

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 515**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/EP2013/077846**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096423**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13814962 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2935269**

54 Título: **Derivados de pirazolo-pirimidina terapéuticamente activos**

30 Prioridad:

20.12.2012 GB 201223021
04.02.2013 GB 201301935

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2018

73 Titular/es:

UCB BIOPHARMA SPRL (50.0%)
60 Allée de la Recherche
1070 Brussels, BE y
KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN K.U.
LEUVEN R&D (50.0%)

72 Inventor/es:

FORD, DANIEL JAMES;
FRANKLIN, RICHARD JEREMY;
GHAWALKAR, ANANT RAMRAO;
HORSLEY, HELEN TRACEY;
HUANG, QIUYA;
REUBERSON, JAMES THOMAS y
VANDERHOYDONCK, BART

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 676 515 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolo-pirimidina terapéuticamente activos

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados de pirimidina condensados, y a su uso en terapia. Más particularmente, la presente invención proporciona derivados de pirazolo[3,4-*d*]-pirimidina que están sustituidos en la posición 4 por un resto monocíclico, bicíclico ligado o espirocíclico. Dichos compuestos son inhibidores selectivos de la actividad de fosfatidilinositol-4-quinasa III β (PI4KIII β), y por tanto son beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios, autoinmunes y oncológicos adversos, en el tratamiento de enfermedades víricas y malaria, y la gestión del rechazo a trasplante de órganos y células.

10 Adicionalmente, los compuestos según la presente invención pueden ser beneficiosos como estándares farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. De esta manera, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos farmacológicamente activos.

15 El documento WO 2013/034738 describe que los inhibidores de la actividad de PI4KIII β son útiles como medicamentos para el tratamiento de trastornos autoinmunes e inflamatorios, y del rechazo al trasplante de órganos y células.

20 El documento WO 2010/103130 describe una familia de derivados de oxazolo[5,4-*d*]pirimidina, tiazolo[5,4-*d*]pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina y purina que son activos en una serie de ensayos, que incluyen el ensayo de Cultivo Mixto Linfocitario (MLR, de las siglas en inglés), y se indica que son efectivos para el tratamiento de trastornos inmunes y auto-inmunes, y para el rechazo al trasplante de órganos y células. El documento WO 2011/147753 describe la misma familia de compuestos indicando que presentan una actividad antivírica significativa. Adicionalmente, el documento WO 2012/035423 describe la misma familia de compuestos indicando que presentan una actividad anticancerígena significativa.

25 Las solicitudes de patente internacional conjuntas pendientes PCT/GB2012/051992 (publicada el 21 de febrero de 2013 como WO 2013/024291), PCT/EP2012/072130 (publicada el 16 de mayo de 2013 como WO 2013/068458) y PCT/EP2013/070600 (que reivindica prioridad de la solicitud de patente del R.U. 1217704.4) describen varias series de derivados de pirimidina condensados que se indica que son beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios, autoinmunes y oncológicos adversos, para el tratamiento de enfermedades víricas, y para la gestión del rechazo al trasplante de órganos y células.

30 Los inhibidores de PI4KIII β han sido identificados como moléculas con un perfil de actividad ideal para la prevención, el tratamiento y la eliminación de la malaria (p.ej. C.W. McNamara et al., Nature, 2013, 504, 248-253).

El documento WO 99/51582 describe una clase de compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno que se indica que presentan actividad de inhibición de un receptor de factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF, de las siglas en inglés).

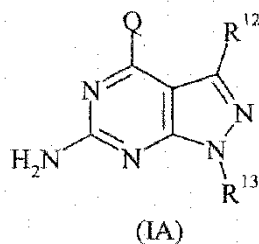
35 Sin embargo, nada en la técnica anterior disponible hasta la fecha describe o sugiere la clase estructural precisa de los derivados de pirazolo[3,4-*d*]pirimidina tal como se proporciona en la presente invención, que indica que presentan actividad como inhibidores de PI4KIII β .

40 Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de la actividad de PI4KIII β , inhiben la afinidad de quinasa a PI4KIII β humana (IC₅₀) en concentraciones de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, habitualmente de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, de forma adecuada de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (la persona especialista apreciará que un valor de IC₅₀ *más bajo* denota un compuesto *más activo*). Los compuestos de la invención pueden poseer una afinidad selectiva 10 veces superior, típicamente una afinidad selectiva al menos 20 veces superior, de forma adecuada una afinidad selectiva al menos 50 veces superior, e idealmente una afinidad selectiva al menos 100 veces superior, por la PI4KIII β humana en comparación a otras quinastas humanas.

45 Determinados compuestos según la presente invención son activos como inhibidores cuando se someten al ensayo de Cultivo Mixto Linfocitario (MLR). El ensayo MLR es predictivo de inmunosupresión o inmunomodulación. De esta manera, cuando se someten al ensayo MLR, determinados compuestos de la presente invención presentan un valor IC₅₀ de 10 μ M o menos, generalmente de 5 μ M o menos, habitualmente de 2 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, de forma adecuada de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (nuevamente, la persona especialista apreciará que un valor de IC₅₀ *más bajo* denota un compuesto *más activo*).

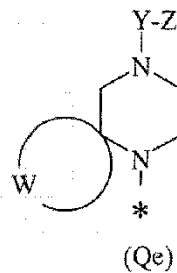
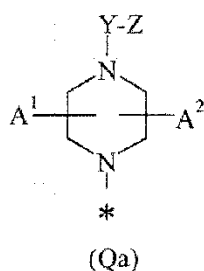
50 Los compuestos de la invención poseen ventajas notables en términos de su elevada potencia, eficacia demostrable a dosis más bajas, y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas valiosas (que incluyen eliminación y biodisponibilidad).

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IA) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

- 5 Q representa un grupo de fórmula (Qa), (Qb), (Qc), (Qd) o (Qe):



en el que el asterisco (*) representa el punto de enlace al resto de la molécula;

- 10 V representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{CH}_2-$;

W representa el residuo de un grupo cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo C_{3-7} ;

Y representa un grupo ligando seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ y $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$;

- 15 Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} (alquilo C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} (alquilo C_{1-6}), arilo, aril(alquilo C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril(alquilo C_{1-6}), cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, ciano(alquilo C_{1-6}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), halo-heterocicloalquilo (C_{3-7}), alquilo (C_{1-6}) heterocicloalquilo (C_{3-7}), alcóxicarbonilo (C_{2-6}) heterocicloalquilo (C_{3-7}), dihalo-heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterocicloalquilo (C_{3-7}) alquilo (C_{1-6}), alquilo (C_{1-6})-heterocicloalquilo (C_{3-7}) alquilo (C_{1-6}), heteroarilo, hidroxilo, oxo, alcóxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, heterocicloalcoxilo (C_{3-7}), alcóxi (C_{2-6}) carbonilo-heterocicloalcoxilo (C_{3-7}), heterocicloalquilo (C_{3-7}) alcóxi (C_{1-6}), ariloxi, haloariloxi, alcóxiariloxi- (C_{1-6}) , alquilendioxi C_{1-3} , dihalo-alquilendioxi (C_{1-3}), arilcarboniloxi, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino (C_{1-6}), di-alquilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-6}), arilamino, alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , heterocicloalquilcarbonilo C_{3-6} , carboxi, alcóxicarbonilo C_{2-6} , ariloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , di-alquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} y di-alquilaminosulfonilo (C_{1-6});
- 20
- 25

A^1 representa hidrógeno, ciano o trifluorometilo; o A^1 representa alquilo C_{1-6} , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, $-\text{OR}^a$, trifluorometoxi, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{CO}_2\text{R}^d$ y $-\text{CONR}^b\text{R}^c$; o A^1 representa cicloalquilo C_{3-7} ;

A² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹² representa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo C₁₋₆;

R¹³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R⁴ representa hidrógeno; o R⁴ representa alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR^a y -NR^bR^c;

R^a representa hidrógeno; o R^a representa alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de dichos grupos puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes;

10 R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes; o

R^b y R^c, cuando se consideran junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, representan azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolín-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes; y

15 R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes; y

20 los sustituyentes opcionales en R^a, R^b, R^c o R^d, o en el resto heterocíclico -NR^bR^c, se seleccionan de forma independiente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C₁₋₆ alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxilo, alcóxicarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino (C₁₋₆), fenilamino, piridinilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆ alquilo (C₁₋₆), alcóxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y di-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆).

25 Cuando se dice que cualquiera de los grupos de los compuestos de la anterior Fórmula (IA) está sustituido opcionalmente, dicho grupo puede estar sin sustituir, o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, dichos grupos estará sin sustituir, o estará sustituidos con uno o dos sustituyentes.

30 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IA) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición ácida que, por ejemplo, pueden formarse mezclando una disolución del compuesto de la invención con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, p.ej., carboxilo, las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, p.ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p.ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p.ej., sales de amonio cuaternario.

40 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de la anterior Fórmula (IA). Dichos solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes, p.ej., disolventes hidrocarbonados tales como benceno o tolueno; disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes de tipo éter tales como dietil éter o tetrahidrofurano; o disolventes de tipo éster tal como acetato de etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de la Fórmula (IA) pueden formarse con agua, en cuyo caso serán hidratos.

45 Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, por ejemplo grupos alquilo C₁₋₄. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo, pentilo y hexilo, lineales o ramificados. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Consecuentemente, se consideran expresiones derivadas tales como "alcoxi C₁₋₆", "alquiltio C₁₋₆", "alquilsulfonilo C₁₋₆" y "alquilamino C₁₋₆".

Los grupos alqueno C₂₋₆ adecuados incluyen vinilo, alilo y prop-1-en-2-ilo.

50 Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ adecuados, que pueden comprender análogos benzo-condensados de los mismos, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

Los grupos arilalquilo (C₁₋₆) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

Los grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender análogos benco-condensados de los mismos, incluyen oxetaniilo, azetidiniilo, tetrahidrofuranilo, dihidrobencofuranilo, pirrolidinilo, indoliniilo, tiazolidiniilo, imidazolidiniilo, tetrahidropiraniilo, cromaniilo, piperidiniilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoliniilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoliniilo, piperaziniilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxaliniilo, homopiperaziniilo, morfoliniilo, bencoxaziniilo y tiomorfoliniilo.

5 Los ejemplos de grupos heterocicloalqueniilo adecuados incluyen oxazoliniilo.

Los grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, bencofurilo, dibencofurilo, tienilo, bencotienilo, dibencotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidiniilo, indazolilo, oxazolilo, bencoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, bencotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidiniilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, bencotiadiazolilo, triazolilo, bencotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinoliniilo, isoquinoliniilo, naftiridinilo, piridaziniilo, cinoliniilo, ftalaziniilo, pirimidiniilo, quinazoliniilo, pirazinilo, quinoxaliniilo, pteridinilo, triazinilo y cromeniilo. Otros ejemplos adicionales incluyen pirazolo[4,3-*c*]piridinilo y bencisoxazolilo.

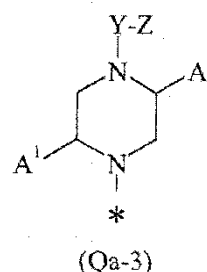
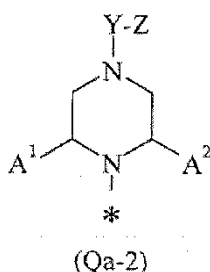
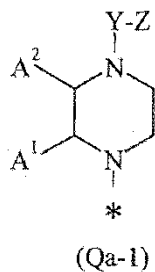
El término "halógeno" tal como se usa en la presente memoria pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

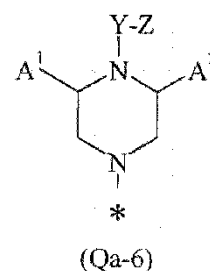
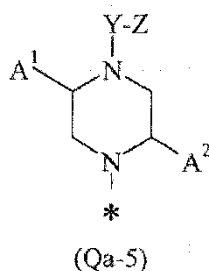
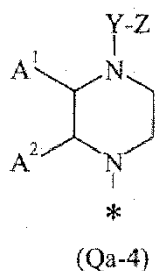
15 Cuando los compuestos de la Fórmula (IA) tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir consecuentemente como enantiómeros. Cuando los compuestos de la invención poseen dos o más centros asimétricos, adicionalmente pueden existir como diastereómeros. Debe entenderse que la invención se extiende a dichos enantiómeros y diastereómeros, y a las mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. La Fórmula (IA) y las fórmulas representadas en la presente memoria pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se indique o se muestre lo contrario. Adicionalmente, los compuestos de la Fórmula (IA) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) ↔ enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) o tautómeros amida ($\text{NHC}=\text{O}$) ↔ hidroxiiimina ($\text{N}=\text{COH}$). La Fórmula (IA) y las fórmulas representadas en la presente memoria pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se indique o se muestre lo contrario.

25 Debe entenderse que cada átomo individual presente en la Fórmula (IA), en las fórmulas mostradas en la presente memoria, puede de hecho estar presente en la forma de cualquiera de sus isótopos naturales, siendo preferido(s) el(los) isótopo(s) más abundante(s). De esta manera, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la Fórmula (IA), en las fórmulas representadas en la presente memoria, puede estar presente como un átomo de ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio), preferiblemente como ^1H . De forma similar, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la Fórmula (IA), en las fórmulas representadas en la presente memoria, puede estar presente como un átomo de ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferiblemente como ^{12}C .

En una realización particular, Q representa un grupo de la fórmula (Qa) tal como se ha definido anteriormente. En una segunda realización, Q representa un grupo de la fórmula (Qb) tal como se ha definido anteriormente. En una tercera realización, Q representa un grupo de la fórmula (Qc) tal como se ha definido anteriormente. En una cuarta realización, Q representa un grupo de la fórmula (Qd) tal como se ha definido anteriormente. En una quinta realización, Q representa un grupo de la fórmula (Qe) tal como se ha definido anteriormente.

Cuando Q representa un grupo de fórmula (Qa) tal como se ha definido anteriormente, éste puede ser un grupo de fórmula (Qa-1), (Qa-2), (Qa-3), (Qa-4), (Qa-5) o (Qa-6):





en el que el asterisco (*) representa el punto de enlace al resto de la molécula; y

Y, Z, A¹ y A² son como se ha definido anteriormente.

En una primera realización, Q representa un grupo de la fórmula (Qa-1) tal como se ha definido anteriormente.

5 En una segunda realización, Q representa un grupo de la fórmula (Qa-2) tal como se ha definido anteriormente.

En una tercera realización, Q representa un grupo de la fórmula (Qa-3) tal como se ha definido anteriormente.

En una cuarta realización, Q representa un grupo de la fórmula (Qa-4) tal como se ha definido anteriormente.

En una quinta realización, Q representa un grupo de la fórmula (Qa-5) tal como se ha definido anteriormente.

En una sexta realización, Q representa un grupo de la fórmula (Qa-6) tal como se ha definido anteriormente.

10 Generalmente, V representa -CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-.

En una realización, V representa -CH₂- o -C(CH₃)₂-. En un primer aspecto de dicha realización, V representa -CH₂-.

En un segundo aspecto de dicha realización, V representa -C(CH₃)₂-. Cuando Q representa un grupo de fórmula (Qb) y V representa -CH₂- o -C(CH₃)₂-, el resto bicíclico que contiene el entero V es un sistema de anillo de 2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptano. Cuando Q representa un grupo de fórmula (Qc) o (Qd) y V representa -CH₂- o -C(CH₃)₂-, el resto bicíclico que contiene el entero V es un sistema de anillo de 3,6-diazabicyclo[3.1.1]-heptano.

15

En otra realización, V representa -CH₂CH₂-. Cuando Q representa un grupo de fórmula (Qb) y V representa -CH₂-CH₂-, el resto bicíclico que contiene el entero V es un sistema de anillo de 2,5-diazabicyclo[2.2.2]-octano. Cuando Q representa un grupo de fórmula (Qc) o (Qd) y V representa -CH₂CH₂-, el resto bicíclico que contiene el entero V es un sistema de anillo de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octano.

20 En una realización adicional, V representa -CH₂CH₂CH₂-. Cuando Q representa un grupo de fórmula (Qb) y V representa -CH₂CH₂CH₂-, el resto bicíclico que contiene el entero V es un sistema de anillo de 6,8-diazabicyclo[3.2.2]-nonano. Cuando Q representa un grupo de fórmula (Qc) o (Qd) y V representa -CH₂CH₂CH₂-, el resto bicíclico que contiene el entero V es un sistema de anillo de 7,9-diazabicyclo[3.3.1]-nonano.

25 En realizaciones adicionales, V puede representar: (i) -CH₂OCH₂-; (ii) -CH₂SCH₂-; (iii) -CH₂S(O)CH₂-; (iv) -CH₂S(O)₂CH₂-; o (v) -CH₂N(R⁴)CH₂-.

Cuando Q representa un grupo de fórmula (Qe), el grupo cíclico del cual W es un residuo está espiro-condensado al anillo de seis miembros adyacente que contiene dos átomos de nitrógeno.

Generalmente, W representa el residuo de un grupo cicloalquilo C₃₋₇.

30 Cuando W representa el residuo de un grupo cicloalquilo C₃₋₇, el grupo cíclico del cual W es el residuo se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. De forma adecuada, el grupo cíclico del cual W es el residuo es un grupo cicloalquilo C₄₋₆. En una realización particular, el grupo cíclico del cual W es el residuo es el residuo es ciclobutilo.

35 Cuando W representa el residuo de un grupo heterocicloalquilo C₃₋₇, el grupo cíclico del cual W es el residuo comprende de forma adecuada al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno. De forma adecuada, el grupo cíclico del cual W es el residuo es un grupo heterocicloalquilo C₄₋₆. Los ejemplos particulares del grupo cíclico del cual W es el residuo incluyen oxetanilo, azetidinito, tetrahidrofuranilo y pirrolidinilo.

Los valores seleccionados de Y incluyen -C(O)- y -C(O)N(R⁴)-.

En una primera realización, Y representa -C(O)-. En una segunda realización, Y representa -C(O)N(R⁴)-. En una tercera realización, Y representa -C(O)C(O)-.

Generalmente, Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes como los definidos anteriormente.

- 5 De forma oportuna, Z representa alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes como los definidos anteriormente.

- 10 Típicamente, Z representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes como los definidos anteriormente.

Más típicamente, Z representa cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes como los definidos anteriormente.

- 15 De forma adecuada, Z representa cicloalquilo C₃₋₇ o arilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes como los definidos anteriormente.

- 20 En una primera realización, Z representa hidrógeno. En una segunda realización, Z representa alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente. En una tercera realización, Z representa alqueno C₂₋₆ sustituido opcionalmente. En una cuarta realización, Z representa cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente. En una quinta realización, Z representa cicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆) sustituido opcionalmente. En una sexta realización, Z representa heterocicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente. En una séptima realización, Z representa heterocicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆) sustituido opcionalmente. En una octava realización, Z representa arilo sustituido opcionalmente. En una novena realización, Z representa arilalquilo (C₁₋₆) sustituido opcionalmente. En una décima realización, Z representa heteroarilo sustituido opcionalmente. En una undécima realización, Z representa heteroarilalquilo (C₁₋₆) sustituido opcionalmente.

En una realización particular, Z es diferente de hidrógeno.

- 25 Los valores típicos de Z incluyen metilo, etilo, isopropenilo, ciclopropilo, indanilo, ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidinilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilmetilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, fenilo, bencilo, feniletilo, furilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, bencotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, indolilmetilo, tiazolilmetilo, imidazo[2,1-b]tiazolilmetilo, piridinilmetilo, furiletilo, bencimidazoliletilo y piridiniletilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes como los definidos anteriormente. Valores adicionales incluyen bencofurilo y bencotiadiazolilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes como los definidos anteriormente. Valores adicionales incluyen pirazolo[4,3-c]piridinilo, bencisoxazolilo y bencotriazolilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes como los definidos anteriormente.

- 35 Valores seleccionados de Z incluyen indanilo, dihidrobenzofuranilo, fenilo, bencofurilo, indolilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, indazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, bencotiadiazolilo, bencotriazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes como los definidos anteriormente.

- 40 Valores ilustrativos de Z incluyen indanilo, dihidrobenzofuranilo, fenilo, bencofurilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, bencotiadiazolilo, piridinilo y pirimidinilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes como los definidos anteriormente.

Valores adecuados de Z incluyen indanilo y fenilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes como los definidos anteriormente.

- 45 En una realización, Z está sin sustituir. En otra realización, Z está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma adecuada con uno o dos sustituyentes. En un aspecto de dicha realización, Z está monosustituido. En otro aspecto de dicha realización, Z está disustituido. En otro aspecto adicional de dicha realización, Z está trisustituido.

- 50 Ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en Z incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, heterocicloalquilo (C₃₋₇), dihalo-heterocicloalquilo (C₃₋₇), hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ y di-alquilamino (C₁₋₆).

Ejemplos ilustrativos de sustituyentes opcionales en Z incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo (C₃₋₇), dihalo-heterocicloalquilo (C₃₋₇), hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluoroetoxi, alquilamino C₁₋₆ y di-alquilamino (C₁₋₆).

Ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en Z incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en Z incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, cianometilo, azetidino, pirrolidino, piperazino, morfolino, fluoroazetidino, 5 fluoropirrolidino, metilpiperazino, *terc*-butoxicarbonilpiperazino, difluoroazetidino, difluoropirrolidino, difluoropiperidino, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo, metil-piperazinilmetilo, pirazolilo, imidazolilo, hidroxilo, oxo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilazetidino, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo, tetrahidrofuranil-metoxi, morfoliniletoxi, fenoxi, clorofenoxi, metoxifenoxi, metileno-dioxi, etilendioxi, difluorometilendioxi, bencoilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, 10 metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, dimetilaminometilo, fenilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidino, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonil aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo. Un ejemplo adicional es trifluoroetoxi. Un ejemplo adicional es etoxi.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en Z incluyen fluoro, cloro, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, azetidino, difluoroazetidino, hidroxilo, oxo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino.

Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes específicos en Z incluyen metilo, azetidino, difluoroazetidino, hidroxilo, oxo, metoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, metilamino y dimetilamino.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes específicos en Z incluyen metilo y metoxi.

Valores seleccionados de Z incluyen fenoximetilo, clorofenoximetilo, metoxifenoximetilo, *terc*-butoxicarbonilmetilo, benciloxicarbonilmetilo, fenoxietilo, isopropenilo, ciclopropilo, indanilo, ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo, (metil)(oxo)pirrolidino, dihidrobencofuranilo, metilindolino, dihidrobencofuranilmetilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, 25 fenilo, nitrofenilo, metilfenilo, etilfenilo, cianometilfenilo, morfolinilfenilo, pirazolilfenilo, imidazolilfenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, morfoliniletoxi-fenilo, etilendioxi-fenilo, difluorometilendioxi-fenilo, bencoilo-fenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, aminocarbonilfenilo, (cloro)(metil)-fenilo, dimetilfenilo, (metil)(trifluorometil)fenilo, bis(trifluorometil)fenilo, (fluoropirrolidinil)(metil)fenilo, (metil)(pirrolidinilmetil)fenilo, (metil)-(morfolinilmetil)fenilo, (metil)(metilpiperazinilmetil)fenilo, (fluoro)-(metoxi)fenilo, (cloro)(metoxi)fenilo, (ciano)(metoxi)fenilo, (metoxi)-(metil)fenilo, (metoxi)(trifluorometil)fenilo, dimetoxifenilo, (difluorometoxi)-(metil)fenilo, (metil)(oxetanilo)fenilo, (azetidino)fenilo, (*terc*-butoxicarbonilazetidino)fenilo, (metil)(tetrahidrofuranilmetoxi)-fenilo, (metil)(morfoliniletoxi)fenilo, (dimetilaminometil)(metil)fenilo, trimetoxifenilo, bencilo, cianobencilo, metilbencilo, metoxibencilo, metilendioxi-bencilo, dimetilaminobencilo, dimetoxibencilo, feniletilo, fluorofeniletilo, metilfeniletilo, (hidroxilo)feniletilo, metoxifeniletilo, metilfurilo, tienilo, metilindolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, indazolilo, dimetil-isoxazolilo, tiazolilo, metiltiazolilo, *terc*-butiltiazolilo, 35 etoxicarboniltiazolilo, bencotiazolilo, metoxibencotiazolilo, metilimidazolilo, bencimidazolilo, metilbencimidazolilo, trifluorometilbencimidazolilo, piperidinilmetilbencimidazolilo, morfolinilmetilbencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, piridinilo, cloropiridinilo, metilpiperazinilpiridinilo, metoxipiridinilo, dimetilpiridinilo, (metil)-(trifluorometil)piridinilo, (azetidino)(metil)piridinilo, (metil)(pirrolidinil)piridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo, (fluoroazetidino)(metil)piridinilo, (fluoropirrolidinil)-(metil)piridinilo, (metil)(metilpiperazinil)piridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)(metil)piridinilo, (difluoroazetidino)(metil)piridinilo, (difluoropirrolidinil)(metil)piridinilo, (difluoropiperidinil)(metil)piridinilo, (metil)-(pirrolidinilmetil)piridinilo, (metil)(morfolinilmetil)piridinilo, (metil)-(metilpiperazinilmetil)piridinilo, (cloro)(metoxi)piridinilo, (metoxi)(metil)-piridinilo, (metoxi)(trifluorometil)piridinilo, dimetoxipiridinilo, (difluorometoxi)-(metil)piridinilo, (metil)(tetrahidrofuranilo)piridinilo, (metil)(pirrolidinilo)piridinilo, (*terc*-butoxicarbonilazetidino)fenilo, (*terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo)fenilo, (dimetilamino)(metil)piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, metoxipiridazino, pirimidino, metoxipirimidino, (metoxi)-(metil)pirimidino, pirazinilo, metoxipirazinilo, (metoxi)(metil)pirazinilo, quinoxalino, indolilmetilo, tiazolilmetilo, metiltiazolilmetilo, imidazo[2,1-*b*]tiazolilmetilo, piridinilmetilo, furilmetilo, bencimidazoliletilo y piridiniletilo. Valores 40 adicionales incluyen metoxibencofurilo, indolilo, metilindazolilo, bencotiadiazolilo, (hidroxilo)(metil)piridinilo, (metil)(trifluoroetoxi)piridinilo, (metil)(metilamino)piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, (difluoroazetidino)(metil)-pirimidino y (dimetilamino)(metil)pirimidino. Valores adicionales incluyen diclorofenilo, (ciano)(metil)fenilo, (fluoro)(trifluorometoxi)fenilo, (cloro)-(trifluorometoxi)fenilo, (metil)(trifluorometoxi)fenilo, (metil)(metilsulfonil)-fenilo, (cloro)(fluoro)(metil)fenilo, metilpirazolo[4,3-*c*]piridinilo, etilindazolilo, (fluoro)(metil)indazolilo, (metil)(trifluorometil)indazolilo, metilisoxazolilo, bencisoxazolilo, metilbencotiazolilo, (ciano)(metil)piridinilo, (fluoro)(metoxi)-piridinilo, (etoxi)(fluoro)piridinilo, (etil)(metoxi)piridinilo, (etoxi)(metil)-piridinilo, 55 (difluorometoxi)(metil)piridinilo, (metil)(trifluorometoxi)piridinilo y (dimetilamino)(metil)pirazinilo.

Los valores particulares de Z incluyen indanilo, dihidrobencofuranilo, fenilo, metoxifenilo, dimetilaminofenilo, diclorofenilo, (cloro)(metil)fenilo, (ciano)-(metil)fenilo, (cloro)(metoxi)fenilo, (metoxi)(metil)fenilo, (metoxi)-(trifluorometil)fenilo, (difluorometoxi)(metil)fenilo, (fluoro)(trifluorometoxi)-fenilo, (cloro)(trifluorometoxi)fenilo, (metil)(trifluorometoxi)fenilo, (metil)-(metilsulfonil)fenilo, (cloro)(fluoro)(metil)fenilo, metoxibencofurilo, indolilo, metilindolilo, metilpirazolo[4,3-*c*]piridinilo, indazolilo, metilindazolilo, etilindazolilo, (fluoro)(metil)indazolilo, (metil)(trifluorometil)indazolilo, metilisoxazolilo, bencisoxazolilo, metilbencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo,

bencotiadiazolilo, metilbencotriazolilo, (ciano)(metil)piridinilo, (azetidil)(metil)-piridinilo, (difluoroazetidil)(metil)piridinilo, (hidroxi)(metil)piridinilo, (fluoro)-(metoxi)piridinilo, (cloro)(metoxi)piridinilo, (etoxi)(fluoro)piridinilo, (metoxi)-(metil)piridinilo, (etil)(metoxi)piridinilo, (etoxi)(metil)piridinilo, (metoxi)-(trifluorometil)piridinilo, dimetoxipiridinilo, (difluorometoxi)(metil)piridinilo, (metil)(trifluorometoxi)piridinilo, (metil)(trifluoroetoxi)piridinilo, (metil)-(metilamino)piridinilo, (dimetilamino)(metil)piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, (difluoroazetidil)(metil)pirimidinilo, (dimetilamino)(metil)pirimidinilo y (dimetilamino)(metil)pirazinilo.

5

Los valores típicos de Z incluyen indanilo, dihidrobencofuranilo, fenilo, metoxifenilo, dimetilaminofenilo, (metoxi)(metil)fenilo, (difluorometoxi)-(metil)fenilo, metoxibencofurilo, indolilo, indazolilo, metilindazolilo, metilbencimidazolilo, bencotiadiazolilo, (azetidil)(metil)piridinilo, (difluoroazetidil)-(metil)piridinilo, (hidroxi)(metil)piridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, (metil)-(trifluoroetoxi)piridinilo, (metil)(metilamino)piridinilo, (dimetilamino)(metil)-piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, (difluoroazetidil)(metil)pirimidinilo y (dimetilamino)(metil)pirimidinilo.

10

Valores ilustrativos de Z incluyen indanilo, metoxifenilo y (metoxi)(metil)fenilo.

Un valor particular de Z es metoxifenilo, especialmente 4-metoxifenilo.

15

Otro valor particular de Z es (metoxi)(metil)fenilo, especialmente 4-metoxi-2-metilfenilo o 4-metoxi-3-metilfenilo. En una primera realización de dicho valor, Z es 4-metoxi-2-metilfenilo. En una segunda realización de dicho valor, Z es 4-metoxi-3-metilfenilo.

Otro valor particular de Z es (metil)(trifluorometoxi)fenilo, especialmente 2-metil-4-trifluorometoxifenilo.

Otro valor particular de Z es indanilo, especialmente indan-5-ilo.

20

Otro valor particular de Z es (difluoroazetidil)(metil)piridinilo, especialmente 6-(3,3-difluoroazetidil-1-il)-2-metilpiridin-3-ilo.

Otro valor particular de Z es (metoxi)(metil)piridinilo, especialmente 6-metoxi-2-metilpiridin-3-ilo.

Otro valor particular de Z es (etil)(metoxi)piridinilo, especialmente 2-etil-6-metoxipiridin-3-ilo.

Otro valor particular de Z es (etoxi)(metil)piridinilo, especialmente 6-etoxi-2-metilpiridin-3-ilo.

25

Otro valor particular de Z es dimetoxipiridinilo, especialmente 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo.

Generalmente, A¹ representa hidrógeno, ciano o trifluorometilo; o A¹ representa alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR^a, -NR^bR^c, -CO₂R^d y -CONR^bR^c; o A¹ representa cicloalquilo C₃₋₇.

30

Típicamente, A¹ representa hidrógeno o ciano; o A¹ representa alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR^a, -CO₂R^d y -CONR^bR^c; o A¹ representa cicloalquilo C₃₋₇.

Más típicamente, A¹ representa hidrógeno o trifluorometilo; o A¹ representa alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y -OR^a.

De forma apropiada, A¹ representa hidrógeno; o A¹ representa un alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con -OR^a.

De forma adecuada, A¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

35

En una primera realización, A¹ representa hidrógeno. En una segunda realización, A¹ representa ciano. En una tercera realización, A¹ representa trifluorometilo. En una cuarta realización, A¹ representa alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, -OR^a, trifluorometoxi, -NR^bR^c, -CO₂R^d y -CONR^bR^c. En un primer aspecto de dicha realización, A¹ representa alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR^a, -NR^bR^c, -CO₂R^d y -CONR^bR^c.

40

En un segundo aspecto de dicha realización, A¹ representa un alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR^a, -CO₂R^d y -CONR^bR^c. En un tercer aspecto de dicha realización, A¹ representa un alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR^a y -NR^bR^c. En un cuarto aspecto de dicha realización, A¹ representa un alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro y -OR^a.

45

En un quinto aspecto de dicha realización, A¹ representa alquilo C₁₋₆ no sustituido, típicamente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, especialmente metilo. En un sexto aspecto de dicha realización, A¹ representa alquilo C₁₋₆ monosustituido con -OR^a, -CO₂R^d o -CONR^bR^c. En un séptimo aspecto de dicha realización, A¹ representa alquilo C₁₋₆ monosustituido con -OR^a o -NR^bR^c. En un octavo aspecto de dicha realización, A¹ representa alquilo C₁₋₆ disustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR^a y -NR^bR^c.

50

En un noveno aspecto de dicha realización, A¹ representa alquilo C₁₋₆ trisustituido con fluoro. En una quinta realización, A¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, especialmente ciclopropilo.

Los valores seleccionados de A¹ incluyen hidrógeno, ciano, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, -CH₂OR^a, -CH₂CH₂OR^a, -CH₂CO₂R^d, -CH₂CONR^bR^c y ciclopropilo. Valores adicionales incluyen trifluorometilo y trifluoroetilo.

Los valores típicos de A¹ incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, -CH₂OR^a y -CH₂CH₂OR^a.

- 5 Los valores adecuados de A¹ incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, hidroximetilo e hidroxietilo.

Los ejemplos ilustrativos de A¹ incluyen hidrógeno, metilo y -CH₂OR^a.

Los valores particulares de A¹ incluyen hidrógeno, metilo e hidroximetilo.

Los valores adecuados de A¹ incluyen hidrógeno y metilo.

- 10 En una realización particular, A² representa hidrógeno. En otra realización, A² representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

Los valores seleccionados de A² incluyen hidrógeno y metilo.

De forma adecuada, R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Los valores adecuados de R⁴ incluyen hidrógeno y metilo.

- 15 En una realización, R⁴ representa hidrógeno. En otra realización, R⁴ representa alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR^a y -NR^bR^c. En un aspecto de dicha realización, R⁴ representa alquilo C₁₋₆ no sustituido, especialmente metilo. En otro aspecto de dicha realización, R⁴ representa alquilo C₁₋₆ monosustituido con -OR^a o -NR^bR^c. En un aspecto adicional de dicha realización, R⁴ representa alquilo C₁₋₆ disustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR^a y -NR^bR^c.

- 20 Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R^a, R^b, R^c, R^d o R^e, o en el resto heterocíclico -NR^bR^c, incluyen fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metoximetilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, ciano, trifluorometilo, oxo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, acetoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, acetilamino, acetilaminometilo, *tert*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.

Típicamente, R^a representa hidrógeno; o R^a representa alquilo C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆) o heteroarilalquilo (C₁₋₆), grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

De forma adecuada, R^a representa alquilo C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆) o heteroarilalquilo (C₁₋₆), grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

- 30 Los valores apropiados de R^a incluyen hidrógeno; y metilo, etilo, bencilo o isoindolilpropilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Los valores seleccionados de R^a incluyen metilo, etilo, bencilo e isoindolilpropilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^a incluyen alcoxi C₁₋₆ y oxo.

- 35 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^a incluyen metoxi y oxo.

En una realización, R^a representa hidrógeno. En otra realización, R^a representa alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente. En un aspecto de dicha realización, R^a idealmente representa alquilo C₁₋₆ no sustituido, especialmente metilo. En otro aspecto de dicha realización, R^a idealmente representa alquilo C₁₋₆ sustituido, p.ej., metoxietilo. En otra realización, R^a representa arilo sustituido opcionalmente. En un aspecto de dicha realización, R^a representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de dicha realización, R^a representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En otra realización, R^a representa arilalquilo (C₁₋₆) sustituido opcionalmente, idealmente arilalquilo (C₁₋₆) no sustituido, especialmente bencilo. En una realización adicional, R^a representa heteroarilo sustituido opcionalmente. En una realización adicional, R^a representa heteroarilalquilo (C₁₋₆) sustituido opcionalmente, p.ej., dioxoisoindolilpropilo.

- 45 Los valores específicos de R^a incluyen metilo, metoxietilo, bencilo y dioxoisoindolilpropilo.

De forma apropiada, R^a representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Los valores individuales de R^a incluyen hidrógeno y metilo.

En un aspecto particular, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

- 5 Los valores seleccionados de R^b incluyen hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Los valores típicos de R^b incluyen hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

- 10 De forma ilustrativa, R^b representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahydrofurilo, tetrahydrotieno, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, morfolino, azetidilmetilo, tetrahydrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahydroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

- 15 Los valores representativos de R^b incluyen hidrógeno; o metilo, etilo, *n*-propilo, bencilo, pirrolidino o morfolinilpropilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^b incluyen alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, alcocarbonilo C₂₋₆, di-alquilamino (C₁₋₆) y alcocarbonilamino C₂₋₆.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^b incluyen metoxi, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, hidroxilo, ciano, *terc*-butoxicarbonilo, dimetilamino y *terc*-butoxicarbonilamino.

- 25 Los valores específicos de R^b incluyen hidrógeno, metilo, metoxietilo, metiltioetilo, metilsulfino, metilsulfoniletilo, hidroxietilo, cianoetilo, dimetilaminoetilo, *terc*-butoxicarbonilaminoetilo, dihidroxipropilo, bencilo, pirrolidino, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo y morfolinilpropilo.

En una realización, R^b representa hidrógeno. En otra realización, R^b representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

- 30 Los valores seleccionados de R^c incluyen hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

En un aspecto particular, R^c representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇.

Los valores representativos de R^c incluyen hidrógeno; o metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo y piperidino, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

- 35 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^c incluyen alquilcarbonilo C₂₋₆ y alcocarbonilo C₂₋₆.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en R^c incluyen acetilo y *terc*-butoxicarbonilo,

Los valores específicos de R^c incluyen hidrógeno, metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, acetilpiperidino y *terc*-butoxicarbonilpiperidino.

- 40 De forma adecuada, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En una realización, R^c es hidrógeno. En otra realización, R^c representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo, particularmente metilo. En una realización adicional, R^c representa cicloalquilo C₃₋₇, p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 45 Alternativamente, el resto -NR^bR^c puede representar de forma adecuada azetidino-1-ilo, pirrolidino-1-ilo, oxazolidino-3-ilo, isoxazolidino-2-ilo, tiazolidino-3-ilo, isotiazolidino-2-ilo, piperidino-1-ilo, morfolino-4-ilo, tiomorfolino-4-ilo, piperazino-1-ilo, homopiperidino-1-ilo, homomorfolino-4-ilo u homopiperazino-1-ilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en el resto heterocíclico -NR^bR^c incluyen alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxilo, alcocarbonilo C₂₋₆, amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆ alquilo (C₁₋₆), alcocarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆ y aminocarbonilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en el resto heterocíclico -NR^bR^c incluyen metilo, metilsulfonylo, hidroxilo, hidroximetilo, aminometilo, ciano, oxo, acetilo, carboxilo, etoxycarbonilo, amino, acetilamino, acetilaminometilo, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonylamino y aminocarbonilo.

5 Los valores específicos del resto -NR^bR^c incluyen azetidín-1-ilo, hidroxiazetidín-1-ilo, hidroximetilazetidín-1-ilo, (hidroxilo)(hidroximetil)azetidín-1-ilo, aminometil-azetidín-1-ilo, cianoazetidín-1-ilo, carboxiazetidín-1-ilo, aminoazetidín-1-ilo, aminocarbonilazetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, aminometilpirrolidín-1-ilo, oxopirrolidín-1-ilo, acetilaminometilpirrolidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopirrolidín-1-ilo, oxo-oxazolidín-3-ilo, hidroxisoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, oxotiazolidín-3-ilo, dioxo-isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, hidroxipiperidín-1-ilo, hidroximetilpiperidín-1-ilo, aminopiperidín-1-ilo, acetilaminopiperidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopiperidín-1-ilo, metilsulfonylamino-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, metilpiperazín-1-ilo, metilsulfonylpiperazín-1-ilo, oxopiperazín-1-ilo, acetilpiperazín-1-ilo, etoxycarbonilpiperazín-1-ilo y oxohomopiperazín-1-ilo.

De forma adecuada, R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

15 Los ejemplos seleccionados de valores adecuados para R^d incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, tiazolidinilo, tienilo, imidazolilo y tiazolilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes adecuados en R^d incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆ y di-alquilamino (C₁₋₆).

20 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares en R^d incluyen fluoro, metilo, metoxilo, oxo, acetoxilo y dimetilamino.

En una realización, R^d representa hidrógeno. En otra realización, R^d representa alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente. En un aspecto de dicha realización, R^d idealmente representa alquilo C₁₋₆ no sustituido, p.ej., metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o *terc*-butilo, especialmente metilo o etilo, particularmente metilo. En otro aspecto de dicha realización, R^d idealmente representa alquilo C₁₋₆ sustituido, p.ej., metilo sustituido o etilo sustituido, incluyendo acetoximetilo, dimetilaminometilo y trifluoroetilo. En otra realización, R^d representa arilo sustituido opcionalmente. En un aspecto de dicha realización, R^d representa arilo no sustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de dicha realización, R^d representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En un aspecto adicional de dicha realización, R^d representa arilo disustituido, p.ej., dimetoxifenilo. En una realización adicional, R^d representa heteroarilo sustituido opcionalmente, p.ej., tienilo, clortienilo, metiltienilo, metilimidazolilo o tiazolilo. En otra realización, R^d representa cicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente, p.ej., ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización adicional, R^d representa heterocicloalquilo C₃₋₇ sustituido opcionalmente, p.ej., tiazolidinilo u oxotiazolidinilo.

