5 mg, 2,46 mmol) a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta RT, se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió MeOH (5,0 mL) y se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante columna de sílice (malla de 100-200) eluido con MeOH al 2% en DCM. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa. La HPLC dio lugar a 30 mg (Rendimiento: 15,5 %) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,91 (1H, s), 8,29-8,28 (1H, d), 8,17-8,16 (1H, d), 7,47 (1H, s), 8,44-8,42 (1H, d), 7,29-7,27 (1H, d), 7,04 (2H, br, s), 4,91-4,87 (1H, m), 3,57-3,55 (4H, t), 3,45 (2H, s), 2,40 (3H, s), 2,38-2,37 (4H, t), 1,58-1,56 (6H, d).

LC-MS: $m/z = 393,1$ (MH^+), $t_R = 0,33$, método A.

15 **22:** [4-[6-amino-5-(1-Isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-2-cloro-fenil]-morfolino-metanona:

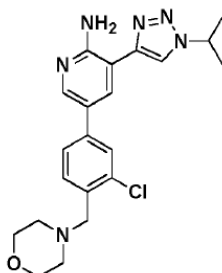


Se añadió Cs_2CO_3 (682 mg, 2,10 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina (200 mg, 0,70 mmol) y ácido (3-cloro-4-(morfolino-4-carbonil)fenil)borónico (229 mg, 0,85 mmol) en dioxano: agua (7 mL: 3 mL) se desgasificó la mezcla de reacción durante 10 minutos con nitrógeno. A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg, 0,035 mmol), se desgasificó la mezcla de reacción otros 10 minutos con nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante columna de sílice (malla de 100-200) eluido con acetato de etilo al 70-80% en éter de petróleo para dar lugar a 68 mg (Rendimiento: 22,5 %) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. El producto se convirtió en su sal de HCl usando HCl en éter (2M) para dar lugar a 60 mg de la sal de HCl del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido.

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 9,17 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,42-8,41 (2H, br), 7,99 (1H, d), 7,85-7,83 (1H, dd), 7,55-7,53 (1H, dd), 4,99-4,92 (1H, m), 3,71-3,64 (4H, br, s), 3,57-3,55 (2H, t), 3,18-3,16 (2H, t), 1,60-1,58 (6H, d).

30 LC-MS: $m/z = 427,4$ (MH^+), $t_R = 0,44$, método A.

23: 5-[3-Cloro-4-(morfolinometil)fenil]-3-(1-isopropiltriazol-4-il)piridin-2-amina:



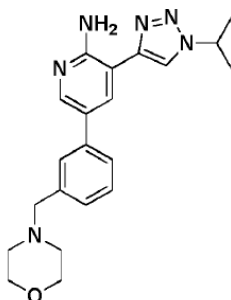
5 Se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ en THF (2M) (1,17 mL, 2,34 mmol) a una disolución de [4-[6-amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-2-cloro-fenil]-morfolino-metanona (200 mg, 0,46 mmol) en THF (10,0 mL) a 0 °C, a continuación la mezcla se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió MeOH (5,0 mL) a la mezcla de reacción, se calentó a 70 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante columna de sílice (malla de 100-200) eluido con MeOH al 2% en DCM para dar lugar a 131 mg (Rendimiento: 67,7 %) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

10 RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 8,94 (1H, s), 8,35-8,34 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,66-7,64 (1H, dd), 7,54-7,52 (1H, d), 7,18 (2H, br, s), 4,93-4,86 (1H, m), 3,59 (6H, s), 2,44 (4H, s), 1,58-1,56 (6H, d).

