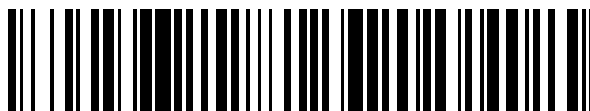


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 302**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/519** (2006.01)

**C07D 487/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2008 PCT/US2008/064394**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2008 WO08147822**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2008 E 08756066 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2155203**

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

30 Prioridad:

**22.05.2007 US 752201**

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

**15.03.2019**

73 Titular/es:

**CHEMOCENTRYX, INC. (100.0%)  
850 Maude Avenue Mountain View  
California 94043, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, PENGLIE;  
PENNELL, ANDREW, M., K.;  
WRIGHT, JOHN, KIM, J.;  
CHEN, WEI;  
LELETI, MANMOHAN, R.;  
LI, YANDONG;  
LI, LIANFA;  
XU, YUAN;  
GLEASON, MARK, M.;  
ZENG, YIBIN y  
GREENMAN, KEVIN, LLOYD**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 704 302 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de azaindazol y métodos de uso

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son eficaces para inhibir la unión de diversas quimiocinas, tales como MIP-1 $\alpha$ , leucotactina, MPIF-1 y RANTES, al receptor CCR1. Como antagonistas o moduladores para el receptor CCR1, los compuestos y las composiciones tienen utilidad en el tratamiento de patologías y enfermedades inflamatorias e inmunitarias.

La salud humana depende de la capacidad del organismo para detectar y destruir patógenos exógenos que de lo contrario podrían consumir recursos valiosos para el individuo y/o inducir enfermedades. El sistema inmunitario, que comprende leucocitos (glóbulos blancos de la sangre (WBC): linfocitos T y B, monocitos, macrófagos, granulocitos, células NK, mastocitos, células dendríticas y células de origen inmunitario (por ejemplo, osteoclastos)), tejidos linfoides y vasos linfoides, es el sistema de defensa del organismo. Para combatir una infección, los glóbulos blancos de la sangre circulan por todo el organismo para detectar patógenos. Una vez que se ha detectado un patógeno, se reclutan células inmunitarias innatas y particularmente linfocitos T citotóxicos en el sitio de infección para destruir al patógeno. Las quimiocinas actúan como balizas moleculares para el reclutamiento y la activación de las células inmunitarias, tales como los linfocitos, monocitos y granulocitos, identificando los sitios donde se encuentran los patógenos.

A pesar de la regulación de los patógenos por parte del sistema inmunitario, se puede desencadenar una cierta señalización de quimiocinas inadecuada y se ha atribuido al desencadenamiento o la sustentación de trastornos inflamatorios, tales como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y otros. Por ejemplo, en la artritis reumatoide, la acumulación no regulada de quimiocinas en las articulaciones atrae y activa a los macrófagos y linfocitos T infiltrativos. Las actividades de estas células inducen la proliferación de células sinoviales que ocasiona, al menos en parte, inflamación y en última instancia pérdida de hueso y cartílago (véase DeVries, M.E., et al., *Semin Immunol* 11(2):95-104 (1999)). Un rasgo distintivo de algunas enfermedades desmielinizantes, tales como la esclerosis múltiple, es el reclutamiento de monocitos/macrófagos y linfocitos T mediado por quimiocinas en el sistema nervioso central (véase Kennedy, et al., *J. Clin. Immunol.* 19(5):273-279 (1999)). Se ha vinculado el reclutamiento por quimiocinas de WBC destructivos en trasplantes con el rechazo posterior. Véase DeVries, M.E., et al., anteriormente citado. Ya que las quimiocinas desempeñan papeles centrales en la inflamación y el desarrollo de linfocitos, la capacidad para manipular de un modo específico su actividad tiene un impacto enorme para aliviar y detener enfermedades que en la actualidad no tienen un tratamiento satisfactorio. Además, puede minimizarse el rechazo de trasplantes sin los efectos generalizados y que causan complicaciones de los costosos fármacos inmunosupresores.