Ejemplos seleccionados de valores específicos para R^d incluyen hidrógeno, metilo, etilo, acetoximetilo, dimetilaminometilo, etilo, trifluoroetilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, dimetoxifenilo, tiazolidinilo, oxotiazolidinilo, tienilo, clortienilo, metiltienilo, metilimidazolilo y tiazolilo.

35 De forma apropiada, R^d representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Los valores individuales de R^d incluyen hidrógeno y metilo.

Un valor particular de R^d es etilo.

De forma adecuada, R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

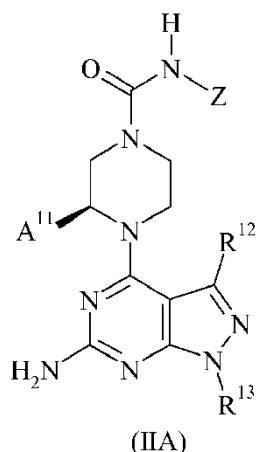
Los valores adecuados de R¹² incluyen hidrógeno, trifluorometilo y metilo.

40 En una primera realización, R¹² representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹² representa trifluorometilo. En una tercera realización, R¹² representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

Los valores adecuados de R¹³ incluyen hidrógeno y metilo.

En una realización, R¹³ representa hidrógeno. En otra realización, R¹³ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

45 Una sub-clase de compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IIA), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde

A¹¹ representa hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, -CH₂CF₃, -CH₂OR^a, -CH₂CH₂OR^a, -CH₂CO₂R^d, -CH₂CONR^bR^c o cicloalquilo C₃₋₇; y

5 Z, R¹², R¹³, R^a, R^b, R^c y R^d son como se ha definido anteriormente.

En una primera realización, A¹¹ representa hidrógeno. En una segunda realización, A¹¹ representa ciano. En una tercera realización, A¹¹ representa alquilo C₁₋₆, típicamente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, particularmente metilo o etilo, especialmente metilo. En una cuarta realización, A¹¹ representa trifluorometilo. En una quinta realización, A¹¹ representa -CH₂CF₃. En una sexta realización, A¹¹ representa -CH₂OR^a. En una séptima realización, A¹¹ representa -CH₂CH₂OR^a. En una octava realización, A¹¹ representa -CH₂CO₂R^d. En una novena realización, A¹¹ representa -CH₂CONR^bR^c. En una décima realización, A¹¹ representa cicloalquilo C₃₋₇, especialmente ciclopropilo.

10 Generalmente, A¹¹ representa hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, -CH₂OR^a, -CH₂CH₂OR^a, -CH₂CO₂R^d, -CH₂CONR^bR^c o cicloalquilo C₃₋₇.

15 Los valores seleccionados de A¹¹ incluyen hidrógeno, ciano, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, -CH₂OR^a, -CH₂CH₂OR^a, -CH₂CO₂R^d, -CH₂CONR^bR^c y ciclopropilo.

De forma adecuada, A¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, -CH₂CF₃, -CH₂OR^a o -CH₂CH₂OR^a.

Los valores adecuados de A¹¹ incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, trifluorometilo, -CH₂CF₃, hidroximetilo e hidroxietilo.

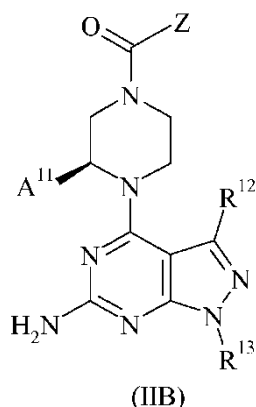
Típicamente, A¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -CH₂OR^a.

20 Los valores particulares de A¹¹ incluyen hidrógeno, metilo e hidroximetilo.

Los valores adecuados de A¹¹ incluyen hidrógeno y metilo.

En una realización seleccionada, A¹¹ representa metilo, etilo o hidroxietilo. En un primer aspecto de dicha realización, A¹¹ representa metilo. En un segundo aspecto de dicha realización, A¹¹ representa etilo. En un tercer aspecto de dicha realización, A¹¹ representa hidroxietilo.

25 Otra subclase de compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IIB), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde Z, A¹¹, R¹² y R¹³ son como se ha definido anteriormente.

Los nuevos compuestos específicos de acuerdo a la presente invención incluyen todos los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos acompañantes, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de acuerdo a la presente invención son beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de varias dolencias humanas. Éstas incluyen trastornos inflamatorios, autoinmunes y oncológicos; enfermedades víricas y malaria; y rechazo al trasplante de órganos y células.

Los trastornos inflamatorios y autoinmunes incluyen trastornos autoinmunes sistémicos, trastornos endocrinos autoinmunes y trastornos autoinmunes específicos de órgano. Los trastornos autoinmunes sistémicos incluyen el lupus eritematoso sistémico (LES), soriasis, vasculitis, polimiositis, escleroderma, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren. Los trastornos endocrinos autoinmunes incluyen tiroiditis. Los trastornos autoinmunes específicos de órgano incluyen la enfermedad de Addison, anemia hemolítica o perniciosa, glomerulonefritis (que incluye el síndrome de Goodpasture), enfermedad de Graves, púrpura idiopática trombocitopénica, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes juvenil, uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino (que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, neumonitis autoinmune, carditis autoinmune, miastenia gravis e infertilidad espontánea.

Los trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyen trastornos proliferativos, especialmente cáncer, en animales, especialmente humanos. Las categorías particulares de cáncer incluyen malignidades hematológicas (que incluyen leucemia y linfoma) y malignidades no hematológicas (que incluyen cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de célula renal). La leucemia crónica puede ser mieloide o linfoide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielogenosa crónica (CML), leucemia linfocítica/linfoide crónica (CLL), leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielogenosa aguda (AML), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica de células T aguda, plasmacitoma, leucemia de célula grande inmunoblástica, leucemia de célula de manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de célula T linfoblástica, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de zona marginal. Las variedades de malignidades no hematológicas incluyen cáncer de próstata, pulmón, mama, recto, colon, nodos linfáticos, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello de útero, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo.

Las enfermedades víricas incluyen infecciones producidas por diversas familias de virus, que incluyen *Retroviridae*, *Flaviviridae*, *Picornaviridae*. Los diversos géneros de de la familia *Retroviridae* incluyen *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* y *Spumavirus*. Los miembros del género *Lentivirus* incluyen el virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) y el virus de inmunodeficiencia humana 2 (VIH-2). Los diversos géneros de la familia *Flaviviridae* incluyen *Flavivirus*, *Pestivirus*, *Hepacivirus* y *Virus de Hepatitis G*. Los miembros del género *Flavivirus* incluyen el virus de la fiebre del Dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus de encefalitis del Nilo Occidental y el virus de encefalitis Japonesa. Los miembros del género *Pestivirus* incluyen el virus de la diarrea vírica bovina (BVDV), el virus de la fiebre porcina clásica y el virus 2 en enfermedad de frontera (BDV-2). Los miembros del género *Hepacivirus* incluyen el virus de la hepatitis C (HCV). Los miembros del género *Virus Hepatitis G* incluyen el virus de la hepatitis G. Los diversos géneros de la familia *Picornaviridae* incluyen *Aphthovirus*, *Avihepatovirus*, *Cardiovirus*, *Enterovirus*, *Erbovirus*, *Hepatovirus*, *Kobuvirus*, *Parechovirus*, *Sapelovirus*, *Senecavirus*, *Teschovirus* y *Tremovirus*. Los miembros del género *Enterovirus* incluyen poliovirus, virus coxsackie A, virus coxsackie B y rinovirus.

El rechazo de trasplante de órganos incluye el rechazo de órganos o células trasplantados o injertados (tanto aloinjertos como xenoinjertos), que incluye la enfermedad de reacción injerto-contra-hospedante. El término "órgano"

tal como se usa en la presente memoria significa todos los órganos o partes de órganos en mamíferos, particularmente humanos, incluyendo riñón, pulmón, médula ósea, pelo, córnea, ojo (vidrioso), corazón, válvula de corazón, hígado, páncreas, vaso sanguíneo, piel, músculo, hueso, intestino y estómago. El término "rechazo" tal como se usa en la presente memoria significa todas las reacciones del cuerpo receptor o del órgano trasplantado que finalmente conducen a la muerte celular o tisular en el órgano trasplantado, o que afectan negativamente a la capacidad funcional y a la viabilidad del órgano trasplantado o al receptor. En particular, esto significa reacciones de rechazo agudas y crónicas.

El rechazo de trasplante celular incluye el rechazo de trasplantes celulares y los xenotrasplantes. El principal problema en el xenotrasplante es que incluso antes de que se activen los linfocitos T (responsables del rechazo de aloinjertos), se activa el sistema inmune innato (especialmente los linfocitos B independientes de T y los macrófagos). Esto provoca dos tipos de rechazo agudo grave y temprano, referidos como rechazo hiperagudo y rechazo vascular, respectivamente. Los fármacos inmunosupresores convencionales, que incluyen la ciclosporina A, son ineficaces en los xenotrasplantes. Los compuestos según la presente invención no se ven afectados por esta desventaja. La capacidad de los compuestos de esta invención para suprimir la producción de xeno-anticuerpos independientes de T, así como la activación de macrófagos, puede demostrarse a través de su capacidad para prevenir el rechazo de xenoinjerto en ratones atímicos T-deficientes que habían recibido injertos de corazón de hámster xenogénico.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención tal como se ha descrito anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden adoptar una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas o cápsulas preparadas mediante métodos convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglomerantes (p.ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metil celulosa); rellenos (p.ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato cálcico); lubricantes (p.ej., estearato magnésico, talco o sílice); desintegrantes (p.ej., almidón de patata o glicolato sódico); o agentes humectantes (p.ej., lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma, por ejemplo, de disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse mediante métodos convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales tamponantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea apropiado.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse de forma adecuada para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de un modo convencional.

Los compuestos de fórmula (IA) pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, p.ej., mediante inyección o infusión de bolo. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, p.ej., en ampollas de vidrio o en recipientes multi-dosis, p.ej., viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden adoptar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleaginosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, p.ej., agua estéril no pirogénica, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (IA) también se pueden formular como una preparación de reservorio. Dichas formulaciones de acción duradera pueden administrarse mediante implante o inyección intramuscular.

Para administración nasal o administración mediante inhalación, los compuestos según la invención pueden administrarse convenientemente en forma de presentación de pulverizador de aerosol en envases presurizados o en un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, p.ej., diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

Si se desea, las composiciones pueden presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosis unitaria que contengan el ingrediente activo. El paquete o dispositivo dispensador pueden venir acompañados de instrucciones para la administración.

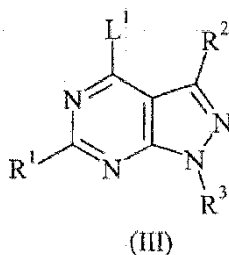
5 Para administración tópica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse de forma conveniente en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, vaselina líquida, propilen glicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

10 Para administración oftálmica, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse de forma conveniente como suspensiones micronizadas en salino estéril isotónico, de pH ajustado, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercurio, cloruro de bencalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente, para administración oftálmica se puede formular en una pomada tal como vaselina.

15 Para administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención pueden formularse de forma conveniente como supositorios. Éstos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal, de tal modo que se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilén glicoles.

20 La cantidad de un compuesto de uso en la invención requerida para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y de la afección del paciente a tratar. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden oscilar entre aproximadamente 10 ng/kg y 1000 mg/kg, típicamente entre 100 ng/kg y 100 mg/kg, p.ej., aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para administración oral o bucal, desde aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral, y desde aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, p.ej., desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, para administración nasal o para administración por inhalación o insuflación.

25 Los compuestos de fórmula (IA) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):



Q-H (IV)

en donde

30 R¹ es -NH₂;

R² y R³ corresponden a R¹² y R¹³ respectivamente;

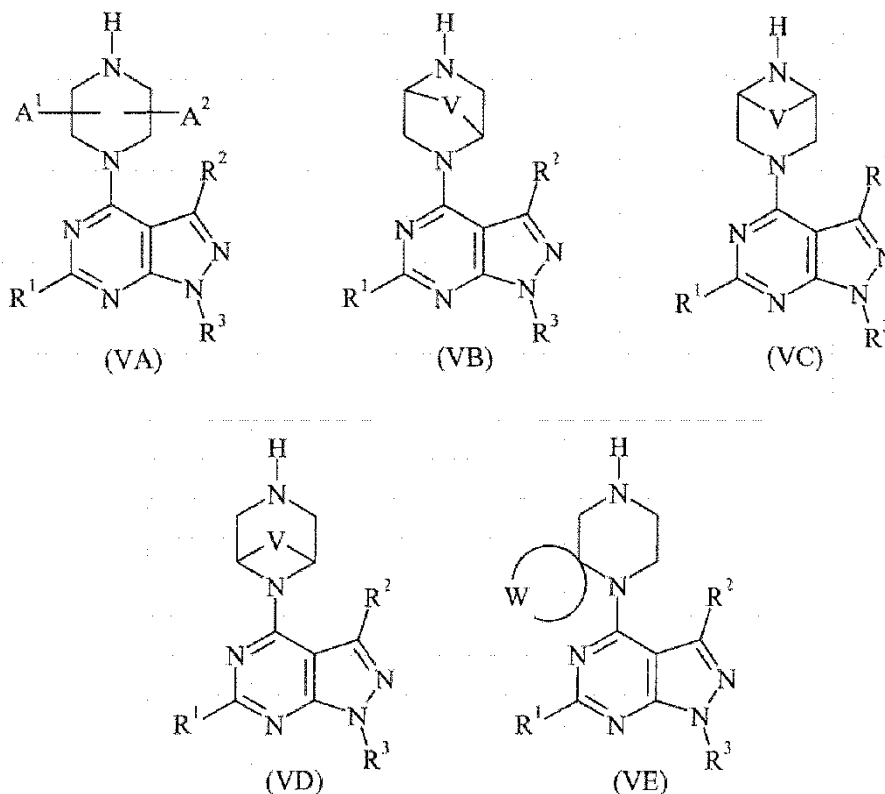
Q, R¹² y R¹³ son como se ha definido anteriormente; y

L¹ representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L¹ típicamente es un átomo de halógeno, p.ej., cloro.

35 La reacción se llevará a cabo generalmente en presencia de una base, típicamente una amina orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se efectúa de forma conveniente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, p.ej., un disolvente éter cíclico tal como 1,4-dioxano, o un disolvente dipolar aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida, o un alcohol C₁₋₆ tal como *n*-butanol.

40 En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) anteriores en donde Y representa -C(O)- se pueden preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula L²-C(O)-Z con un compuesto de fórmula (VA), (VB), (VC), (VD) o (VE):



en donde V, W, Z, A¹, A², R¹, R² y R³ son como se ha definido anteriormente, y L² representa un grupo saliente adecuado.

- 5 El grupo saliente L² típicamente es un átomo de halógeno, p.ej., cloro.

La reacción se efectúa de forma conveniente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p.ej., un disolvente éter tal como 1,4-dioxano, o un disolvente clorado tal como diclorometano, típicamente en presencia de una base. Una base adecuada para uso en la reacción puede ser una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina, o una base inorgánica tal como carbonato potásico.

- 10 Alternativamente, el grupo saliente L² puede ser 2-metil-3-(trifluorometilsulfonyl)-1*H*-imidazol-3-ilo-1-ilo, en cuyo caso la reacción se efectúa de forma conveniente a temperatura ambiente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo.

- 15 En una variante de procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) anteriores en donde Y representa -C(O)- se pueden preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VA), (VB), (VC), (VD) o (VE) como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula Z-CO₂H. De forma similar, los compuestos de fórmula (IA) anteriores en donde Y representa -C(O)C(O)- se pueden preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VA), (VB), (VC), (VD) o (VE) como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula Z-C(O)CO₂H.

- 20 La reacción se efectúa de forma conveniente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p.ej., un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, típicamente en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base. Un reactivo de acoplamiento adecuado para uso en la reacción puede ser hexafluorofosfato de *O*-(7-azabencotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU). Una base adecuada para uso en la reacción puede ser una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

- 25 En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) anteriores en los que Y representa -C(O)NH- pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VA), (VB), (VC), (VD) o (VE) tal como se ha definido anteriormente con un derivado de isocianato de fórmula Z-N=C=O, en donde Z es tal como se ha definido antes.

- 30 La reacción se efectúa de forma conveniente a una temperatura adecuada, p.ej., a temperatura ambiente o a una temperatura en la región de 0°C, en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados. Dicho disolvente o disolventes pueden seleccionarse típicamente como apropiados entre un disolvente tipo éter tal como el 1,4-dioxano o el tetrahidrofurano, un disolvente clorado tal como diclorometano, un disolvente que contiene nitrilo tal como acetonitrilo, y un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida. La reacción se puede llevar a cabo

opcionalmente en presencia de una base, p.ej., una base orgánica tal como diisopropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina.

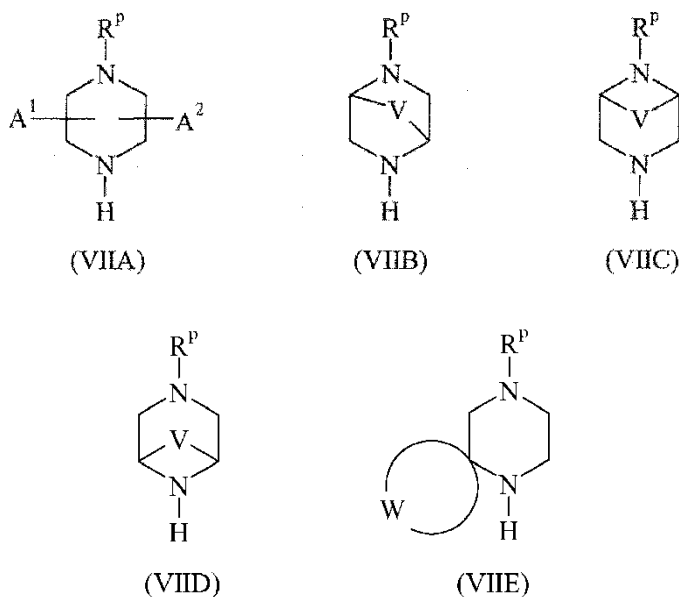
- 5 Alternativamente, los compuestos de fórmula (IA) anteriores en los que Y representa -C(O)NH- pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VA), (VB), (VC), (VD) o (VE) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula Z-NH₂, en donde Z es tal como se ha definido anteriormente, en presencia de trifosgeno o 1,1'-carbonildiimidazol.

La reacción se efectúa de forma conveniente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p.ej. un disolvente clorado tal como diclorometano, o un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, típicamente en presencia de una base, p.ej., una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

- 10 Alternativamente, los compuestos de fórmula (IA) anteriores en los que Y representa -C(O)NH- pueden prepararse mediante un proceso de dos etapas que comprende: (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula Z-NH₂, en donde Z es tal como se ha definido anteriormente, con fenil cloroformiato; y (ii) hacer reaccionar el material obtenido de este modo con un compuesto de fórmula (VA), (VB), (VC), (VD) o (VE) como los definidos anteriormente.

- 15 La etapa (i) del proceso anterior se efectúa de forma conveniente a una temperatura adecuada, p.ej., temperatura ambiente o una temperatura en la región de 0°C, en un disolvente adecuado, p.ej., un disolvente tipo éter cíclico tal como tetrahidrofurano, o un disolvente clorado tal como diclorometano, o un disolvente que contiene nitrilo tal como acetonitrilo, típicamente en presencia de una base, p.ej., una base orgánica tal como piridina o trietilamina. La etapa (ii) se efectúa de forma conveniente a temperatura ambiente o a temperatura elevada en un disolvente adecuado, p.ej., un disolvente tipo sulfóxido tal como dimetil sulfóxido o un disolvente que contiene nitrilo tal como acetonitrilo, típicamente en presencia de una base, p.ej., una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

- 20 Los intermedios de fórmula (VA), (VB), (VC), (VD) o (VE) anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE):



- 25 en donde V, W, A¹ y A² son tal como se ha definido anteriormente, y R^p representa hidrógeno o un grupo *N*-protector; seguido, cuando es necesario, de la eliminación del grupo *N*-protector R^p.

El grupo *N*-protector R^p típicamente es *tert*-butoxicarbonilo (BOC). Alternativamente, el grupo *N*-protector R^p puede ser típicamente bencilo.

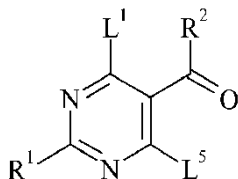
- 30 La reacción entre el compuesto (III) y el compuesto (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE) se lleva a cabo de forma conveniente en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre los compuestos (III) y (IV).

- 35 Alternativamente, la reacción entre el compuesto (III) y el compuesto (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE) puede llevarse a cabo a una temperatura adecuada (ambiente o elevada) en un disolvente tal como acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, idealmente en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de bencotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP) o hexafluorofosfato de (bencotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (PyBOP), y una base, p.ej., una base orgánica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

5 Cuando el grupo *N*-protector R^P es BOC, la eliminación posterior del grupo BOC puede llevarse a cabo típicamente mediante tratamiento con un ácido, p.ej., un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético. Alternativamente, el grupo BOC puede eliminarse mediante el tratamiento con trimetilsilil trifluorometanosulfonato y 2,6-lutidina, típicamente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p.ej., un disolvente clorado tal como diclorometano.