Condiciones de LCMS:

Columna : BEH C18 (2,1x50mm); 1,7 μ
 Fase-M. A : Acetato de Amonio 5 mM en H_2O
 Fase-M. B : ACN
 T/%B : 0/03, 1,5/45, 2,5/45, 3,2/95, 4,7/95, 5/03
 Caudal : 0,4 mL/min
 Diluyente : MeOH
 Pureza : 95,01 %
 t_R = 2,90 min, m/z = 413,2 [M+H]⁺

24: 3-(1-Isopropiltriazol-4-il)-5-[3-(morfolinometil)fenil]piridin-2-amina:



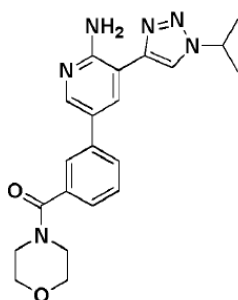
15 Se añadió Cs_2CO_3 (858 mg, 2,64 mmol) a una disolución de ácido (3-(morfolinometil)fenil)borónico (250 mg, 0,88 mmol) y 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina (215 mg, 0,97 mmol) en dioxano: agua (8 mL: 4 mL) se desgasificó la mezcla de reacción durante 10 minutos con nitrógeno. A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 mg, 0,044 mmol), se desgasificó la mezcla de reacción durante otros 10 minutos con nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante columna de sílice (malla de 100-200) eluido con acetato de etilo al 80-90% en éter de petróleo para dar lugar a 195 mg (Rendimiento: 58,13 %) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. El producto se convirtió en su sal de HCl usando HCl en éter (2M) para dar lugar a 202 mg en forma de sólido amarillo pálido.

20

25 RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz, TMS) δ : 11,60 (1H, br, s), 9,51 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,54 (3H, br, s), 8,37 (1H, s), 7,89-7,88 (1H, d), 7,60-7,52 (2H, m), 4,99-4,92 (1H, m), 4,44 (2H, s), 3,93 (4H, s), 3,23 (2H, s), 3,16 (2H, br, s), 1,60-1,58 (6H, d).

LC-MS: m/z = 379,5 (MH⁺), t_R = 0,36, método A.

25: [3-[6-Amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]fenil]-morfolino-metanona:

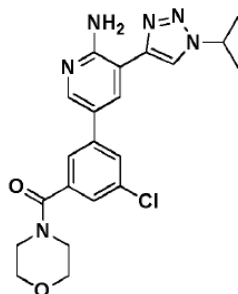


Se añadió Cs₂CO₃ (858 mg, 2,64 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina (250 mg, 0,88 mmol) y ácido (3-(morfolino-4-carbonil)fenil)borónico (228 mg, 0,97 mmol) en dioxano: agua (8 mL: 4 mL) y se desgasificó la mezcla de reacción durante 10 minutos con nitrógeno. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0,044 mmol), se desgasificó la mezcla de reacción durante otros 10 minutos con nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 1 h. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante columna de sílice (malla de 100-200) eluido con acetato de etilo al 80-90% en éter de petróleo para dar lugar a 210 mg (Rendimiento: 60,34 %) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. El producto se convirtió en su sal de HCl usando HCl en éter (2M) para dar lugar a 208 mg en forma de sólido blanquecino.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 9,21 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,48 (3H, br, s), 7,89-7,87 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,61-7,57 (1H, t), 7,46-7,44 (1H, d), 4,99-4,92 (1H, m), 3,66-3,59 (8H, br), 1,59-1,58 (6H, d).

LC-MS: *m/z* = 393,5 (MH⁺), *t_R* = 0,41, método A.

15 **26:** [3-[6-Amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-5-cloro-fenil]-morfolino-metanona:

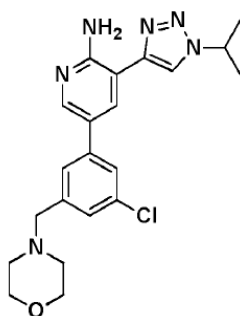


Se añadió Cs₂CO₃ (682 mg, 2,10 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina (200 mg, 0,70 mmol) y ácido (3-cloro-5-(morfolino-4-carbonil)fenil)borónico (210 mg, 0,78 mmol) en dioxano: agua (8 mL: 4 mL) y se desgasificó la mezcla de reacción durante 10 minutos con nitrógeno. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0,035 mmol), se desgasificó la mezcla de reacción durante otros 10 minutos con nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante columna de sílice (malla de 100-200) eluido con acetato de etilo al 80-90% en éter de petróleo para dar lugar a 46 mg (Rendimiento: 47,0 %) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido.