10 Cuando el grupo *N*-protector R^P es bencilo, la posterior eliminación del grupo bencilo puede llevarse a cabo típicamente mediante el tratamiento con un catalizador de hidrogenación tal como paladio sobre carbón vegetal, de forma adecuada a una temperatura elevada en presencia de formiato de amonio.

15 Los intermedios de fórmula (III) anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula R³-N(H)NH₂ con un compuesto de fórmula (VIII):

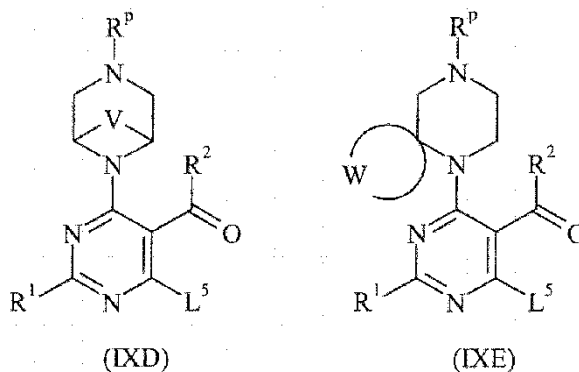
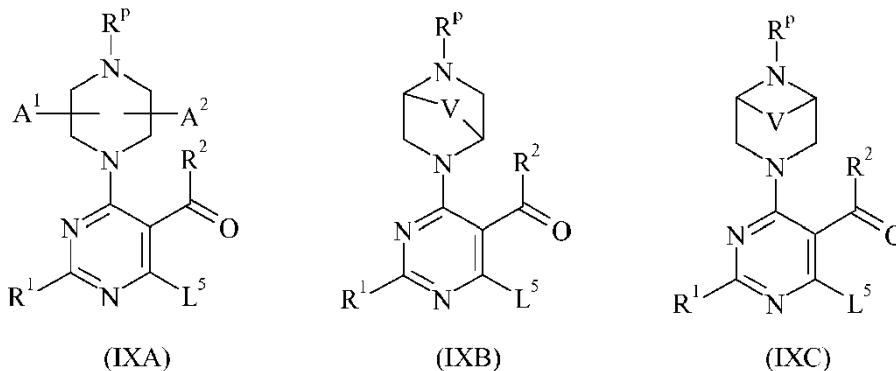


en donde R¹, R², R³ y L¹ son como se ha definido anteriormente, y L⁵ representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L⁵ típicamente es un átomo de halógeno, p.ej., cloro.

15 La reacción generalmente se llevará a cabo en presencia de una base, típicamente una amina orgánica tal como trietilamina. La reacción se efectúa de forma conveniente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, p.ej., un disolvente tipo éter cíclico tal como tetrahidrofurano.

De forma similar, los intermedios de fórmula (VA), (VB), (VC), (VD) o (VE) anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula R³-N(H)NH₂ con un compuesto de fórmula (IXA), (IXB), (IXC), (IXD) o (IXE):



20 en donde V, W, A¹, A², R¹, R², R³, R^P y L⁵ son como se ha definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre R³-N(H)NH₂ y el compuesto (VIII); seguido, si es necesario, de la eliminación del grupo *N*-protector R^P, como se ha descrito anteriormente.

Los intermedios de fórmula (IXA), (IXB), (IXC), (IXD) o (IXE) anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (VIII) como se ha definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (III) y un compuesto de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE).

- 5 Cuando no se encuentran disponibles comercialmente, los materiales de partida de fórmula (IV), (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID), (VIIE) y (VIII) se pueden preparar mediante métodos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes, o mediante métodos estándar bien conocidos en la técnica.

10 Cabe destacar que cualquier compuesto de fórmula (IA) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procesos anteriores puede, cuando sea apropiado, ser elaborado posteriormente para producir un compuesto adicional de fórmula (IA) mediante técnicas conocidas en el campo de estudio. A modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (IA) que comprende un resto N-BOC puede ser convertido en el correspondiente compuesto que comprende un resto N-H mediante tratamiento con un ácido, p.ej., un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

15 Un compuesto de fórmula (IA) en donde R¹³ representa hidrógeno se puede convertir en el correspondiente compuesto en el que R¹³ representa alquilo C₁₋₆, p.ej., metilo, mediante tratamiento con un haluro de alquilo C₁₋₆, p.ej., yodometano, habitualmente en presencia de una base, de forma adecuada una base inorgánica fuerte, p.ej., hidruro sódico.

20 Cuando se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procesos descritos anteriormente para la preparación de compuestos según la invención, el producto deseado puede separarse de los mismos en una etapa apropiada mediante métodos convencionales tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina en combinación con un sistema disolvente apropiado.

25 Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, dichos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (IA), éste puede producirse a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros usando cualquier procedimiento adecuado convencional para resolver enantiómeros. De esta manera, por ejemplo, los derivados diastereoméricos, p.ej., sales, pueden ser producidos por reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (IA), p.ej., un racemato y un compuesto quiral apropiado, p.ej., una base quiral. Los diastereómeros pueden separarse a continuación mediante cualquier medio conveniente, por ejemplo mediante cristalización, y el enantiómero deseado puede recuperarse, p.ej., mediante tratamiento con un ácido en el caso en el que diastereómero sea una sal. En otro proceso de resolución se puede separar un racemato de fórmula (IA) usando HPLC quiral. Además, si se desea, se puede obtener un enantiómero particular usando un intermedio quiral apropiado en uno de los procesos descritos anteriormente. Alternativamente, se puede obtener un enantiómero particular llevando a cabo una biotransformación enzimática específica de enantiómero, p.ej., una hidrólisis de éster usando una esterasa, y a continuación purificando el ácido hidrolizado enantioméricamente puro a partir de la antípoda de éster sin reaccionar. También se puede usar cromatografía, 30 recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con productos intermedios o finales cuando se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

40 Durante cualquiera de las anteriores secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa conveniente posterior utilizando métodos conocidos en la técnica.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de compuestos según la invención.

- 45 Los compuestos según esta invención inhiben de forma potente la actividad de la PI4KIIIβ humana.

Ensayo de inhibición enzimática de PI4KIIIβ

Procedimiento A

50 Se evaluaron los compuestos utilizando reactivos de Invitrogen y Promega. Los compuestos fueron cribados en DMSO al 1% (final) como diluciones en serie 1 a 3 desde una concentración inicial de 20 μM. Se preparó el reactivo 2,5X PI4Kβ, la mezcla 2,5X Sustrato de Quinasa de Lípido PI/ ATP y los compuestos 5X en Tris 20 mM pH 7,5, EGTA 0,5 mM, DTT 2 mM, MgCl₂ 5 mM, 0,4% de Triton. La reacción de quinasa final de 25 μL consistió en: PI4Kβ 4 nM, Sustrato de Quinasa de Lípido PI 100 μM (ambos de Invitrogen), y el compuesto. La concentración final de ATP en el ensayo fue de 10 μM. Los reactivos de detección consistieron en Reactivo ADP-Glo™ y Reactivo de Detección ADP-Glo™ (Promega).

55 Resumidamente, se añadió el compuesto a PI4Kβ seguido de la adición de mezcla ATP/Sustrato de Quinasa de Lípido PI. La mezcla de reacción se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadió el reactivo ADP-

Glo™ y la placa se incubó durante 40 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición de reactivo de detección ADP-Glo™. La placa se incubó durante otros 120 minutos y se leyó en un lector de placas de luminiscencia. Los datos se ajustaron con *XLfit* de IDBS usando el modelo número 205.

Procedimiento B

5 Los compuestos fueron evaluados usando un ensayo PI4Kbeta Adapta. Los compuestos fueron cribados en DMSO al 1% (final) como diluciones en serie 3 a 1 desde una concentración inicial de 10 µM. Se preparó la mezcla 2X PI4KB (PI4K beta)/Sustrato de Quinasa de Lípido PI en HEPES 50 mM pH 7,5, 0,1% de CHAPS, EGTA 1 mM, MgCl₂ 4 mM. La reacción de quinasa final de 10 µL consistió en 7,5-60 ng de PI4KB, y Sustrato de Quinasa de Lípido PI 100 µM en HEPES 32,5 mM pH 7,5, 0,05% de CHAPS, EGTA 0,5 mM, MgCl₂ 2 mM. La concentración final de ATP en el ensayo fue de 10 µM. La mezcla de detección consistió en EDTA (30 mM), anticuerpo Eu-anti-ADP (6 nM) y trazador ADP. La mezcla de detección contenía la concentración EC60 de trazador para ATP 5-150 µM.

15 Resumidamente, se añadió ATP al compuesto, seguido de la adición de una mezcla PI4Kβ/Sustrato de Quinasa de Lípido PI. La placa se agitó durante 30 segundos para mezclar, y a continuación se centrifugó brevemente. La mezcla de reacción se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadió la mezcla de detección, y entonces se agitó la placa y se centrifugó. La placa se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente y se leyó en un lector de placas de fluorescencia. Los datos se ajustaron con *XLfit* de IDBS usando el modelo número 205.

Cuando se evaluaron en el ensayo anterior (Procedimiento A o Procedimiento B), se observó que los compuestos de los Ejemplos acompañantes poseían todos valores de IC₅₀ para la inhibición de la actividad de PI4KIIIβ humana de 50 µM o mejor.

20 Determinados compuestos según esta invención son potentes inhibidores cuando se miden en el ensayo MLR descrito a continuación.

Ensayo de cultivo mixto linfocitario (MLR)

25 Se aislaron células mononucleares sanguíneas periféricas humanas (PBMCs) a partir de capas leucoplaquetarias, obtenidas de donantes sanguíneos sanos mediante centrifugación de gradiente de densidad Ficoll (Lymphoprep, Axis-Shield PoC AS, Oslo, Noruega). Las células de la interfase Ficoll-plasma fueron lavadas tres veces y usadas como células "Respondedoras". Se trataron células RPMI 1788 (ATCC, N° CCL-156) con mitomicina C (Kyowa, Nycomed, Bruselas, Bélgica) y se usaron como células "Estimuladoras". Las células respondedoras (0,12 x 10⁶), las células estimuladoras (0,045 x 10⁶) y los compuestos (en diferentes concentraciones) fueron co-cultivados durante 6 días en medio RPMI 1640 (BioWhittaker, Lonza, Bélgica) suplementado con suero de ternero fetal al 10%, 100 U/mL de Geneticina (Gibco, LifeTechnologies, R.U.). Las células fueron cultivadas por triplicado en placas de cultivo de tejido de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano (TTP, Suiza). Después de 5 días, las células fueron pulsadas con 1 µCi de metil-³H timidina (MP Biomedicals, EE.UU.), se recolectaron 18 h después en papel de filtro de vidrio y se contabilizaron. Los valores de proliferación se expresaron como cuentas por minuto (cpm), y se convirtieron en % de inhibición con respecto a un ensayo MLR de blanco (idéntico pero sin añadir compuesto). Se determinó la IC₅₀ a partir de un gráfico con al menos cuatro puntos, derivado cada uno de la media de 2 experimentos. El valor de IC₅₀ representa la menor concentración de compuesto de ensayo (expresada en µM) que da como resultado un 50% de inhibición del MLR.

Se observó que determinados compuestos de los Ejemplos acompañantes generan valores de IC₅₀ en el ensayo MLR de 10 µM o mejor.

Ejemplos

Abreviaturas

THF: tetrahidrofurano	MeOH: metanol
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	DMSO: dimetil sulfóxido
DCM: diclorometano	DIPEA: <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
TFA: ácido trifluoroacético	EtOAc: acetato de etilo
MCPBA: ácido 3-cloroperoxibenzoico	DMAP: 4-(dimetilamino)piridina
IPA: alcohol isopropílico	IMS: licor metilado industrial

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabencotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio			
Pd(dppf)Cl ₂ : [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)			
h:	hora		
MS:	Espectrometría de masas	M:	masa
RT:	tiempo de retención	r.t.:	temperatura ambiente
LCMS: Espectrometría de Masas de Cromatografía Líquida			
HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución			

Métodos analíticos

Método 1

Alto pH (aproximadamente pH 9,5)

5 Columna: Waters XBridge, C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm

Disolvente A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de disolución de amoníaco

Disolvente B: acetonitrilo + 5% de disolvente A + 0,1% de disolución de amoníaco

Programa de gradiente:

Tiempo	A%	B%
0,00	95,0	5,0
1,50	5,0	95,0
2,50	5,0	95,0
3,00	95,0	5,0

10 **Método 2**

Alto pH (aproximadamente pH 9,5)

Columna: Waters XBridge, C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm

Disolvente A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de disolución de amoníaco

Disolvente B: acetonitrilo + 5% de disolvente A + 0,1% de disolución de amoníaco

15 Programa de gradiente:

Tiempo	A%	B%
0,00	95,0	5,0
4,00	5,0	95,0
5,00	5,0	95,0

ES 2 676 515 T3

Tiempo	A%	B%
5,10	95,0	5,0

Método 3

Bajo pH (aproximadamente pH 3)

Columna: Waters XBridge, C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm

5 Disolvente A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de disolución de ácido fórmico

Disolvente B: acetonitrilo + 5% de disolvente A + 0,1% de disolución de ácido fórmico

Programa de gradiente:

Tiempo	A%	B%
0,00	95,0	5,0
1,50	5,0	95,0
2,50	5,0	95,0
3,00	95,0	5,0

Método 4

10 **Bajo pH (aproximadamente pH 3)**

Columna: Waters XBridge, C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm

Disolvente A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de disolución de ácido fórmico

Disolvente B: acetonitrilo + 5% de disolvente A + 0,1% de disolución de ácido fórmico

Programa de gradiente:

Tiempo	A%	B%
0,00	95,0	5,0
4,00	5,0	95,0
5,00	5,0	95,0
5,10	95,0	5,0

15

Método 5

Alto pH (aproximadamente pH 9,5)

Columna: Waters XBridge, C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm

Disolvente A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de disolución de amoníaco

20 Disolvente B: acetonitrilo + 5% de disolvente A + 0,1% de disolución de amoníaco

Programa de gradiente:

Tiempo	A%	B%
0,00	95,0	5,0
3,00	5,0	95,0
4,00	5,0	95,0
5,00	95,0	5,0

Método 6**Waters Acquity-SQD**

5 Disolvente A: formiato de amonio 10 mM + 0,1% de amoníaco

Disolvente B: 95% de acetonitrilo + 5% de agua + 0,1% de amoníaco

Programa de gradiente:

Tiempo	A%	B%
0.00	95.0	5.0
0.50	95.0	5.0
1.75	5.0	95.0
2.00	5.0	95.0
2.25	95.0	5.0

Intermedio 110 **6-Amino-4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina**

A una suspensión de 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído (1,92 g, 10 mmol) y trietilamina (1,59 mL, 11,5 mmol) en una mezcla de THF (40 mL) y H₂O (4 mL) se añadió hidrazina (64%, 486 μ L, 10 mmol) gota a gota a r.t. La mezcla de reacción se agitó continuamente durante 4 h, y a continuación se retiró el material volátil a vacío. El residuo se precipitó con H₂O. El precipitado se lavó con H₂O, y se secó a vacío para proporcionar el *compuesto del título* (1,8 g, cuantitativo) en forma de sólido amarillo. RMN de ¹³C δ (DMSO-d₆, 75 MHz) 161,5 (C-2), 157,5 (C-4), 153,2 (C-7a), 132,7 (C-5), 105,8 (C-4a). MS (*m/z*) 170 [M+H]⁺.

15

Intermedio 2**6-Amino-4-(piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina**

A una suspensión del *Intermedio 1* (169 mg, 1 mmol) y piperazina (86 mg, 1 mmol) en DMF (4 mL) se añadió DIPEA (345 μ L, 2 mmol) a r.t., y la mezcla de reacción se agitó continuamente durante una noche. El material volátil se evaporó a presión reducida, y el residuo se precipitó en DCM frío, para proporcionar el *compuesto del título* (240 mg, cuantitativo) como un sólido amarillo. RMN de ¹³C δ (DMSO-d₆, 75 MHz) 161,4 (C-2), 158,7 (C-4), 156,9 (C-7a), 133,4 (C-5), 94,3 (C-4a), 42,6 (NCH₂), 42,8 (NCH₂). MS (*m/z*) 220 [M+H]⁺.

20

Intermedio 3**6-Amino-4-[2-(S)-metil-4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina**

A una suspensión de *Intermedio 1* (804 mg, 4,74 mmol) y 2-(S)-metil-4-(terc-butoxicarbonil)piperazina (949 mg, 4,74 mmol) en DMF (10 mL) se añadió DIPEA (1,2 mL, 7,11 mmol) a r.t., y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 36 h. El material volátil se evaporó a presión reducida, y el residuo se precipitó en agua, para proporcionar el *compuesto del título* (1,2 g, 76%) en forma de sólido amarillo. δ_{H} (DMSO- d_6 , 300 MHz) 1,16 (d, J6 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 3,01-3,22 (m, 3H), 3,79-3,94 (m, 2H), 4,39-4,77 (m, 2H), 6,03 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 12,58 (s, 1H). MS (m/z) 334 [M+H]⁺.

Intermedio 4 (MÉTODO A)**6-Amino-4-[2-(S)-metilpiperazin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina**

Una disolución del *Intermedio 3* (193 mg, 0,58 mmol) en una mezcla de DCM (3 mL) y ácido trifluoroacético (3 mL) se agitó a r.t. durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y se co-evaporó con una disolución de NH₃-MeOH hasta sequedad. El *compuesto del título* se obtuvo como un producto sin purificar que se utilizó en las reacciones subsiguientes sin purificación adicional. MS (m/z) 234 [M+H]⁺.

Intermedio 5**2-Amino-6-cloro-4-[2-(S)-metil-4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]pirimidina-5-carbaldehído**

A una suspensión de 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído (1,92 g, 10 mmol) y DIPEA (3,4 mL, 20 mmol) en DMF (30 mL) se añadió 2-(S)-metil-4-(terc-butoxicarbonil)piperazina (2 g, 10 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 24 h. El material volátil se evaporó, y el residuo se precipitó en agua, para proporcionar el *compuesto del título* (3,37 g, 94%) como un sólido amarillo. RMN de ¹³C δ (DMSO- d_6 , 75 MHz) 183,5 (CHO), 166,6 (C-6), 162,9 (C-4), 161,2 (C-2), 154,3 (C=O), 103,7 (C-5), 78,9 (OC), 50,6 (NCH), 43,4 (NCH), 27,9 (Me), 14,8 (Me). MS (m/z) 356 [M+H]⁺.

Intermedio 6**6-Amino-4-[2-(S)-metil-4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidina**

A una disolución del *Intermedio 3* (662 mg, 1,98 mmol) en DMF seco (10 mL) se añadió NaH (96 mg, 2,38 mmol) a 0°C. La disolución resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, a continuación se añadió yodometano (149 μ L, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó continuamente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM:MeOH 50:1) para proporcionar el *compuesto del título* (492 mg, 47%) como un sólido blanco. RMN de ¹³C δ (DMSO- d_6 , 75 MHz) 161,1 (C-2), 157,6 (C-4), 156,9 (C-7a), 155,1 (C=O), 132,5 (C-5), 96,1 (C-4a), 80,2 (OC(CH₃)₃), 48,6 (NCH₂), 39,6 (NCH₂), 33,5 (NMe), 28,4 (Me), 15,3 (Me). MS (m/z) 348 [M+H]⁺.

Preparación alternativa

A una disolución del *Intermedio 5* (356 mg, 1 mmol) y trietilamina (166 μ L, 1,2 mmol) en THF (6 mL) a 0°C se añadió metilhidrazina (108 μ L, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta r.t. y se agitó continuamente durante 42 h. El material volátil se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM:MeOH 50:1), para proporcionar el *compuesto del título* (240 mg, 69%) como un sólido blanco.

Intermedio 7**6-Amino-4-[2-(S)-metilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidina**

Preparado mediante el *método A* usando el *Intermedio 6* (87 mg, 0,25 mmol), TFA (3 mL) y DCM (3 mL). El *compuesto del título* se obtuvo como un producto sin purificar que se utilizó en las reacciones subsiguientes sin purificación adicional. MS (m/z) 248 [M+H]⁺.

Preparación alternativa

El *intermedio 6* (6,5 g, 19 mmol) en HCl 4N en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, después se trituró con dietil éter, para dar lugar al dihidrocloruro del *compuesto del título* (5,2 g, 98%) en forma de sólido amarillo. LCMS (ES⁺) [M+H]⁺ 248, RT 1,40 minutos (método 2).