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,96 (1H, s), 8,41-8,40 (1H, d), 8,26-8,25 (1H, d), 7,87 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,28 (2H, s), 4,94-4,87 (1H, m), 3,64-3,57 (6H, br), 3,36 (2H, br), 1,58-1,57 (6H, d).

LC-MS: *m/z* = 427,4 (MH⁺), *t_R* = 0,48, método A.

25 **27:** 5-[3-Cloro-5-(morfolinometil)fenil]-3-(1-isopropiltriazol-4-il)piridin-2-amina:

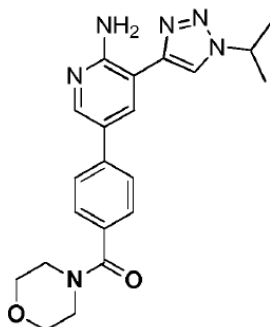


Se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en THF (47-49%) (0,70 mL, 2,34 mmol) a una disolución de [3-[6-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-piridil]-5-cloro-fenil]-morfolino-metanona (200 mg, 0,46 mmol) en THF (10,0 mL) a 0 °C, a continuación se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, se añadió NaBH_4 (89 mg, 2,36 mmol) a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta RT, se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió MeOH (5,0 mL) a la mezcla de reacción, se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto sin purificar se purificó mediante columna de sílice (malla de 100-200) y se eluyó con MeOH al 2% en DCM para dar lugar 39 mg (Rendimiento: 20,2 %) del compuesto del título. Éste se convirtió en su sal de HCl usando HCl en éter (2M) para dar lugar a 45 mg en forma de sólido gris pálido.

RMN de ^1H (D_2O , 400 MHz, TMS) δ : 8,63 (1H, s), 8,46-8,45 (1H, d), 8,18 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,63 (1H, s), 5,03-4,96 (1H, m), 4,45 (2H, s), 4,15-3,82 (4H, br), 3,41 (4H, br), 1,65-1,64 (6H, d).

LC-MS: $m/z = 413,1$ (MH^+), $t_R = 0,4$, método A.

28: [4-[6-Amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-piridil]fenil]-morfolino-metanona:

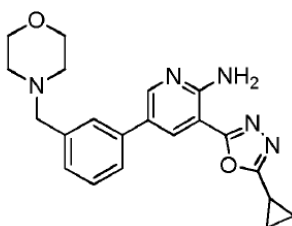


A una disolución de 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-piridin-2-ilamina (200 mg, 0,70 mmol) y ácido (4-(morfolino-4-carbonil)fenil)borónico (183 mg, 0,77 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 mL)/agua (5,0 mL) se añadió Cs_2CO_3 (690 mg, 2,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 minutos. A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg, 0,03 mmol) y se dejó agitar a 110 °C durante 30 minutos en CEM microondas. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución salina (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar lugar al compuesto sin purificar. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200. La columna se eluyó con MeOH al 5% en DCM para dar lugar a 100 mg (rendimiento: 35,97%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz, TMS) δ : 8,95 (1H, s), 8,378-8,373 (1H, d), 8,266-8,261 (1H, d), 7,78-7,76 (2H, d), 7,49-7,47 (2H, d), 7,18 (2H, s), 4,93-4,87 (1H, m), 3,61 (8H, br), 1,58 (3H, s), 1,56 (3H, s).

LC-MS: $m/z = 393,5$ (MH^+), $t_R = 0,4$, método A.

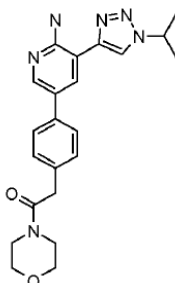
29: 3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[3-(morfolinometil)fenil]piridin-2-amina:



- 5 A una disolución de 5-bromo-3-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina (400 mg; 1,42 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (6 mL) se añadió K₂CO₃ (587 mg; 4,26 mmol), ácido (3-(morfolinometil)fenil)borónico (348 mg; 1,56 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 minutos, a continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (82,0 mg; 0,07 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200 y se eluyó con acetato de etilo al 100 %, y se purificó adicionalmente mediante lavado con cloroformo al 30 % en hexano para dar lugar a 90 mg (Rendimiento: 16,7 %) del compuesto del título, en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 8,52-8,51 (1H, d), 8,20-8,19 (1H, d), 7,58-7,54 (2H, m), 7,43-7,39 (1H, t), 7,35 (2H, s), 7,31-7,28 (1H, d), 3,59-3,54 (6H, m), 2,40-2,30 (5H, m), 1,20-1,15 (4H, m).

Condiciones de LCMS:

Columna	:	BEH C18 (2,1x50 mm); 1,7 μ
Fase-M. A	:	NH ₄ OAc 5 mM en H ₂ O
Fase-M. B	:	ACN
T/%B	:	0/03, 1,5/45, 2,5/45, 3,2/95, 4,7/95, 5/03
Caudal	:	0,4 mL/min
Diluyente	:	MeOH
Temp. Tubo de deriva	:	55 °C
Presión gas	:	2,07 bar (30 psi)
Temp. nebulizador	:	65%
Ganancia	:	500
Pureza	:	97,21 %
t _R = 2,10 min, m/z = 378,2 [M+H] ⁺		

30: 2-[4-[6-Amino-5-(1-isopropil-triazol-4-il)-3-piridil]fenil]-1-morfolino-etanona:

- 15 A una disolución de 1-morfolin-4-il-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etanona (129 mg, 0,39 mmol) y 5-bromo-3-(1-isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-piridin-2-ilamina (100 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 mL)/agua (4,0 mL) se añadió Cs₂CO₃ (284 mg, 0,87 mmol) a temperatura ambiente. Se purgó N₂ a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,017 mmol) y a través de la mezcla de reacción se purgó N₂ durante 10 minutos y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con disolución salina (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto sin purificar mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 100-200 y se eluyó con MeOH al 2-3% en DCM para dar lugar a 40 mg (rendimiento: 27,7%) del compuesto del título en forma de semisólido marrón. El producto se convirtió en su sal de HCl usando HCl 2M en éter para producir 42 mg de un sólido blanquecino.
- 20
- 25

RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 9,20 (1H, s), 8,71-8,70 (1H, d), 8,40-8,39 (1H, d), 7,73-7,71 (2H, d), 7,38-7,36 (2H, d), 4,99-4,92 (1H, m), 3,79 (2H, s), 3,56-3,45 (8H, m), 1,59-1,58 (6H, d).

LC-MS: m/z = 407,1 (MH⁺), t_R = 0,42, método A.

Ensayo de actividad de quinasa de LRRK2 natural y G2019S.

- 30 La actividad de quinasa de LRRK2 se mide usando un ensayo de actividad de quinasa LanthaScreen disponible en Invitrogen (Life Technologies Corporation). El ensayo es un ensayo de transferencia de energía de resonancia fluorescente resuelto en el tiempo (TR-FRET) homogéneo que mide la fosforilación de un sustrato de péptido marcado con fluoresceína (fluoresceína-LRRKtide, Fluoresceína-GAGRLGRDKYKTLROIRO) (SEQ ID NO 1) como

resultado de la actividad de quinasa de LRRK2. El péptido fosforilado es reconocido por un anticuerpo anti-LRRKtide fosfo-especifico marcado con terbio y, posteriormente, el LRRKtide fosforilado puede cuantificarse a través del grado de TR-FRET entre el donante de terbio y el aceptor de fluoresceína.