Intermedio 8**1-(2-Amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)etanol**

A 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído (0,93 g, 4,65 mmol) se añadió THF (34 mL) y la mezcla se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió lentamente cloruro de metilmagnesio (4,8 mL de una

disolución 3,0M en THF). Se añadió lentamente una alícuota adicional de cloruro de metilmagnesio (2,4 mL) y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos antes de detener la reacción añadiendo agua (20 mL). Se formó un sólido parcial. La mezcla se neutralizó y se diluyó con agua, después se extrajo con EtOAc (100 mL). El sólido se desechó, y la capa acuosa fue extraída adicionalmente (10% de MeOH/DCM, 3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico. La concentración a vacío dio lugar al *compuesto del título* (0,45 g, 46,8%) en forma de sólido amarillo claro, que se usó directamente sin purificación alguna. δ_{H} (DMSO- d_6 , 300 MHz) 8,49 (br s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 5,21-5,11 (m, 2H), 1,42 (d, J 6,9 Hz, 3H).

Intermedio 9

1-(2-Amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)etanona

Al *Intermedio 8* (0,45 g, 2,18 mmol) se añadió dióxido de manganeso (1,90 g, 21,9 mmol) y DCM (50 mL). La mezcla se calentó a 40°C durante 2,5 h antes de enfriar hasta r.t. durante una noche. A la mezcla se añadió más dióxido de manganeso (2,9 g, 34,2 mmol) y la mezcla se calentó a 40°C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta r.t. y se filtró a través de celite. El disolvente fue eliminado a vacío para dar lugar al *compuesto del título* (0,29 g, 65,3%) en forma de sólido amarillo claro. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,90 (br s, 2H), 3,34 (s, 3H).

Intermedio 10

terc-Butil (3S)-4-(5-acetil-2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato

Al *Intermedio 9* (0,29 g, 1,42 mmol) se añadió 2-(S)-metil-4-(terc-butoxi-carbonil)piperazina (0,33 g, 1,6 mmol) y los sólidos se disolvieron en 1,4-dioxano (10 mL). A esto se añadió DIPEA (0,3 mL, 2 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 5 h antes de enfriar hasta r.t. durante una noche. El disolvente se eliminó a vacío y el aceite amarillo se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice [Biotage SNAP 25g, Isolera, elución en gradiente (100% de isohexano hasta 50% de EtOAc/isohexano)] para producir el *compuesto del título* (0,47 g, 89,9%) en forma de espuma blanca. LCMS (ES+) 370,2 [M+H]⁺, RT 1,35 minutos (método 3).

Intermedio 11

terc-Butil (3S)-4-(6-amino-1,3-dimetilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato

Al *Intermedio 10* (0,46 g, 1,25 mmol) en THF (15 mL) se añadió metilhidrazina (0,08 mL, 2 mmol) y trietilamina (0,35 mL, 2,5 mmol). La mezcla se calentó a 68°C durante una noche, manteniendo agitación en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a vacío. El sólido blanquecino resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice [Biotage SNAP 25g, Isolera, elución de gradiente (20% de EtOAc/isohexano hasta 100% de EtOAc)], dando lugar al *compuesto del título* en forma de sólido blanco. LCMS (ES+) 362,2 [M+H]⁺, RT 1,21 minutos (método 3).

Intermedio 12

Hidroccloruro de 1,3-dimetil-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina

Al *Intermedio 11* (0,31 g, 0,86 mmol) se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (10 mL) y la mezcla se agitó a r.t. Se añadió DCM (10 mL) para favorecer la solubilidad. La mezcla se agitó a r.t. durante 6 h antes de la concentración a vacío, para dar lugar al *compuesto del título* (0,29 g, 90,51%) en forma de sólido blanquecino. LCMS (ES+) 262,2 [M+H]⁺, RT 1,04 minutos (método 1).

Intermedio 13

4-Cloro-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina

A una suspensión de 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído (5,35 g, 26,75 mmol) en THF (60 mL) se añadió trietilamina (11,5 mL, 82,5 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 5°C (baño de hielo). Se añadió metilhidrazina (1,4 mL, 27 mmol), y la mezcla se agitó a 5°C durante 1 h, antes de calentar a r.t. La mezcla amarilla brillante fue agitada a r.t. durante otros 30 minutos antes de filtrar a presión reducida. El sólido resultante se lavó con dietil éter seguido de agua, después se secó, para dar lugar al *compuesto del título* (4,06 g, 82,6%) en forma de sólido amarillo. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,97 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Intermedio 14

terc-Butil (3R)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(hidroximetil)-piperazina-1-carboxilato

Al *Intermedio 13* (3,99 g, 21,7 mmol) se añadió terc-butil (3R)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato (5,21 g, 24 mmol), y la mezcla se suspendió en 1,4-dioxano (100 mL). A esto se añadió DIPEA (4,6 mL, 26 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. Se añadió más DIPEA (9 mL) y la mezcla se calentó a 100°C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta r.t. y se concentró a vacío, para dar lugar a un sólido naranja que se trituró con agua/éter/diclorometano y se filtró. El sólido se desechó, y el filtrado se concentró a vacío. El aceite naranja

resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice [Biotage SNAP 200g, Isolera, elución de gradiente (80% de EtOAc/isohexanos hasta 100% de EtOAc; seguido de 100% de DCM hasta 20% de MeOH/DCM)], para dar lugar al *compuesto del título* (4,51 g, 57,1%) como un sólido amarillo. LCMS (ES+) 364,8 [M+H]⁺, RT 1,20 minutos (método 3).

5 Intermedio 15

Hidrocloruro de [(2R)-1-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il]metanol

El *Intermedio 14* (0,5 g, 1,38 mmol) se agitó durante 3 días con HCl 4N en 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se llevó a suspensión en dietil éter. Una concentración a vacío adicional dio lugar al *compuesto del título* (0,41 g, 99,0%) en forma de polvo amarillo claro. LCMS (ES+) 264,8 [M+H]⁺, RT 0,65 minutos (método 1).

Intermedio 16

terc-Butil (3S)-4-[2-amino-6-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirimidin-4-il]-3-metilpiperazina-1-carboxilato

Al *Intermedio 5* (1,51 g, 4,25 mmol) se añadió CsF (0,067 g, 0,44 mmol) y THF (40 mL). La mezcla se agitó a r.t. en atmósfera de nitrógeno durante 2 minutos antes de la adición gota a gota de (trifluorometil)trimetilsilano (3,8 mL, 25 mmol). La mezcla se agitó a r.t. durante 4 h, a continuación se detuvo la reacción mediante la adición de ácido clorhídrico 0,5M (30 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se particionó entre agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), a continuación se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó a vacío. El aceite naranja resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice [Biotage SNAP 50g, Isolera, elución de gradiente (10% de EtOAc/isohehexano hasta 40% de EtOAc/isohehexano)], para dar lugar al *compuesto del título* (0,75 g, 49,4%) en forma de espuma amarilla. LCMS (ES+) 426,2 [M+H]⁺, RT 1,32 minutos (método 1).

Intermedio 17

terc-Butil (3S)-4-[2-amino-6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroacetil)pirimidin-4-il]-3-metilpiperazina-1-carboxilato

Al *Intermedio 16* (0,47 g, 1,13 mmol) se le añadió dióxido de manganeso (1,03 g, 11,9 mmol) y DCM (25 mL) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a r.t. durante una noche. Se añadió más dióxido de manganeso (1,57 g, 18 mmol) y la mezcla se calentó a 40°C durante 3 h antes de enfriar hasta r.t. la mezcla se filtró a través de Celite, lavando con más DCM. El disolvente se eliminó a vacío, para producir el *compuesto del título* (0,39 g, 82,3%). LCMS (ES+) 424,2 [M+H]⁺, RT 2,95 minutos (método 1).

Intermedio 18

terc-Butil (3S)-4-[6-amino-1-metil-3-(trifluorometil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-3-metilpiperazina-1-carboxilato

Al *Intermedio 17* (0,39 g, 0,93 mmol) disuelto en THF (15 mL) se añadió metilhidrazina (0,06 mL, 1 mmol) y trietilamina (0,26 mL, 1,9 mmol). La mezcla se calentó a 68°C en atmósfera de nitrógeno durante 48 h. La mezcla se enfrió hasta r.t. y se concentró a vacío. El sólido amarillo resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice [Biotage SNAP 25g, Isolera, elución de gradiente (20% de EtOAc/ isohehexano hasta 100% de EtOAc)], para dar lugar al *compuesto del título* (0,15 g, 38,8%) en forma de sólido blanquecino. LCMS (ES+) 416,2 [M+H]⁺, RT 2,60 minutos (método 1).

Intermedio 19

Hidrocloruro de 1-metil-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-3-(trifluorometil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina

Al *Intermedio 18* (0,15 g, 0,36 mmol) disuelto en DCM (10 mL) se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 1 h. Se formó un precipitado blanco turbio y la mezcla se diluyó con metanol. El disolvente se eliminó a vacío para dar lugar al *compuesto del título* (0,15 g, 99,31%) en la forma de una goma blanquecina. LCMS (ES+) 316,2 [M+H]⁺, RT 1,77 minutos (método 1).

Intermedio 20

terc-Butil (3R)-4-(2-amino-6-cloro-5-formilpirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato

2-Amino-4,6-dicloropirimidina-5-carboxaldehído (17,1 mmol), *terc*-butil (3R)-3-metilpiperazina-1-carboxilato (3,43 g, 17,1 mmol) y DIPEA (2,66 g, 20,6 mmol) se calentaron en 1,4-dioxano (200 mL) a 60°C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió y se agitó a r.t. durante una noche. La mezcla de reacción se re-calentó durante otras 4 h a 80°C, y a continuación se agitó a r.t. durante una noche. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío y se particionó entre dietil éter y agua. Se separó mediante filtración un sólido fino naranja y se descartó. Los lavados de éter se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío, para dar lugar al *compuesto del título* (4 g, 65,6%) en forma de una espuma amarilla. LCMS (ES+) 356,2 [M+H]⁺, RT 2,26 minutos (método 1).

Intermedio 21**terc-Butil (3R)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato**

El *Intermedio 20* (4 g, 11,24 mmol) en THF (100 mL) se trató con trietilamina (2,28 g, 22,48 mmol) y metilhidrazina (12,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h, y después se enfrió y se dejó reposar una noche.
 5 La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se particionó entre DCM y agua. Las fases orgánicas se separaron y se concentraron a vacío, para dar lugar al *compuesto del título* (3,9 g, 100%) en forma de espuma amarilla. LCMS (ES+) 348,2 [M+H]⁺, RT 1,36 minutos (método 1).

Intermedio 22**Hydrocloruro de 1-metil-4-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina**

El *Intermedio 21* (4,5 g, 13 mmol) se disolvió en HCl 4N en 1,4-dioxano (20 mL) y se agitó durante 1 h. Se añadió MeOH (5 mL) para favorecer la solubilidad. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y a continuación se concentró a vacío. El residuo se trituró en dietil éter para dar lugar al *compuesto del título* (3,5 g, 95%) en forma de polvo amarillo claro. LCMS (ES+) 248,3 [M+H]⁺, RT 0,45 minutos (método 1).

Intermedio 23**15 Fenil N-[6-(33-difluoroazetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-il]carbamato**

A una disolución de 6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-amina (WO 2010/139747; 7,2 g, 36 mmol) en THF (100 mL) a 0°C (baño de hielo) se añadió piridina (3,6 g, 45 mmol) y a continuación cloroformiato (38 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, y a continuación se dejó reposar a r.t. durante una noche. Se añadió otra alícuota de fenil cloroformiato (1 mL) y piridina (1 mL), y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 4 h.
 20 La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se particionó entre EtOAc y una disolución de HCl al 2%. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío, para dar lugar a un sólido céreo blanquecino. La capa ácida acuosa se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se recuperó un sólido mediante filtración. Los lotes de material recuperado fueron combinados para dar lugar al *compuesto del título* (9,92 g, 86,0%). LCMS (ES+) 320,2 [M+H]⁺, RT 1,34 minutos.

25 Intermedio 24**Fenil N-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)carbamato**

A una disolución de 6-metoxi-2-metilpiridin-3-amina (2,02 g, 13,9 mmol) en DCM (50 mL) se añadió trietilamina (2,3 mL, 17 mmol) y fenil cloroformiato (1,9 mL, 15 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a r.t. durante una noche. La mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, y se concentró a vacío. Al aceite marrón resultante se añadió dietil éter. Después de añadir isohexano, un sólido precipitó de la disolución, para dar lugar al *compuesto del título* (2,79 g, 56,0%) en forma de sólido rosa pálido/blanquecino. LCMS (ES+) 259,8 [M+H]⁺, RT 1,77 minutos.

Intermedio 25**Fenil N-(4-metoxi-2-metilfenil)carbamato**

35 A una disolución de 4-metoxi-2-metilfenilamina (5 g, 36,45 mmol) en THF (100 mL) a 0°C (baño de hielo) se añadió piridina (45,56 mmol) y a continuación fenil cloroformiato (38,27 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a r.t. y se agitó durante una noche. A continuación la mezcla de reacción se particionó entre una disolución al 5% de HCl y EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron adicionalmente con una disolución de HCl al 5%, a continuación con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío, para dar lugar al *compuesto del título* (7,61 g, 81,1%) como un polvo púrpura pálido. δ_H (DMSO-d₆) 9,30 (s, 1H), 7,40 (t, J 7,7 Hz, 2H), 7,30-7,09 (m, 3H), 6,90-6,62 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Intermedio 26**2-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-4-metil-5-nitropiridina**

45 A una disolución de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (1 g, 5,7 mmol) en DMF (10 mL) se añadió Cs₂CO₃ (3,7 g, 11,4 mmol) seguido de 3,3-difluoroazetidina (1,4 g, 11,4 mmol), y la mezcla de reacción se calentó durante 3 h a 80°C. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, a continuación se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El material sin purificar resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (malla de 100-200, 2-3% de MeOH/DCM), para dar lugar al *compuesto del título* (1,1 g, 83,0%) en forma de un sólido marrón claro. δ_H (DMSO-d₆) 8,85 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,59 (t, 4H), 2,53 (s, 3H).

50

Intermedio 27**6-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-4-metilpiridín-3-amina**

5 A una disolución agitada del *Intermedio 26* (0,28 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió Pd/C (50 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h a r.t. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de Celite. La capa orgánica se concentró, para dar lugar al *compuesto del título* (0,26 g, 59,0%) en la forma de un sólido blanquecino. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,60 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,30 (br s, 2H), 4,20 (t, 4H), 2,05 (s, 3H).

Intermedio 28**terc-Butil N-(2-cloro-4-metilpirimidín-5-il)carbamato**

10 A una disolución de 2-cloro-4-metilpirimidín-5-amina (WO 2009/112524; 0,8 g, 5,59 mmol) y trietilamina (2,6 mL, 19,58 mmol) en DCM (10 mL) se añadió di-terc-butil dicarbonato (22,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a r.t. La mezcla de reacción se diluyó entonces con DCM. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, a continuación se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El material sin purificar resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (malla de 100-200, 40% de EtOAc/isohexanos), para dar lugar al *compuesto del título* (0,7 g, 51,0%) como un semi-sólido. LCMS (ES+) 244,05 [M+H]⁺, RT 2,15 minutos (método 5).

Intermedio 29**Hidrocloreto de N²,N²,4-trimetilpirimidina-2,5-diamina**

20 A una disolución del *Intermedio 28* (0,2 g, 0,8 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió dimetilamina en agua (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, a continuación se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a vacío. El material sin purificar resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (malla de 100-200, 2-5% de MeOH/DCM). El sólido blanco resultante se procesó en 1,4-dioxano (1 mL), se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (2 mL) y se agitó a r.t. durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, a continuación el material sin purificar resultante se trituró con dietil éter, para dar lugar al *compuesto del título* (0,1 g, 83,0%). LCMS (ES+) 153,00 [M+H]⁺, RT 0,95 minutos (método 5).

Intermedio 30**Hidrocloreto de 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-metilpirimidín-5-amina**

30 A una disolución del *Intermedio 28* (0,3 g, 1,23 mmol) en DMF (5 mL) se añadió Cs₂CO₃ (0,8 g, 2,4 mmol) y 3,3-difluoroazetidina (0,3 g, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, a continuación se lavó la capa orgánica con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El material sin purificar resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (malla de 100-200, 30% de EtOAc/isohexanos). El sólido blanquecino resultante se procesó en 1,4-dioxano (1 mL), se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (2 mL) y se agitó a r.t. durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, a continuación el material sin purificar resultante se trituró con dietil éter, para dar lugar al *compuesto del título* (0,12 g, 82,0%). LCMS (ES+) 201,05 [M+H]⁺, RT 0,96-1,21 minutos (método 5).

Intermedio 35**terc-Butil (3S)-4-(2-amino-6-cloro-5-formilpirimidín-4-il)-3-etilpiperazina-1-carboxilato**

40 A una disolución de terc-butil (3S)-3-etilpiperazina-1-carboxilato (0,5 g, 2,3 mmol) y 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído (0,45 g) en 1,4-dioxano (8,0 mL) se añadió DIPEA (1,2 mL, 7,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante una noche en un vial Wheaton sellado, a continuación se enfrió y se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se particionó entre agua y DCM. Las capas orgánicas fueron separadas en fases y se concentraron a vacío para dar lugar al *compuesto del título* (0,85 g, 99%) en forma de un cristal amarillo. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 370, RT 1,81 minutos (método 2).

Intermedio 36**terc-Butil (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidín-4-il)-3-etilpiperazina-1-carboxilato**

45 A una disolución del *Intermedio 35* (1,0 g) en THF (10 mL) se añadió trietilamina (0,55 g, 0,75 mL) y metilhidrazina (0,14 g, 0,16 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, a continuación se concentró a vacío y se particionó entre DCM y agua. Las capas orgánicas se separaron en fases y se concentraron a vacío para dar lugar al *compuesto del título* (0,9 g, 90%) en forma de una espuma de color crema pálido. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 362,4, RT 1,50 minutos (método 2).

Intermedio 37**Dihidrocloreuro de 4-[(2S)-2-etilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina**

5 El *Intermedio 36* (0,9 g, 2 mmol) se agitó en HCl (4N en 1,4-dioxane, 10 mL) durante 2 h, a continuación se concentró a vacío, para dar lugar al *compuesto del título* (0,8 g, cuantitativo) en forma de polvo blanco. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 262, RT 0,57 minutos (método 2).

Intermedios 38 a 66

10 A una disolución enfriada (baño de hielo) de la amina especificada (1 mmol) en THF (50 mL) se añadió piridina (1,1 equiv.), seguido de fenil cloroformiato (1 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Cuando la LCMS confirmó la conversión completa de la amina en el carbamato deseado, la mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de agua. A continuación se recuperó el carbamato deseado mediante filtración, o se extrajo en DCM, se separó en fases y se concentró a vacío, para usarse después sin ninguna purificación adicional. Se prepararon los carbamatos indicados.