5 La quinasa LRRK2 se obtiene de Invitrogen (Life Technologies Corporation) y comprende del residuo 970 al 2527 de la quinasa LRRK2 natural humana de longitud completa, o una secuencia similar con la mutación G2019S. Tal como se ha discutido anteriormente, esta mutación aumenta la actividad de quinasa respecto a la natural. Las reacciones de quinasa se llevan a cabo en un volumen de 20 µL en placas de 384 pocillos. El tampón de reacción de quinasa consiste en Tris 50 mM pH 8,5, 0,01% de Brij-35, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM y DTT 2 mM.

10 En el ensayo se incubaba 1 nM de quinasa LRRK2 WT o 250 pM de quinasa LRRK2 G2019S con el compuesto de ensayo (típicamente a entre 0 y 30 µM) durante 30 minutos antes de que se inicie la reacción de quinasa mediante la adición de ATP 1,3 mM y 0,4 µM de fluoresceína-LRRKtide. La mezcla de reacción (20 µL de volumen total) se incubaba durante 2 horas a 30°C antes de finalizar la reacción mediante la adición de EDTA 10 mM y 1 nM de anticuerpo LRRKtide antifosfo marcado con terbio (volumen final de 20 µL). La mezcla se incubaba adicionalmente durante 30 minutos a RT. Se mide la TR-FRET mediante excitación del donante de terbio con luz de 340 nm y posterior (tiempo de retraso 100 µs) medición de emisión de terbio y fluoresceína a 495 nm y 520 nm, respectivamente, a lo largo de una ventana de tiempo de 1000 µs. La medición se repite 10 veces para la fluoresceína y 10 veces para la emisión de terbio con una ventana de tiempo de 2000 µs entre repeticiones. Las medidas de TR-FRET se llevan a cabo en una placa Biomek Synergy. La señal TR-FRET se calcula a través de la ratio de emisión a 520 nm respecto a 495 nm.

20 La lectura de ratio TR-FRET para los compuestos de ensayo se normaliza a un 0% de inhibición, correspondiente a la ratio TR-FRET medida en pocillos de control sin inhibición de la actividad de quinasa, y a un 100% de inhibición, correspondiente a la ratio TR-FRET medida en pocillos de control sin quinasa. La potencia del compuesto de ensayo (IC₅₀) se estimó mediante regresión no lineal usando dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable) con Xlfit 4 (IDBS, Guildford, Surrey, R.U., modelo 205).

25
$$y = (A - ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

donde y es la medida de ratio TR-FRET normalizada para una concentración dada de compuesto de ensayo, x es la concentración del compuesto de ensayo, A es la eficacia estimada (% de inhibición) a dilución infinita del compuesto, y B es la eficacia máxima (% de inhibición). C es el valor de IC₅₀ y D es el coeficiente de pendiente de Hill. Se obtuvieron estimaciones de IC₅₀ a partir de experimentos independientes y se calculó la media logarítmica.

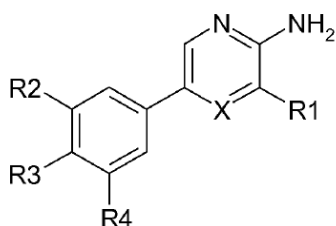
30 La tabla presentada a continuación muestra los valores de IC₅₀ en nM obtenidos como se ha descrito antes para los ejemplos de los compuestos

Ejemplo nº:	LRRK2 G2019S	LRRK2 WT
	IC50 (nM)	IC50 (nM)
1	910	
2	1000	570
3	710	970
4	860	3600
5	380	2200
6	390	490
7	1000	3300
8	880	2200
9	540	550
10	350	620
11	340	570
12	160	300
13	280	340
14	340	600
15	370	200
16	510	580
17	95	91
18	86	93

Ejemplo n°:	LRRK2 G2019S	LRRK2 WT
	IC50 (nM)	IC50 (nM)
19	880	1000
20	110	99
21	240	260
22	290	290
23	220	320
24	500	370
25	950	650
26	690	490
27	760	610
28	430	370
29	760	900
30	520	670

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula A



[A]

en donde

5 R1 representa triazolilo u oxadizolilo, dicho triazolilo u oxadizolilo puede estar sustituido opcionalmente con 1 grupo R5,

X representa N o CH cuando R1 es triazolilo o cuando R1 es oxadiazol X representa CH,

10 R5 representa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1 ó 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O ó S, dicho anillo cicloalquilo o heterocíclico está sustituido opcionalmente con 1 ó 2 alquilos C₁-C₃ ó 1 ó 2 alcoxi C₁-C₃,

R2, R3 y R4 representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, O(CH₂)_nCF₃, (CH₂)_nR6, (C=O)R6 o (CH₂)_n(C=O)R6, n = 0, 1, 2 ó 3, o

15 R2 y R3 o R3 y R4 pueden formar junto al átomo al que están unidos un anillo heterocíclico bicíclico de 9-10 miembros con 1 ó 2 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O ó S, dicho anillo heterocíclico bicíclico puede estar sustituido opcionalmente con 1 ó 2 alquilos C₁-C₆ ó 1 ó 2 alcoxi C₁-C₆,

R6 representa un anillo heterocíclico de 5-6 miembros con 1, 2 ó 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) entre N, O ó S, dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido opcionalmente con 1 ó 2 alquilos C₁-C₃ ó 1 ó 2 alcoxi C₁-C₃,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 2. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde el(los) halógeno(s) es(son) seleccionado(s) de forma independiente entre fluoro, cloro, bromo o yodo.

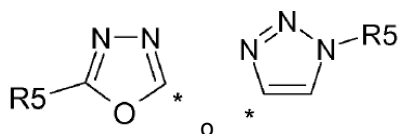
3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde dicho grupo alquilo C₁-C₆ se selecciona del grupo que comprende metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo o isopentilo.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde dicho grupo alquilo C₁-C₃ se selecciona del grupo que comprende, metilo, etilo, propilo, isopropilo.

25 5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde el grupo alcoxi C₁-C₆ se selecciona del grupo que comprende metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, *t*-butoxi, pentoxi, isopropoxi.

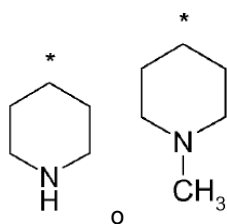
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde el grupo alcoxi C₁-C₃ se selecciona del grupo que comprende metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

30 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde R1 se selecciona del grupo que comprende



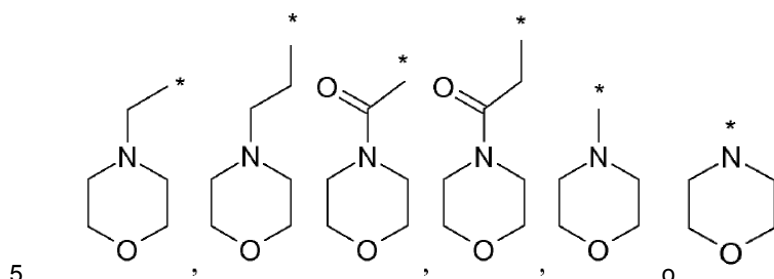
en donde * denota el punto de unión.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones previas, donde R5 se selecciona del grupo que comprende alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un anillo heterocíclico seleccionado entre



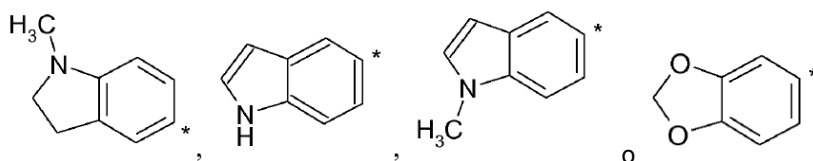
en donde * denota el punto de unión.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones previas, donde R2, R3 y/o R4 se seleccionan del grupo que comprende



en donde * denota el punto de unión.