Int.	Amina	Carbamato	Datos de LCMS		
			Método	RT	[M+H] ⁺
38	2-metil-4-(trifluoro-metoxi)anilina	fenil N-[2-metil-4-(trifluoro-metoxi)fenil]carbamato	2	2,26	312,2
39	2-Fluoro-4-(trifluoro-metoxi)anilina	fenil N-[2-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)fenil]carbamato	1	1,56	316
40	2-cloro-4-(trifluoro-metoxi)anilina	fenil N-[2-cloro-4-(trifluoro-metoxi)fenil]carbamato	1	1,59	332
41	3-metoxi-5-(trifluorometil)anilina	fenil N-[3-metoxi-5-(trifluoro-metil)fenil]carbamato	2	2,64	312,2
42	1-etilindazol-3-amina	fenil N-(1-etilindazol-3-il)-carbamato	1	1,39	282,0
43	6-(Difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-amina	fenil N-[6-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-il]carbamato	1	0,98	295,2
44	6-etoxi-5-fluoro-piridin-3-amina	fenil N-(6-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)carbamato	1	1,41	277
45	2-cloro-4-fluoro-5-metilnilina	fenil N-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamato	2	2,36	280
46	5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-amina	fenil N-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)carbamato	1	1,39	263
47	6-etoxi-2-metil-piridin-3-amina	fenil N-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)carbamato	1	1,45	273
48	1-metil-5-(trifluorometil)indazol-3-amina	fenil N-[1-metil-5-(trifluorometil)indazol-3-il]carbamato	1	1,50	336
49	3-Amino-6-fluoro-1-metilindazol	fenil N-(6-fluoro-1-metilindazol-3-il)carbamato	1	1,36	286
50	5-Fluoro-1-metil-indazol-3-amina	fenil N-(5-fluoro-1-metilindazol-3-il)carbamato	1	1,38	286
51	Imidazo[1,2-a]piridin-8-amina	fenil N-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)carbamato	1	-	254,1
52	5-metilisoxazol-3-amina	fenil N-(5-metilisoxazol-3-il)-carbamato	1	-	219,1
53	1,2-bencoxazol-3-amina	fenil N-(1,2-bencoxazol-3-il)-carbamato	1	1,35	255
54	1-metilindazol-3-amina	fenil N-(1-metilindazol-3-il)-carbamato	1	1,34	268
55	5-Amino-6-metilpiridina-2-	fenil N-(6-ciano-2-metilpiridin-3-il)carbamato	1	-	253,2

Int.	Amina	Carbamato	Datos de LCMS		
			Método	RT	[M+H] ⁺
	carbonitrilo				
56	2-metil-4-(metilsulfonyl)anilina	fenil <i>N</i> -[2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]carbamato	1	1,28	306
57	6-(Difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-amina	fenil <i>N</i> -[6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il]carbamato	1	1,42	295
58	6-metoxi-5-metil-piridin-3-amina	fenil <i>N</i> -(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)carbamato	1	1,38	259
59	6-metoxi-4-metil-piridin-3-amina	fenil <i>N</i> -(6-metoxi-4-metil-piridin-3-il)carbamato	1	1,30	259
60	5-metoxi-2-metil-anilina	fenil <i>N</i> -(5-metoxi-2-metil-fenil)carbamato	1	-	258,1
61	3-cloro-4-metil-anilina	fenil <i>N</i> -(3-cloro-4-metil-fenil)-carbamato	1	-	262
62	2,5-Dicloroanilina	fenil <i>N</i> -(2,5-diclorofenil)-carbamato	1	-	283
63	4-Amino-3-metil-benconitrilo	fenil <i>N</i> -(4-ciano-2-metil-fenil)-carbamato	1	1,57	253
64	2,6-Dimetoxipiridin-3-amina	fenil <i>N</i> -(2,6-dimetoxipiridin-3-il)carbamato	1	1,44	275
65	4-metoxi-3-metil-anilina	fenil <i>N</i> -(4-metoxi-3-metil-fenil)carbamato	1	1,47	258
66	4-(Difluorometoxi)-2-metil-anilina	fenil <i>N</i> -[4-(difluorometoxi)-2-metil-fenil] carbamato	1	1,45	294

Intermedio 67

tert-Butil *N*-(5-bromo-3-metilpirazin-2-il)carbamato

5 A una disolución de 2-amino-5-bromo-3-metilpirazina (46,5 g, 247,3 mmol) en acetonitrilo (450 mL) y THF (750 mL) se añadió DMAP (3 g, 24,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos antes de la adición de di-*tert*-butil dicarbonato (242 g, 1112,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío, se diluyó entonces con EtOAc (750 mL) y se lavó con agua (500 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El alquitrán negro se purificó mediante
10 cromatografía flash, usando un gradiente de EtOAc 10-15% en heptano. El sólido resultante se trituró con IPA. El sólido blanco resultante (el derivado de bis-*tert*-butoxicarbonilo) se disolvió en metanol (3000 mL), y después se añadió K₂CO₃ (61,25 g, 443 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después a 60°C durante 1 h, y a continuación se dejó enfriar y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (1000 mL), entonces se lavó con agua (2 x 1000 mL) y salmuera (500 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico, a continuación se concentraron a vacío para dar lugar al *compuesto del título* (38 g, 80% puro, por LCMS). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 288,1 y 289,1, RT 1,42 minutos (método 1).
15

Intermedio 68

tert-Butil *N*-[5-(dimetilamino)-3-metilpirazin-2-il]carbamato

Al *Intermedio 67* se le añadió dimetilamina en etanol (5,6M, 400 mL). La disolución se calentó a 55°C durante una noche en un autoclave. La mezcla de reacción sin purificar se concentró a vacío y se purificó mediante
20 cromatografía flash, usando un gradiente de EtOAc al 20-100% en heptano, para dar lugar al *compuesto del título* (14 g) en forma sólida. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 196 (fragmento menos *tert*-butilo), RT 1,56 minutos (método 1).

Intermedio 69**N⁵,N⁶,3-Trimetilpirazina-2,5-diamina**

El *Intermedio 68* (7 g, 27,7 mmol) se procesó en HCl (3,34M en 1,4-dioxane, 70 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El sólido amarillo resultante se agitó en trietilamina (28 g) durante 4 h, a continuación se concentró a vacío. La pasta negra resultante se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 50% en heptano hasta MeOH al 10% en EtOAc, para dar lugar al *compuesto del título* (2,1 g, 50%). δ_{H} (CDCl₃) 7,40 (s, 1H), 3,80 (br s, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).

Intermedio 70**fenil N-[5-(dimetilamino)-3-metilpirazin-2-il]carbamato**

A una disolución enfriada (baño de hielo) del *Intermedio 69* (2,1 g, 13,79 mmol) en acetonitrilo seco (20 mL) se añadió piridina (1,3 g, 16,54 mmol), seguido de fenil cloroformiato (2,16 g, 13,79 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío sobre sílice, a continuación se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente EtOAc al 20-60% en heptano, para dar lugar al *compuesto del título* (3,1 g, 82%) en forma sólida. δ_{H} (CDCl₃) 7,65 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,80 (br s, 1H), 3,05 (s, 6H), 2,42 (s, 3H).

Intermedio 71**2-etil-6-metoxi-3-nitropiridina**

A una disolución desgasificada de 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (3 g, 15,95 mmol), ácido etilborónico (3 g, 47,80 mmol) y K₂CO₃ (6 g, 47,80 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (1 g, 1,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 12 h, después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío y el material sin purificar se purificó usando cromatografía de columna (sílice, malla de 100-200; 10% de EtOAc en hexano) para dar lugar al *compuesto del título* (1,4 g, 48%). δ_{H} (CDCl₃) 8,20 (d, J 8,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J 7,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,19 (q, 2H), 1,28 (t, 3H). LCMS: [M+1] 183,20 (95,43% de pureza por LCMS).

Intermedio 72**2-etil-6-metoxipiridin-3-amina**

A una disolución del *Intermedio 71* (1,4 g, 7,6 mmol) en MeOH (25 mL) se añadió Pd/C (150 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en atmósfera de hidrógeno (globo), y a continuación se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío. El material sin purificar se purificó usando cromatografía de columna (sílice, malla 100-200, 20% de EtOAc en hexano) para dar lugar al *compuesto del título* (0,9 g, 77%). δ_{H} (DMSO-d₆) 6,99 (d, J 8,2 Hz, 1H), 6,38 (d, J 8,2 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,25 (q, 2H), 1,18 (t, 3H). LCMS: [M+1] 153,1 (99,86% de pureza por LCMS).

Intermedio 73**Dihidrocloreto de 2-[1-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il]etanol**

El *Intermedio 13* (2,00 g, 10,9 mmol) y *tert*-butil 3-(2-hidroxi-etil)piperazina-1-carboxilato (10,9 mmol, 2,51 g) en *n*-butanol (51 mL) y DIPEA (13,1 mmol, 1,71 g, 2,42 mL) se calentaron a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se particionó entre DCM y agua y se filtró, a continuación se separaron las fases orgánicas y se concentraron a vacío. El aceite residual se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (Biotage SNAP 50g, Isolera, elución de gradiente: 100% de DCM hasta 35% de MeOH/DCM). El aceite transparente resultante se procesó en DCM (40 mL) y HCl (4N en 1,4-dioxano, 8 mL). La disolución se agitó durante una noche, a continuación se concentró hasta sequedad y se lavó con dietil éter. El sólido pegajoso resultante se secó a vacío para dar lugar al *compuesto del título* (1,5 g, 39%) en forma de espuma blanquecina. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 278, RT 2,13 minutos (método 2).

Intermedio 74**2-Amino-4-[(2S,6S)-4-bencil-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-6-cloropirimidina-5-carbaldehído**

A una disolución de (3S,5S)-1-bencil-3,5-dimetilpiperazina (3 g, 15 mmol) y 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído (2,84 g, 14,8 mmol) en *n*-butanol (30 mL) se añadió DIPEA (31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 h, después se enfrió y se particionó entre agua y EtOAc. La capa acuosa fue extraída adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, después se concentraron a vacío. El aceite naranja se purificó mediante cromatografía de columna flash (4:1 heptano:EtOAc) para dar lugar al *compuesto del título* (4,68 g, 89%) en forma de aceite amarillo. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 360, RT 1,69 minutos (método 1).

Intermedio 75**4-[(2S,6S)-4-Bencil-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina**

5 A una disolución del *Intermedio 74* (4,6 g, 13 mmol) en THF (43 mL) se añadió trietilamina (3,96 g, 5,4 mL, 39 mmol) y metilhidrazina (0,6 g, 0,68 mL, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, a continuación se particionó entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío. El aceite naranja resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash (EtOAc) para dar lugar al *compuesto del título* (3,37 g, 74%) en forma de espuma color crema. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 352,3, RT 1,53 minutos (método 1).

Intermedio 76**4-[(2S,6S)-2,6-Dimetilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina**

10 El *Intermedio 75* (3,3 g, 9,59 mmol) se disolvió en IMS (190 mL). Se añadió Pd/C (5%, 2,3 g) y formiato de amonio (10 equiv.) y la mezcla se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar, a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite, lavando con MeOH. El filtrado y los lavados combinados se concentraron a vacío para dar lugar al *compuesto del título* (2,43 g, 93%) en forma de un sólido amarillo. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 262, RT 0,99 minutos (método 1).

Intermedio 77**4-[4-Bencil-2-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina**

20 El *Intermedio 13* (2,13 g, 11,62 mmol) y 1-bencil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazina (3 g, 11,62 mmol) en n-butanol (30 mL) y DIPEA (4,5 g, 34,8 mmol) fueron calentados a 100°C durante 72 h. La mezcla de reacción se enfrió, después se concentró a vacío. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato sódico, después agua y después salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío. El aceite residual se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice, usando un gradiente de 40-100% de EtOAc en heptano, para dar lugar al *compuesto del título* (3,2 g, 68%) en forma de sólido amarillo. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 406,3, RT 1,61 minutos (método 1).

Intermedio 78**Dihidrocloruro de 1-metil-4-[2-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina**

30 El *Intermedio 77* (3,2 g, 7,89 mmol) se disolvió en IMS (70 mL). Se añadió Pd/C (5%, 0,83 g) y formiato de amonio (4,97 g) y la mezcla se calentó a 85°C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar, a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite, lavando con MeOH. El filtrado y los lavados combinados se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, usando un gradiente desde 100% de EtOAc hasta 10% de MeOH con NH₃ en EtOAc. El sólido resultante se procesó en HCl (4N en 1,4-dioxano, 10 mL) y se agitó durante 4 h. El precipitado se recolectó mediante filtración, a continuación se lavó con éter y se secó, para dar lugar al *compuesto del título* (1,86 g, 66%) en forma de sólido blanco. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 316,2, RT 1,06 minutos (método 1).

Intermedio 79**terc-Butil 4-(2-amino-6-cloro-5-formilpirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato**

40 A una disolución de éster *terc*-butílico de ácido 3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxílico (0,79 g) y 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído (0,58 g) en 1,4-dioxano (5,0 mL) se añadió DIPEA (1,6 mL, 9,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante una noche en un vial Wheaton sellado, a continuación se dejó enfriar y se concentró a vacío. El residuo se particionó entre DCM y agua. Las fases orgánicas se separaron y se concentraron a vacío, para dar lugar al *compuesto del título* (1 g, 81%) en forma de semi-sólido. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 410, RT 1,82 minutos (método 2).

Intermedio 80**Dihidrocloruro de 1-metil-4-[2-(trifluorometil)piperazin-1-il]pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina**

45 El *Intermedio 79* (1 g, 2,44 mmol) en THF (20 mL) fue tratado con trietilamina (0,68 mL, 4,88 mmol) y metilhidrazina (0,12 g, 0,14 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se concentró a vacío y se particionó entre DCM y agua. Las capas orgánicas se separaron en fases, a continuación se concentraron a vacío. El material se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (Biotage SNAP 25g, Isolera, elución de gradiente: 100% de EtOAc hasta 20% de MeOH/EtOAc). La espuma de color amarillo claro resultante se disolvió en HCl 4N en 1,4-dioxano (5 mL) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar lugar al *compuesto del título* (0,35 g, 87%) en forma de sólido amarillo claro. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 302,2, RT 0,7 minutos (método 2).

Intermedio 81**Dihidrocloruro de 4-[(2S)-2-isopropilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina**

Se trató 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído (2,4 g, 13 mmol) y *terc*-butil (3S)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato (2,9 g, 13 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) con DIPEA (3,3 g, 5 mL, 25 mmol) y se calentó a 90°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío, después se particionó entre DCM y agua. Las capas orgánicas se separaron en fases y se concentraron. La espuma dorada resultante se procesó en THF (100 mL) con trietilamina (2,7 g, 4 mL, 27 mmol) y metilhidrazina (0,64 g, 0,73 mL, 14 mmol), después se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se particionó entre DCM y agua, a continuación se separó en fases. Las capas orgánicas se concentraron adicionalmente a vacío. La espuma residual se procesó en DCM (100 mL), después se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (20 mL) y se agitó la mezcla durante una noche. La disolución resultante se concentró a vacío y se trituró con dietil éter para dar lugar al *compuesto del título* (3,8 g, 95%) en forma de espuma pegajosa que tenía una pureza de >95% por LCMS. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 276,2, RT 0,72 minutos (método 2).

Intermedio 82**Dihidrocloruro de 4-[(2S)-2-isobutilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina**

Se trató 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carbaldehído (2,3 g, 12 mmol) y *terc*-butil (3S)-3-isobutilpiperazina-1-carboxilato (12 mmol, 2,9 g) en 1,4-dioxano (50 mL) con DIPEA (3,3 g, 5 mL, 25 mmol) y se calentó a 90°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío, después se particionó entre DCM y agua. Las capas orgánicas se separaron en fases y se concentraron. La espuma dorada resultante se procesó en THF (100 mL) con trietilamina (2,5 g, 4 mL, 25 mmol) y metilhidrazina (0,61 g, 0,70 mL, 13 mmol), después se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se particionó entre DCM y agua, a continuación se separó en fases. Las capas orgánicas se concentraron adicionalmente a vacío. La espuma residual se procesó en DCM (100 mL), después se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (20 mL) y se agitó la mezcla durante una noche. La disolución resultante se concentró a vacío y se trituró con dietil éter para dar lugar al *compuesto del título* (3,6 g, 92%) en forma de espuma pegajosa que tenía una pureza de >90% por LCMS. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 290,2, RT 0,92 minutos (método 2).

Ejemplo 1 (MÉTODO B)**6-Amino-4-{4-[(4-metoxi-2-metilfenil)carbamil]piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina**

A una suspensión del *Intermedio 2* (66 mg, 0,3 mmol) en DMF (2 mL) a r.t. se añadió 4-metoxi-2-metilfenil isocianato (40 µL, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM:MeOH 20:1; después DCM:MeOH:NH₃-MeOH (7N) 10:1:1%) para proporcionar el *compuesto del título* (52 mg, 45%) en forma de sólido blanco. RMN de ¹³C δ (DMSO-d₆, 75 MHz) 161,4 (C-2), 158,6 (C-4), 157,1 (C-7a), 156,6 (C=O), 155,9 (fenil), 135,3 (fenil), 133,7 (C-5), 130,6 (fenil), 127,9 (fenil), 115,1 (fenil), 110,9 (fenil), 94,5 (C-4a), 55,1 (OMe), 44,2 (NCH₂), 43,2 (NCH₂), 18,1 (Me). MS (*m/z*) 383 [M+H]⁺.

Ejemplo 2**6-Amino-4-{4-[(4-metoxifenil)carbamil]piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina**

Preparada mediante el *método B* usando el *Intermedio 2* (66 mg, 0,3 mmol) y 4-metoxifenil isocianato (40 µL, 0,3 mmol). El *compuesto del título* (51 mg, 46%) se obtuvo en forma de sólido blanco. RMN de ¹³C δ (DMSO-d₆, 75 MHz) 161,4 (C-2), 158,6 (C-4), 157,1 (C-7a), 155,3 (C=O), 154,5 (fenil), 133,7 (C-5), 133,3 (fenil), 121,7 (fenil), 113,5 (fenil), 94,5 (C-4a), 55,1 (OMe), 44,2 (NCH₂), 43,1 (NCH₂). MS (*m/z*) 369 [M+H]⁺.

Ejemplo 3**6-Amino-4-{4-[(4-metoxi-2-metilfenil)carbamil]-2-(S)-metilpiperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina**

Preparada mediante el *método B* usando el *Intermedio 4* (0,29 mmol) y 4-metoxi-2-metilfenil isocianato (39 µL, 0,29 mmol). El *compuesto del título* (47 mg, 41%) se obtuvo en forma de sólido blanco. MS (*m/z*) 397 [M+H]⁺.

Ejemplo 4**6-Amino-4-{4-[(4-metoxifenil)carbamil]-2-(S)-metilpiperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina**

Preparada mediante el *método B* usando el *Intermedio 4* (0,29 mmol) y 4-metoxifenil isocianato (37 µL, 0,29 mmol). El *compuesto del título* (23 mg, 21%) se obtuvo en la forma de un sólido blanco. δ_H (DMSO-d₆, 300 MHz) 1,23 (s, 3H), 3,11-3,16 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,96-4,06 (m, 2H), 4,39-4,77 (m, 2H), 6,04 (br, 2H), 6,82 (d, *J* 7,5 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* 7,5 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 12,61 (s, 1H). MS (*m/z*) 383 [M+H]⁺.

Ejemplo 5**6-Amino-4-[4-[(4-metoxi-2-metilfenil)carbamil]-2-(S)-metilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidina**

Preparada mediante el *método B* usando el *Intermedio 7* (0,25 mmol) y 4-metoxi-2-metilfenil isocianato (34 μ L, 0,25 mmol). El *compuesto del título* (100 mg, 97%) se obtuvo como un sólido blanco. RMN de ^{13}C δ (DMSO- d_6 , 150 MHz) 161,5 (C-2), 157,0 (C-4), 156,9 (C-7a), 156,7 (C=O), 156,2 (fenil), 135,6 (fenil), 132,8 (C-5), 130,7 (fenil), 128,1 (fenil), 115,2 (fenil), 111,1 (fenil), 94,7 (C-4a), 55,2 (OMe), 47,2 (NCH₂), 43,2 (NCH₂), 33,1 (NMe), 18,1 (Me), 15,3 (Me). MS (*m/z*) 411 [M+H]⁺.

Ejemplo 6**6-Amino-4-[4-[(4-metoxifenil)carbamil]-2-(S)-metilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidina**

Preparada mediante el *método B* usando el *Intermedio 7* (0,31 mmol) y 4-metoxifenil isocianato (40 μ L, 0,31 mmol). El *compuesto del título* (131 mg, cuantitativo) se obtuvo en la forma de un sólido blanco. RMN de ^{13}C δ (DMSO- d_6 , 75 MHz) 161,0 (C-2), 157,3 (C-4), 156,4 (C-7a), 156,2 (C=O), 156,1 (fenil), 132,6 (fenil), 131,9 (C-5), 123,1 (fenil), 114,1 (fenil), 95,8 (C-4a), 55,5 (OMe), 49,3 (NCH), 47,0 (NCH), 43,3 (NCH), 39,5 (NCH), 33,6 (NMe), 16,2 (Me). MS (*m/z*) 397 [M+H]⁺.

Ejemplo 7**6-Amino-4-[4-(indan-5-ilcarbamil)-2-(S)-metilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidina**

Preparada mediante el *método B* usando el *Intermedio 7* (0,31 mmol) y 5-indanil isocianato (45 μ L, 0,31 mmol). El *compuesto del título* (130 mg, cuantitativo) se obtuvo en la forma de un sólido blanco. RMN de ^{13}C δ (DMSO- d_6 , 75 MHz) 161,1 (C-2), 157,4 (C-4), 156,5 (C-7a), 155,9 (C=O), 145,0 (fenil), 139,5 (fenil), 136,9 (fenil), 132,6 (C-5), 124,3 (fenil), 119,0 (fenil), 117,4 (fenil), 95,9 (C-4a), 49,3 (NCH), 47,1 (NCH), 43,4 (NCH), 39,6 (NCH), 33,6 (NMe), 33,0 (CH₂), 32,2 (CH₂), 25,6 (CH₂), 16,2 (Me). MS (*m/z*) 407 [M+H]⁺.

Ejemplo 8**6-Amino-4-[4-[(4-(dimetilamino)fenil)carbamil]-2-(S)-metilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo [3,4-d]pirimidina**

Preparada mediante el *método B* usando el *Intermedio 7* (0,2 mmol) y 4-(dimetilamino)-fenil isocianato (33 μ L, 0,2 mmol). El *compuesto del título* (82 mg, 100%) se obtuvo en forma de sólido blanco. RMN de ^{13}C δ (CDCl₃ + MeOD, 75 MHz) 160,9, 157,4, 156,3, 132,8, 123,3, 113,3, 95,9, 49,4, 47,1, 43,4, 41,3, 39,7, 33,7, 16,3. MS (*m/z*) 410 [M+H]⁺.