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones previas, donde R2 y R3 o R3 y R4 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico bicíclico, seleccionado del grupo que comprende



10 en donde * denota el punto de unión.

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones previas, siendo seleccionado dicho compuesto del grupo que comprende

- 5-(1H-Indol-5-il)-3-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina,
- 3-(5-Ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina,
- 15 3-(5-Ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina,
- 3-[5-(1-Metil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-5-p-tolil-piridin-2-ilamina,
- 5-(1-Metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-(5-piperidin-4-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina,
- 3-(5-Ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-2-ilamina,
- 5-(3-Metoxi-fenil)-3-(5-piperidin-4-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamina,
- 20 5-(3-Metoxi-fenil)-3-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamina,
- 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina,
- 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-piridin-2-ilamina,
- 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina,
- 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-2-ilamina,
- 25 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-(4-morfolin-4-il-fenil)-piridin-2-ilamina,
- 3-(1-Isopropil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina,

- 5-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-3-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-amina,
 (4-(6-amino-5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-2-fluorofenil)(morfolino)metanona,
 [4-[6-amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-2-metoxi-fenil]-morfolino-metanona,
 3-(1-isopropiltriazol-4-il)-5-[3-metoxi-4-(morfolinometil)fenil]piridin-2-amina,
- 5 5-[4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil]-3-(1-isopropiltriazol-4-il)piridin-2-amina,
 [4-[6-amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-2-metil-fenil]-morfolino-metanona,
 3-(1-Isopropiltriazol-4-il)-5-[3-metil-4-(morfolinometil)fenil]piridin-2-amina,
 [4-[6-amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-2-cloro-fenil]-morfolino-metanona,
 5-[3-Cloro-4-(morfolinometil)fenil]-3-(1-isopropiltriazol-4-il)piridin-2-amina,
- 10 3-(1-Isopropiltriazol-4-il)-5-[3-(morfolinometil)fenil]piridin-2-amina,
 [3-[6-Amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]fenil]-morfolino-metanona,
 [3-[6-Amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]-5-cloro-fenil]-morfolino-metanona,
 5-[3-Cloro-5-(morfolinometil)fenil]-3-(1-isopropiltriazol-4-il)piridin-2-amina,
 [4-[6-Amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]fenil]-morfolino-metanona,
- 15 3-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-[3-(morfolinometil)fenil]piridin-2-amina,
 2-[4-[6-amino-5-(1-isopropiltriazol-4-il)-3-piridil]fenil]-1-morfolino-etanona,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 12.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones previas, y uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 20 **13.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una composición farmacéutica según la reivindicación 12 para uso en terapia.
- 14.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una composición farmacéutica según la reivindicación 12 para uso en el tratamiento de una enfermedad del SNC seleccionada entre demencia de cuerpos de Levy o enfermedad de Parkinson.
- 25 **15.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una composición farmacéutica según la reivindicación 12 para uso según la reivindicación 14, en donde la enfermedad de Parkinson es enfermedad de Parkinson idiopática, enfermedad de Parkinson esporádica o enfermedad de Parkinson en un paciente que porta una mutación G2019S, I2020T, M1646T, G2385R o A419V en LRRK2.
- 30 **16.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una composición farmacéutica según la reivindicación 12 para uso en el tratamiento de cáncer en los órganos de cerebro, pulmones, riñón, bazo o sangre.
- 17.** Un compuesto o una composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 16 en el tratamiento de cáncer en los órganos de cerebro, pulmones, riñón, bazo o sangre, en un paciente que porta una mutación G2019S, I2020T, M1646T, G2385R o A419V en LRRK2.
- 35 **18.** Un compuesto o una composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 16 ó 17 en el tratamiento de cáncer o de un trastorno inmune relacionado seleccionado de cáncer renal, cáncer de pulmón, cáncer de piel, carcinoma papilar renal y carcinoma de tiroides, enfermedad de Chron, colitis ulcerativa o lepra.