Ejemplo 9 (MÉTODO C)**(3S)-4-(6-Amino-1,3-dimetilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida**

Al *Intermedio 12* (0,1 g, 0,27 mmol) y al *Intermedio 23* (0,1 g, 0,32 mmol) se les añadió acetonitrilo (5 mL) y DIPEA (0,21 mL, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a 50°C en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 h, a continuación se concentró a vacío para dar lugar a un aceite marrón. El material sin purificar se purificó mediante HPLC preparativa para dar lugar al *compuesto del título* (0,073 g, 54,0%) en forma de un sólido blanco secado por congelación. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,99 (s, 1H), 7,28 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,26 (t, J 12,7 Hz, 4H), 4,04 (d, J 12,4 Hz, 1H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,36-3,22 (m, 2H), 3,14 (dd, J 13,2, 3,5 Hz, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,17 (d, J 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES-) 485 [M-H]⁻, RT 1,57 minutos (método 2).

Ejemplo 10**(3S)-4-(6-Amino-1,3-dimetilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida**

Preparada mediante el *Método C* usando el *Intermedio 12* (0,26 mmol) y el *Intermedio 25* (0,37 mmol) para dar lugar al *compuesto del título* (0,072 g, 63,9%) en forma de un sólido blanco secado por congelación. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,90 (s, 1H), 6,96 (d, J 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J 3,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, J 8,6, 3,0 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,54-4,41 (m, 1H), 4,04 (d, J 12,9 Hz, 1H), 3,94-3,80 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,36-3,19 (m, 1H), 3,13 (dd, J 13,0, 3,2 Hz, 1H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,17 (d, J 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) 425,8 [M+H]⁺, RT 1,36 minutos (método 4).

Ejemplo 11**(3S)-4-(6-Amino-1,3-dimetilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida**

5 Preparada mediante el *método C* usando el *Intermedio 12* (0,24 mmol) y el *Intermedio 24* (0,34 mmol) para dar lugar al *compuesto del título* (0,064 g, 63,6%) en la forma de un sólido blanco secado por congelación. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,05 (s, 1H), 7,36 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,05 (br d, *J* 13,0 Hz, 1H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,15 (dd, *J* 13,2, 3,4 Hz, 1H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,17 (d, *J* 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES-) 424,0 [M-H]⁻, RT 1,35 minutos (método 2).

Ejemplo 12**(3R)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxamida**

10 Preparada mediante el *Método C* usando el *Intermedio 15* (0,54 mmol) y el *Intermedio 23* (0,54 mmol) para dar lugar al *compuesto del título* (0,021 g, 8%) en forma de sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,02 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,37 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,01 (br s, 1H), 4,70-4,35 (br s, 2H), 4,32 (t, *J* 12,7 Hz, 4H), 4,17 (d, *J* 13,2 Hz, 1H), 4,01-3,80 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69-3,51 (m, 2H), 3,39-3,02 (m, 3H), 2,21 (s, 3H). LCMS (ES-) 487 [M-H]⁻, RT 1,29 minutos (método 2).

Ejemplo 13**(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida**

20 Preparada mediante el *Método C* usando el *Intermedio 7* (0,29 mmol) y el *Intermedio 23* (0,34 mmol) para dar lugar al *compuesto del título* (0,084 g, 61,5%) en forma de un sólido blanco secado por congelación. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,29 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,86-4,56 (s, 1H), 4,26 (t, *J* 12,7 Hz, 4H), 4,50-4,20 (br s, 1H), 4,02 (d, *J* 2,1 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* 13,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,42-3,15 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,17 (d, *J* 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES-) 471 [M-H]⁻, RT 1,42 minutos (método 2).

Ejemplo 14**(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida**

30 Preparada mediante el *Método C* usando el *Intermedio 7* (0,28 mmol) y el *Intermedio 24* (0,36 mmol) para dar lugar al *compuesto del título* (0,072 g, 60,7%) en forma de un sólido blanco secado por congelación. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,94-4,52 (s, 1H), 4,52-4,17 (s, 1H), 4,03 (d, *J* 12,5 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* 13,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,46-3,15 (m, 2H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,17 (d, *J* 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES-) 410 [M-H]⁻, RT 1,23 minutos (método 2).

Ejemplo 15 (MÉTODO D)**(3R)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida**

35 El *Intermedio 22* (3,5 g, 12 mmol) y DIPEA (25 mmol) se agitaron en DCM (150 mL) a 0°C (baño de hielo) durante 30 minutos con 4-metoxi-2-metilfenil isocianato (12 mmol). Después de 30 minutos, se añadió agua y la mezcla se acidificó con una disolución acuosa de HCl al 10%. La capa acuosa fue extraída adicionalmente con DCM, a continuación se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa neutralizada fue extraída con DCM, después la fase orgánica se separó y se concentró a vacío. El sólido impuro recuperado se trituró con éter, para dar lugar al *compuesto del título* (1,68 g, 33%) en forma de polvo fino. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,03 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* 2,9 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* 8,6, 2,9 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,80-4,20 (m, 2H), 4,09 (d, *J* 12,6 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* 13,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,41-3,01 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,23 (d, *J* 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) 411 [M+H]⁺, RT 1,45 minutos (método 2).

Ejemplo 16 (MÉTODO E)**(3S)-4-[6-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-N-[6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida**

50 Al *Intermedio 19* (0,05 g, 0,12 mmol) y al *Intermedio 23* (0,05 g, 0,160 mmol) se añadió acetonitrilo (5 mL) y DIPEA (0,1 mL, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a r.t. en atmósfera de nitrógeno durante una noche. El disolvente se eliminó a vacío para dar lugar a un aceite marrón que se purificó mediante HPLC preparativa, para dar lugar al *compuesto del título* (0,033 g, 49,4%) en la forma de un sólido blanco secado por congelación. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,06 (s, 1H), 7,35 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,39 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,33 (t, *J* 12,5 Hz, 4H), 4,14-4,04 (m, 1H),

3,99-3,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,20 (d, *J* 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) 541,8 [M+H]⁺, RT 1,61 minutos (método 4).

Ejemplo 17

5 (3S)-4-[6-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-N-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida

Preparada mediante el *Método E* usando el *Intermedio 19* (0,12 mmol) y el *Intermedio 24* (0,17 mmol) para dar lugar al *compuesto del título* (0,023 g, 39,4%) en forma de sólido blanquecino secado por congelación. δ_H (DMSO-*d*₆) 8,12 (s, 1H), 7,42 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,60 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 4,52-4,40 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,24 (dd, *J* 13,0, 3,2 Hz, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,21 (d, *J* 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) 480,8 [M+H]⁺, RT 1,76 minutos (método 4).

Ejemplo 18

15 (3S)-4-[6-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-N-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida

Preparada mediante el *Método E* usando el *Intermedio 19* (0,12 mmol) y el *Intermedio 25* (0,17 mmol) para dar lugar al *compuesto del título* (0,021 g, 37,5%) en forma de un sólido blanquecino secado por congelación. δ_H (DMSO-*d*₆) 7,97 (s, 1H), 7,02 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,79-6,67 (m, 4H), 4,51-4,39 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,47-3,34 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,20 (d, *J* 6,7 Hz, 3H). LCMS (ES+) 479,8 [M+H]⁺, RT 2,06 minutos (método 4).

Ejemplos 19 a 30 (MÉODO F)

20 A una disolución de la amina apropiada (0,29 mmol) en DMF (2 mL) se añadió DIPEA (0,30 mmol) y 1,1'-carbonyldiimidazol (0,41 mmol). La mezcla se agitó a r.t. durante 30 minutos. Se añadió una disolución del *Intermedio 7* (0,28 mmol) y DIPEA (0,30 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó a r.t. durante hasta 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó mediante LCMS. Tras finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, después con agua, y se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró a vacío y el material impuro resultante se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice de malla 100-200, 10% de MeOH/DCM), o mediante HPLC preparativa de fase inversa, para dar lugar al *compuesto del título*.

Ej.	Nombre	Datos de LCMS		
		Método	RT	[M+H] ⁺
19	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-N-(2,1,3-bencotiadiazol-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,56	407,8
20	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-N-(1 <i>H</i> -indazol-7-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,33	407,8
21	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-N-(2,1,3-bencotiadiazol-5-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,53	425,8
22	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-N-(1 <i>H</i> -indol-7-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,55	406,8
23	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-N-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,29	406,8
24	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-3-metil-N-(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-4-il)piperazina-1-carboxamida	2	1,25	421,8
25	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-3-metil-N-(1-metilindazol-7-il)piperazina-1-carboxamida	2	1,26	421,8
26	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-3-metil-N-(4-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-	2	1,49	421,8

Ej.	Nombre	Datos de LCMS		
		Método	RT	[M+H] ⁺
	il)piperazina-1-carboxamida			
27	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-N-(6-hidroxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	0,85	398,8
28	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-3-metil-N-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-piperazina-1-carboxamida	2	1,86	480,8
29	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-N-(1,2-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	0,95	412,8
30	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-3-metil-N-[2-metil-6-(metilamino)piridin-3-il]-piperazina-1-carboxamida	2	1,14	411,8

Ejemplos 31 a 37 (MÉTODO G)

5 A una disolución de la amina indicada (0,57 mmol) en THF (10 mL) a 0°C se añadió piridina (0,75 mmol), seguido de fenil cloroformiato (0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera. La capa orgánica se concentró a vacío. A una disolución del material resultante (0,53 mmol) y del *Intermedio 7* (0,35 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió DIPEA (1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, a continuación se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a vacío. El material impuro resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (malla de 100-200, 5% de MeOH/DCM), para dar lugar al *compuesto del título* en la forma de un sólido blanquecino.

10

Ej.	Amina	Nombre	Datos de LCMS		
			Método	RT	[M+H] ⁺
31	<i>Intermedio 30</i>	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo-[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-metil-pirimidin-5-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	5	1,57	473,3
32	4-(Difluorometoxi)-2-metilaniolina	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo-[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-N-[4-(difluorometoxi)-2-metilfenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	5	1,89	447,3
33	<i>Intermedio 29</i>	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo-[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-N-[2-(dimetil-amino)-4-metilpirimidin-5-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	5	1,54	426,3
34	6-(Azetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-amina (WO 2010/139747)	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo-[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-N-[6-(azetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	5	1,37	436,5
35	<i>Intermedio 27</i>	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo-[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-N-[6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	5	1,57	473,3
36	N ² ,N ² ,6-Trimetilpiridina-2,5-diamina (WO 2010/139747)	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo-[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-N-[6-(dimetil-amino)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	5	1,45	425,3

Ej.	Amina	Nombre	Datos de LCMS		
			Método	RT	[M+H] ⁺
37	N ² ,N ² ,4-Trimetil-piridina-2,5-diamina (WO 2009/093747)	(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo-[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[6-(dimetil-amino)-4-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	5	1,43	425,3

Ejemplos 38 a 40

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el *Método G*, usando el *Intermedio 12*.

Ej.	Amina	Nombre	Datos de LCMS		
			Método	RT	[M+H] ⁺
38	6-(Azetidin-1-il)-2-metilpiridin-3-amina (WO 2010/139747)	(3S)-4-(6-Amino-1,3-dimetil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[6-(azetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	5	1,47	451,3
39	N ² ,N ² ,4-Trimetil-piridina-2,5-diamina (WO 2009/093747)	(3S)-4-(6-Amino-1,3-dimetil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[6-(dimetilamino)-4-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	5	1,53	439,4
40	N ² ,N ² ,6-Trimetil-piridina-2,5-diamina (WO 2010/139747)	(3S)-4-(6-Amino-1,3-dimetil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[6-(dimetilamino)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	5	1,55	439,4

5 Ejemplo 41 (MÉTODO H)

(3S)-4-(6-Amino-1,3-dimetilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(4-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida

A una disolución agitada del *Intermedio 12* (50 mg, 0,18 mmol) en DMF (2 mL), mantenida a 0°C, se añadió DIPEA (1,14 mmol), seguido de 4-metoxifenil isocianato (0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El material impuro resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (malla de 100-200, 10% de MeOH/DCM), para dar lugar al *compuesto del título* (0,07 g, 94%) en forma de sólido blanco. LCMS (ES+) 411,3 [M+H]⁺, RT 1,60 minutos (método 5).

Ejemplos 42 a 44 (MÉTODO I)

Al *Intermedio 7* (0,05 g, 0,14 mmol) se añadió HATU (0,11 g, 0,28 mmol) y el ácido carboxílico apropiado (0,18 mmol). La mezcla se disolvió en DMF (5 mL) y se añadió DIPEA (0,11 mL, 0,64 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a r.t. durante 72 h. El residuo se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa, para dar lugar al *compuesto del título* en forma de sólido blanquecino.

Ej.	Ácido	Nombre	Datos de LCMS		
			Método	RT	[M+H] ⁺
42	Ácido 2,3-dihidro-1-bencofuran-2-carboxílico	[(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo-[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il](2,3-dihidrobencofuran-2-il)metanona	2	2,03	394,8
43	Ácido 2-oxo-2-fenilacético	1-[(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo-[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-feniletano-1,2-diona	2	1,57	380,8

Ej.	Ácido	Nombre	Datos de LCMS		
			Método	RT	[M+H] ⁺
44	Ácido 5-metoxibenco-furan-2-carboxílico	[(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo-[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il](5-metoxibencofuran-2-il)metanona	2	1,78	422,8

Ejemplo 50 (MÉTODO J)

(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-N-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida

- 5 El *Intermedio 7* (2,38 g, 7,43 mmol) y el *Intermedio 38* (2,31 g, 7,42 mmol) fueron procesados en acetonitrilo (150 mL) y se añadió DIPEA (2,91 g, 4,0 mL, 22,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, a continuación se concentró a vacío y se particionó entre DCM y agua. Las capas orgánicas se separaron en fases y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (Biotage SNAP 100g, Isolera, elución de gradiente: 100% de EtOAc hasta 20% de MeOH/EtOAc) para dar lugar al *compuesto del*
- 10 *título* (2,35 g, 68,2%) en forma de sólido blanco. δ_H (DMSO- d_6) 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,19 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (d, J 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES⁺) [M+H]⁺ 465,8, RT 1,96 minutos (método 2).

Ejemplos 51 a 75

- 15 Los siguientes compuestos se prepararon mediante el *Método J* utilizando el *Intermedio 7* y el intermedio de carbamato indicado.

Ej.	Int.	Nombre	Datos de LCMS		
			Método	RT	[M+H] ⁺
51	39	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)-fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	4	1,67	469
52	40	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)-fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	4	1,79	485,6
53	41	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)-fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	4	1,73	465,8
54	42	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(1-etil-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,51	435,8
55	43	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[6-(difluorometoxi)-2-metil-piridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,60	448
56	44	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,57	430,8
57	45	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,75	433,9
58	46	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,42	416,8
59	47	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,39	426,8

ES 2 676 515 T3

Ej.	Int.	Nombre	Datos de LCMS		
			Método	RT	[M+H] ⁺
60	48	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-N-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-il]piperazina-1-carboxamida	2	1,80	449,7
61	49	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,49	439,8
62	50	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(5-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,47	439,8
63	51	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,13	407,44
64	52	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-N-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-piperazina-1-carboxamida	2	1,10	372,4
65	53	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(1,2-bencoxazol-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,20	408,43
66	54	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-N-(1-metil-1H-indazol-3-il)piperazina-1-carboxamida	2	1,16	421,47
67	55	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-ciano-2-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,13	407,44
68	56	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-N-[2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]piperazina-1-carboxamida	2	1,11	459,84
69	57	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,24	448,44
70	58	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,18	412,46
71	59	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,11	412,46
72	60	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(5-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,21	411,47
73	61	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(3-cloro-4-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,35	415,89
74	62	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(2,5-diclorofenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,36	436,31
75	63	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(4-ciano-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,19	406,46

Ejemplo 76**(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etil-N-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)piperazina-1-carboxamida**

5 El *Intermedio 37* (0,4 g, 1 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y DIPEA (0,5 g, 0,7 mL, 4 mmol) fueron tratados con el *Intermedio 24* (0,3 g, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró a vacío. El residuo se particionó entre agua y DCM. Las capas orgánicas se separaron en fases, y el sólido residual se trituró con dietil éter, para dar lugar al *compuesto del título* (0,408 g, 80%) en forma de polvo blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,15 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,42 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,15 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,66 (t, *J* 7,3 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺426, RT 1,38 minutos (método 2).

Ejemplo 77**(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-etilpiperazina-1-carboxamida**

15 El *Intermedio 37* (0,043 g, 0,16 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 mL) y se añadió el *Intermedio 47* (45 mg, 0,16 mmol), seguido de DIPEA (0,042 g, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 h, y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC a pH básico para dar lugar al *compuesto del título* (0,035 g, 48,6%) en la forma de sólido blanco secado por congelación. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,14 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,28 (q, *J* 7,0 Hz, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,15 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,31 (m, 3H), 0,90 (m, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 440,5, RT 1,52 minutos (método 2).

Ejemplo 78**(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-etilpiperazina-1-carboxamida**

25 El *Intermedio 37* (0,20 g, 0,60 mmol) y el *Intermedio 64* (0,16 g, 0,58 mmol) en acetonitrilo (20 mL) fueron tratados con DIPEA (0,2 g, 0,3 mL, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana, a continuación se concentró a vacío y se particionó entre DCM y agua. Las capas orgánicas se separaron en fases y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (Biotage SNAP 50g, Isolera, elución de gradiente: 100% de EtOAc hasta 30% de MeOH/EtOAc) para dar lugar al *compuesto del título* (0,099 g, 37%) en forma de sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,91 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,86 (d, *J* 11,9 Hz, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,10 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 0,88 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 442,5, RT 1,63 minutos (método 2).

Ejemplo 79**(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etil-N-(4-metoxi-2-metilfenil)piperazina-1-carboxamida**

35 El *Intermedio 37* (0,20 g, 0,60 mmol) y el *Intermedio 25* (0,15 g, 0,58 mmol) en acetonitrilo (8 mL) con DIPEA (0,23 g, 1,8 mmol) fueron calentados a 40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se formó una suspensión, a la cual se añadió agua. El sólido se recuperó mediante filtración, y se lavó adicionalmente con agua, después con dietil éter, para dar lugar al *compuesto del título* (0,119 g, 47%) en forma de polvo blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,00 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,02 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,70 (dd, *J* 8,5, 2,9 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,71 (m, 6H), 3,12 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 0,89 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺425,8, RT 1,55 minutos (método 2).

Ejemplo 80**(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-etilpiperazina-1-carboxamida**

40 El *Intermedio 37* (0,20 g, 0,60 mmol) y el *Intermedio 23* (0,19 g, 0,60 mmol) en acetonitrilo (8 mL) fueron tratados con DIPEA (0,23 g, 1,8 mmol) y se agitaron a 40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró a vacío y se particionó entre DCM y agua. Las capas orgánicas se separaron en fases y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (Biotage SNAP 50g, Isolera, elución de gradiente: 100% de EtOAc hasta 40% de MeOH/EtOAc) para dar lugar al *compuesto del título* (0,15 g, 52%) en forma de sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,34 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,50 (br s, 2H), 4,32 (t, *J* 12,5 Hz, 4H), 4,03 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,20 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 0,82 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 487,8, RT 1,61 minutos (método 2).

Ejemplo 81**(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida**

El *Intermedio* 37 (0,15 g, 0,45 mmol) y el *Intermedio* 38 (0,14 g, 0,45 mmol) en acetonitrilo (20 mL) con DIPEA (0,18 g, 0,25 mL, 1,4 mmol) fueron agitados durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se partió entre DCM y agua. Las capas orgánicas se separaron en fases y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (Biotage SNAP 50g, Isolera, elución de gradiente: 100% de EtOAc hasta 20% de MeOH/EtOAc) para dar lugar al *compuesto del título* (0,038 g, 18%) en forma de sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (dd, *J* 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 0,91 (t, *J* 7,0 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 479,8, RT 2,07 minutos (método 2).

Ejemplo 82**(3S)-4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(4-metoxi-3-metilfenil)piperazina-1-carboxamida**

El *Intermedio* 37 (0,05 g, 0,1679 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 mL) y se añadió el *Intermedio* 65 (0,047 mg, 0,1847 mmol), seguido de DIPEA (0,065 g, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 h, y a continuación se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (Biotage SNAP 50g, Isolera, elución de gradiente: 100% de DCM hasta 7% de MeOH/DCM) para dar lugar al *compuesto del título* (0,071 g, cuantitativo) en forma de sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,73 (m, 6H), 3,11 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 0,87 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 425,8, RT 1,48 minutos (método 4).

Ejemplos 83 a 100

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el *Método J* utilizando el *Intermedio* 37 y el intermedio de carbamato indicado.

Ej.	Int.	Nombre	Datos de LCMS		
			Método	RT	[M+H] ⁺
83	53	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)- <i>N</i> -(1,2-bencoxazol-3-il)-3-etilpiperazina-1-carboxamida	6	1,26	422,4
84	54	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-3-etil- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-piperazina-1-carboxamida	6	1,22	435,5
85	57	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)- <i>N</i> -[6-(difluorometoxi)-4-metil-piridin-3-il]-3-etilpiperazina-1-carboxamida	6	1,29	462,4
86	58	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-3-etil- <i>N</i> -(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)piperazina-1-carboxamida	6	1,23	426,47
87	56	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-3-etil- <i>N</i> -[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]piperazina-1-carboxamida	6	1,15	473,5
88	59	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-3-etil- <i>N</i> -(6-metoxi-4-metil-piridin-3-il)piperazina-1-carboxamida	6	1,15	426,5
89	48	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-3-etil- <i>N</i> -[1-metil-5-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]piperazina-1-carboxamida	6	1,35	503,5
90	49	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-3-etil- <i>N</i> -(6-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-3-il)piperazina-1-carboxamida	6	1,23	453,5
91	50	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-3-etil- <i>N</i> -(5-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-3-il)piperazina-1-carboxamida	6	1,23	453,5

Ej.	Int.	Nombre	Datos de LCMS		
			Método	RT	[M+H] ⁺
92	43	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[6-(difluorometoxi)-2-metil-piridin-3-il]-3-etilpiperazina-1-carboxamida	6	1,29	462,5
93	51	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etil-N-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)piperazina-1-carboxamida	6	1,18	421,5
94	44	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-etoxi-5-fluoropiridin-3-il)-3-etilpiperazina-1-carboxamida	6	1,29	444,4
95	45	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-3-etilpiperazina-1-carboxamida	6	1,39	447,9
96	46	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etil-N-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)piperazina-1-carboxamida	6	1,25	430,4
97	55	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-ciano-2-metilpiridin-3-il)-3-etilpiperazina-1-carboxamida	6	1,19	421,5
98	63	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(4-ciano-2-metilfenil)-3-etilpiperazina-1-carboxamida	6	1,24	420,5
99	66	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[4-(difluorometoxi)-2-metilfenil]-3-etilpiperazina-1-carboxamida	6	1,31	461,5
100	71	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[5-(dimetilamino)-3-metil-pirazin-2-il]-3-etilpiperazina-1-carboxamida	6	1,17	440,5

Ejemplos 101 a 106

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el Método F utilizando el Intermedio 7 y la amina apropiada.

Ej.	Nombre	Datos de LCMS		
		Método	RT	[M+H] ⁺
101	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-N-(1-metil-1H-indazol-4-il)-piperazina-1-carboxamida	4	1,25	421,8
102	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,57	412,5
103	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-N-(1-metil-1H-indol-4-il)piperazina-1-carboxamida	2	1,53	420,8
104	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-N-(1-metil-1H-bencotriazol-4-il)piperazina-1-carboxamida	2	1,35	422,8
105	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,02	407,44
106	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	2	1,03	407,44

Ejemplos 107 a 119

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el *Método G* utilizando el intermedio de piperazina indicado y la amina apropiada.

5 La amina utilizada en los *Ejemplos 112 y 118* fue el *Intermedio 72*. La amina utilizada para el *Ejemplo 113* fue el *Intermedio 69*.

Ej.	Int.	Nombre	Datos de LCMS		
			Método	RT	[M+H] ⁺
107	7	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-N-(1-metil-1H-pirazolo-[4,3-c]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida	6	1,10	422,4
108	7	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(3-cloro-5-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1,11	432,8
109	7	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(2-cloro-4-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1,20	431,8
110	7	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[6-metoxi-2-(trifluorometil)-piridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1,25	466,4
111	7	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1,19	439,4
112	7	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(2-etil-6-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1,18	426,5
113	7	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[5-(dimetilamino)-3-metil-pirazin-2-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1,10	426,5
114	37	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etil-N-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida	6	1,53	460,4
115	37	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(2-cloro-4-metoxifenil)-3-etilpiperazina-1-carboxamida	6	1,25	445,9
116	37	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etil-N-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-4-il)piperazina-1-carboxamida	6	1,24	453,5
117	37	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etil-N-[6-metoxi-2-(trifluorometil)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida	6	1,3	480,5
118	37	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-etil-N-(2-etil-6-metoxipiridin-3-il)piperazina-1-carboxamida	6	1,23	440,5
119	12	(3S)-4-(6-Amino-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[2-(dimetilamino)-4-metil-pirimidin-5-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1,13	440,5

Ejemplo 120**4-(6-Amino-1-metilpirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(2-hidroxi-etil)-N-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida**

10 El *Intermedio 73* (0,17 g, 0,49 mmol) y el *Intermedio 38* (0,15 g, 0,48 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y DIPEA (0,19 g, 0,26 mL, 1,5 mmol) fueron agitados a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y a continuación se particionó entre DCM y agua. Las capas orgánicas se separaron en fases y se

concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (Biotage SNAP 50g, Isolera, elución de gradiente: 100% de EtOAc hasta 20% de MeOH/EtOAc) para dar lugar al *compuesto del título* (0,12 g, 50%) en forma de sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,23 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,19 (d, J 0,2 Hz, 2H), 4,75 (m, 3H), 4,09 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,15 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,81 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 495,8, RT 1,76 minutos (método 4).

Ejemplo 121

(3R)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(hidroximetil)-N-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida

El *Intermedio 15* (0,20 g, 0,59 mmol) y el *Intermedio 38* (0,19 g, 0,61 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y DIPEA (0,23 g, 0,32 mL, 1,8 mmol) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y después se particionó entre DCM y agua. Las capas orgánicas se separaron en fases y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash en sílice (Biotage SNAP 50g, Isolera, elución de gradiente: 100% de EtOAc hasta 30% de MeOH/EtOAc) para dar lugar al *compuesto del título* (0,09 g, 33%) en forma de sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,36 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,18 (s, 2H), 5,07 (br s, 1H), 4,49 (br s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,61 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,21 (s, 3H). LCMS (ES+) $[M-H]^-$ 479,0, RT 1,55 minutos (método 4).

Ejemplos 122 a 128

Los siguientes ejemplos fueron preparados mediante el *Método J* utilizando los intermedios de carbamato y piperazina indicados.

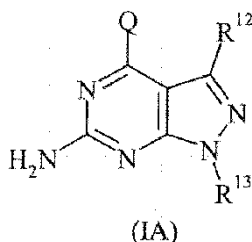
Ej.	Int.	Nombre	Datos de LCMS		
			Método	RT	$[M+H]^+$
122	24 y 81	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(propan-2-il)piperazina-1-carboxamida	6	1,21	440,5
123	24 y 82	(3S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(2-metilpropil)piperazina-1-carboxamida	6	1,28	454,5
124	24 y 78	4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carboxamida	6	1,21	480,5
125	51 y 78	4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carboxamida	6	1,23	575,4
126	42 y 76	(3S,5S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(1-etil-1H-indazol-3-il)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida	6	1,25	449,5
127	54 y 76	(3S,5S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3,5-dimetil-N-(1-metil-1H-indazol-3-il)piperazina-1-carboxamida	6	1,2	435,5
128	70 y 76	(3S,5S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[5-(dimetilamino)-3-metil-pirazin-2-il]-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida	6	1,14	440,5
129	51 y 76	(3S,5S)-4-(6-Amino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida	6	1,17	421,5

ES 2 676 515 T3

Ej.	Int.	Nombre	Datos de LCMS		
			Método	RT	[M+H] ⁺
130	38 y 76	(3S,5S)-4-(6-Amino-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]-pirimidin-4-il)-3,5-dimetil- <i>N</i> -[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida	6	1,39	479,5
131	24 y 76	(3S,5S)-4-(6-Amino-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]-pirimidin-4-il)- <i>N</i> -(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida	6	1,13	426,5
132	24 y 80	4-(6-Amino-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]-pirimidin-4-il)- <i>N</i> -(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxamida	6	1,18	466,4
133	25 y 80	4-(6-Amino-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]-pirimidin-4-il)- <i>N</i> -(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxamida	6	1,25	465,4
134	49 y 12	(3S)-4-(6-Amino-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]-pirimidin-4-il)- <i>N</i> -(6-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1,22	453,5
135	50 y 12	(3S)-4-(6-Amino-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]-pirimidin-4-il)- <i>N</i> -(5-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1,22	453,5
136	43 y 12	(3S)-4-(6-Amino-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]-pirimidin-4-il)- <i>N</i> -[6-(difluorometoxi)-2-metil-piridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1,28	462,4
137	70 y 12	(3S)-4-(6-Amino-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]-pirimidin-4-il)- <i>N</i> -[5-(dimetilamino)-3-metil-pirazin-2-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1,14	439,5
138	66 y 12	(3S)-4-(6-Amino-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]-pirimidin-4-il)- <i>N</i> -[4-(difluorometoxi)-2-metilfenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida	6	1,28	460,5

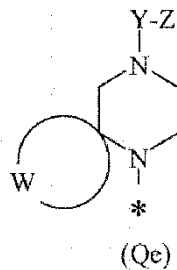
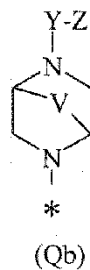
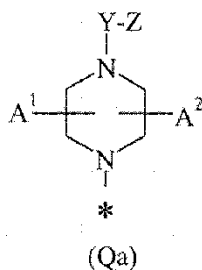
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IA) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

5 Q representa un grupo de fórmula (Qa), (Qb), (Qc), (Qd) o (Qe):



donde el asterisco (*) representa el punto de unión del resto de la molécula;

10 V representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{CH}_2-$;

W representa el residuo de un grupo cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo C_{3-7} ;

Y representa un grupo ligando seleccionado entre $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ y $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$;

15 Z representa hidrógeno; o Z representa alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} (alquilo C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} (alquilo C_{1-6}), arilo, aril(alquilo C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril(alquilo C_{1-6}), cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, ciano(alquilo C_{1-6}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), halo-heterocicloalquilo (C_{3-7}), alquilo (C_{1-6}) heterocicloalquilo (C_{3-7}), alcóxicarbonilo (C_{2-6}) heterocicloalquilo (C_{3-7}), dihalo-heterocicloalquilo (C_{3-7}), heterocicloalquilo (C_{3-7}) alquilo (C_{1-6}), alquilo (C_{1-6})-heterocicloalquilo (C_{3-7}) alquilo (C_{1-6}), heteroarilo, hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, heterocicloalcoxi (C_{3-7}), alcoxi (C_{2-6}) carbonilo-heterocicloalcoxi (C_{3-7}), heterocicloalquilo (C_{3-7}) alcoxi (C_{1-6}), ariloxi, haloariloxi, alcoxiariloxi- (C_{1-6}) , alquilendioxi C_{1-3} , dihalo-alquilendioxi (C_{1-3}), arilcarboniloxi, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino (C_{1-6}), di-alquilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-6}), arilamino, alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcóxicarbonilamino C_{2-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , heterocicloalquilcarbonilo C_{3-6} , carboxi, alcóxicarbonilo C_{2-6} , ariloxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , di-alquilaminocarbonilo (C_{1-6}), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} y di-alquilaminosulfonilo (C_{1-6});

20

25

A¹ representa hidrógeno, ciano o trifluorometilo; o A¹ representa alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro, -OR^a, trifluorometoxi, -NR^bR^c, -CO₂R^d y -CONR^bR^c; o A¹ representa cicloalquilo C₃₋₇;

A² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R¹² representa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo C₁₋₆;

R¹³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁴ representa hidrógeno; o R⁴ representa alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR^a y -NR^bR^c;

10 R^a representa hidrógeno; o R^a representa alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de dichos grupos puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes;

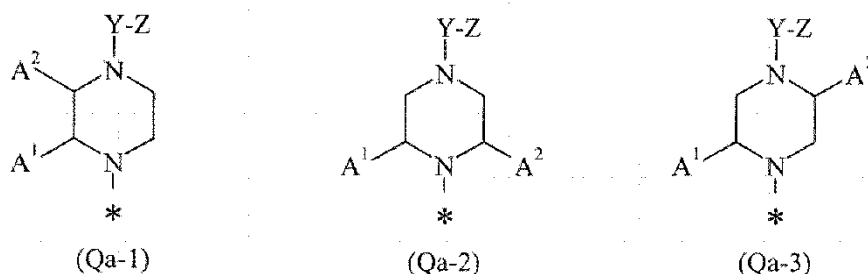
R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), arilo, arilalquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o heteroarilalquilo (C₁₋₆), cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes; o

15 R^b y R^c, cuando se consideran junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, representan azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazin-1-ilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes; y

R^d representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes; y

20 los sustituyentes opcionales en R^a, R^b, R^c o R^d, o en el resto heterocíclico -NR^bR^c, se seleccionan de forma independiente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alcoxi C₁₋₆ alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), aminoalquilo (C₁₋₆), ciano, trifluorometilo, oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcóxicarbonilo C₂₋₆, alquilcarboniloxi C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino (C₁₋₆), fenilamino, piridinilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilcarbonilamino C₂₋₆ alquilo (C₁₋₆), alcóxicarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y di-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆).

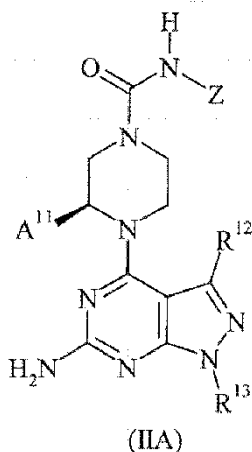
2. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, en el que Q representa un grupo de fórmula (Qa-1), (Qa-2) o (Qa-3):



30 en el que el asterisco (*) representa el punto de enlace al resto de la molécula; y

Y, Z, A¹ y A² son como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 o e la reivindicación 2, representado por la fórmula (IIA), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

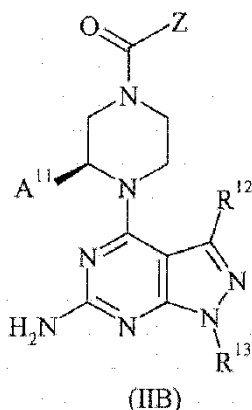


en donde

A¹¹ representa hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, -CH₂CF₃, -CH₂OR^a, -CH₂CH₂OR^a, -CH₂CO₂R^d, -CH₂CONR^bR^c o cicloalquilo C₃₋₇; y

5 Z, R¹², R¹³, R^a, R^b, R^c y R^d son como se ha definido en la reivindicación 1.

4. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, representado por la fórmula (IIB), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en el que Z, R¹² y R¹³ son como se ha definido en la reivindicación 1; y

10 A¹¹ es como se ha definido en la reivindicación 3.

5. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 3 o en la reivindicación 4, en el que A¹¹ representa metilo, etilo, hidroximetilo o hidroxietilo.

15 6. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Z representa cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo o heteroarilo, grupos que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, heterocicloalquilo (C₃₋₇), dihalo-heterocicloalquilo (C₃₋₇), hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ y di-alquilamino (C₁₋₆).

7. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 6, en el que Z representa (metoxi)(metil)-fenilo, (metil)(trifluorometoxi)fenilo, (metoxi)(metil)piridinilo, (etil)-(metoxi)piridinilo, (etoxi)(metil)piridinilo o dimetoxipiridinilo.

20 8. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R¹² representa hidrógeno o metilo.

9. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R¹³ representa hidrógeno o metilo.

10. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes:

- 6-amino-4-{4-[(4-metoxi-2-metilfenil)carbamil]piperazin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina;
- 6-amino-4-{4-[(4-metoxifenil)carbamil]piperazin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidine;
- 6-amino-4-{4-[(4-metoxi-2-metilfenil)carbamil]-2-(6)-metilpiperazin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina;
- 6-amino-4-{4-[(4-metoxifenil)carbamil]-2-(*S*)-metilpiperazin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina;
- 5 6-amino-4-{4-[(4-metoxi-2-metilfenil)carbamil]-2-(*S*)-metilpiperazin-1-il}-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidina;
- 6-amino-4-{4-[(4-metoxifenil)carbamil]-2-(*S*)-metilpiperazin-1-il}-1-metil-pirazolo[3,4-*d*]piridine;
- 6-amino-4-[4-indan-5-ilcarbamil]-2-(*S*)-metilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidina;
- 6-amino-4-(4-{[4-dimetilamino]fenil}carbamil)-2-(*S*)-metilpiperazin-1-il)-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidina;
- 10 (3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimetilpirazolo)[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimetilpirazolo)[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(4-metoxi-2-metil-fenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimetilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 15 (3*R*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(3,3)-difluoroazetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3*R*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 20 (3*S*)-4-[6-amino-1-metil-3-(trifluorometil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-[6-amino-1-metil-3-trifluorometil]pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 25 (3*S*)-4-[6-amino-1-metil-3-(trifluorometil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(2,1,3-bencotiadiazol-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(1*H*-indazol-7-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(2,1,3-bencotiadiazol-5-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(1*H*-indol-7-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 30 (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(1*H*-indol-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(2-metil-1*H*-bencimidazol-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-metil-*N*-(1-metilindazol-7-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-metil-*N*-(4-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-hidroxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 35 (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-metil-*N*-[2-metil-6(2,2,2-trifluorometoxi)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(1,2-dimetil-6-oxopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-metil-*N*-[2-metil-6-(metilamino)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida;
- 40 (3*S*)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-metilpirimidin-5-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[4-(difluorometoxi)-2-metilfenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[2-(dimetilamino)-4-metilpirimidin-5-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 5 (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(azetidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 10 (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(dimetilamino)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(dimetilamino)-4-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(azetidin-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 15 (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(dimetilamino)-4-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(dimetilamino)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(4-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 20 [(3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il](2,3-dihidrobencofuran-2-il)metanona;
- 1-[(3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il]-2-feniletano-1,2-diona;
- [(3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il](5-metoxibencofuran-2-il)metanona;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-metil-*N*-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida;
- 25 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 30 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(1-etil-1*H*-indazol-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-etoxi-5-fluoro-piridin-3-il)-3-metilpiperidine-1-carboxamida;
- 35 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-etoxi-2-metil-piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-metil-*N*-[1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indazol-3-il]piperazina-1-carboxamida;
- 40 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 45 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]pirimidin-8-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 5 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-metil-*N*-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-metil-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-ciano-2-metil-piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 10 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-metil-*N*-[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 15 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-metoxi-4-metil-piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(5-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(3-cloro-4-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(2,5-diclorofenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 20 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(4-ciano-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-etilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-etilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)piperazina-1-carboxamida;
- 25 (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(3,3-difluoroazetid-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-etilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-[2-metil-4-(trifluoemetoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(4-metoxi-3-metilfenil)piperazina-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(1,2-bencoxazol-3-il)-3-etilpiperazina-1-carboxamida;
- 30 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il]-3-etilpiperazina-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[2-metil-4-(metilsulfonil)fenil]piperazina-1-carboxamida;
- 35 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(6-metoxi)-4-metilpiridin-3-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-[1-metil-5-(trifluorometil)1*H*-indazol-3-il]piperazina-1-carboxamida;
- 40 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(6-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperazina-1-carboxamida;

- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-il]-3-etilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)piperazina-1-carboxamida;
- 5 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-etoxi-5-fluoro-piridin-3-il)-3-etilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-3-etilpiperazina-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-ciano-2-metilpiridin-3-il)-3-etilpiperazina-1-carboxamida;
- 10 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(4-ciano-2-metilfenil)-3-etilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[4-(difluorometoxi)-2-metilfenil]-3-etilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[5-(dimetilamino)-3-metilpirazin-2-il]-3-etilpiperazina-1-carboxamida;
- 15 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- 20 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-1(1-metil-1*H*-bencotriazol-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-5-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 25 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(3-cloro-5-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(2-cloro-4-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 30 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-metoxi-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(2-etil-6-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 35 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[5-(dimetilamino)-3-metilpirazin-2-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- 40 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(2-cloro-4-metoxifenil)-3-etilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(6-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-[6-metoxi-2-(trifluorometil)piridin-3-il]piperazina-1-carboxamida;
- 45 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-etil-*N*-(2-etil-6-metoxipiridin-3-il)piperazina-1-carboxamida;

- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[2-(dimetilamino)-4-metilpirimidin-5-il]3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 4-(6-amino-1-metilpirazolo-[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-(2-hidroxi-etil)-*N*-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]carboxamida;
- 5 (3*R*)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3-(hidroximetil)-*N*-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3-(propan-2-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3-(2-metilpropil)piperazina-1-carboxamida;
- 10 4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carboxamida;
- 4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carboxamida;
- (3S,5S)4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(1-etil-1*H*-indazol-3-il)-3,5-dimetilpiperazina-carboxamida;
- 15 (3S,5S)4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3,5-dimetil-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S,5S)4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[5-(dimetilamino)-3-metilpirazin-2-il]-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
- 20 (3S,5S)4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S,5S)4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-3,5-dimetil-*N*-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida;
- (3S,5S)4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
- 25 4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3(trifluorometil)piperazina-1-carboxamida;
- 4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-3(trifluoroetil)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1,3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(6-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 30 (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(5-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[6-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[5-(dimetilamino)-3-metilpirazin-2-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida; y
- 35 (3S)-4-(6-amino-1,3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[4-(difluorometoxi)-2-metilfenil]-3-metilpiperazina-1-carboxamida
- 40 **11.** Un compuesto de fórmula (IA) como el definido en la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.
- 12.** Un compuesto de fórmula (IA) como el definido en la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio, autoinmune u oncológico; una enfermedad vírica o malaria; o un rechazo de trasplante de órgano o célula.
- 45 **13.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IA) como el definido en la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.