Las quimiocinas, un grupo de más de 40 péptidos pequeños (7-10 kD), se ligan con los receptores expresados principalmente en los WBC o las células de origen inmunitario y señalizan a través de las cascadas de señalización acopladas a proteína G para mediar sus funciones quimioatrayentes y quimioestimulantes. Los receptores pueden unirse a más de un ligando; por ejemplo, el receptor CCR1 se liga con las quimiocinas RANTES (regulado en la activación, expresado en linfocitos T normales), MIP-1 $\alpha$  (proteína inflamatoria de macrófagos), MPIF-1/CK $\beta$ 8 y leucotactina (entre otras con afinidades menores). Hasta la fecha, se conocen 24 receptores de quimiocinas. La mayoría de las quimiocinas, múltiples receptores de unión a ligando y diferentes perfiles de receptor en las células inmunitarias permiten respuestas inmunitarias estrechamente controladas y específicas. Véase Rossi, et al., *Ann. Rev. Immunol.* 18(1):217-242 (2000). La actividad de las quimiocinas puede controlarse mediante la modulación de sus receptores correspondientes, tratando las enfermedades inflamatorias e inmunológicas relacionadas y permitiendo los trasplantes de órganos y tejidos.

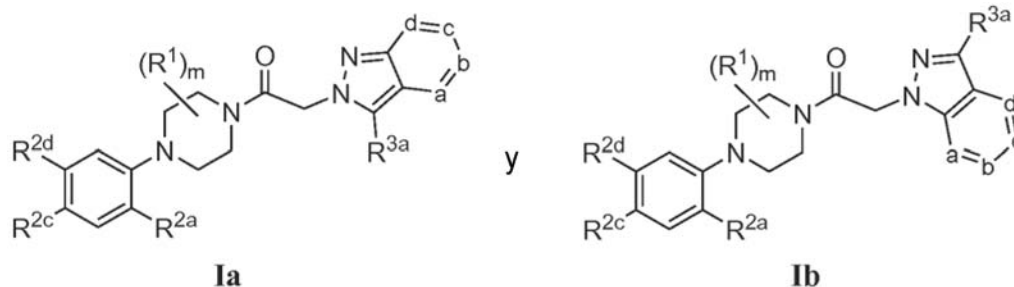
El receptor CCR1 y sus ligandos de quimiocina, incluyendo, por ejemplo, MIP-1 $\alpha$ , MPIF-1/CK $\beta$ 8, leucotactina y RANTES, representan dianas terapéuticas significativas (véase Saeki, et al., *Current Pharmaceutical Design* 9:1201-1208 (2003)) ya que se han relacionado con la artritis reumatoide, el rechazo de trasplantes (véase DeVries, M.E., et al., anteriormente citado) y la esclerosis múltiple (véase Fischer, et al., *J Neuroimmunol.* 110(1-2):195-208 (2000); Izikson, et al., *J. Exp. Med.* 192(7):1075-1080 (2000); y Rottman, et al., *Eur. J. Immunol.* 30(8):2372-2377 (2000). De hecho, se han descubierto anticuerpos bloqueantes de la función, ligandos de receptores de quimiocinas modificados y pequeños compuestos orgánicos, de los cuales se ha demostrado con éxito que algunos previenen o tratan algunas enfermedades relacionadas con las quimiocinas (revisado en Rossi, et al., anteriormente citado). De forma destacable, en un modelo experimental de artritis reumatoide, se reduce el desarrollo de la enfermedad cuando se administra un ligando de RANTES modificado que bloquea la señal (véase Plater-Zyberk, et al., *Immunol Lett.* 57(1-3): 117-120 (1997)). Aunque las terapias con anticuerpos bloqueantes de la función y con pequeños péptidos son prometedoras, adolecen del riesgo de degradación, semividas extremadamente cortas una vez han sido administrados y un gasto prohibitivo a la hora de desarrollarlos y fabricarlos, característicos de la mayoría de proteínas. Son preferibles los compuestos orgánicos pequeños ya que normalmente tienen semividas *in vivo* más largas, requieren menos dosis para ser eficaces, normalmente pueden administrarse por vía oral y por consiguiente, tienen un menor coste. Se han descrito con anterioridad algunos antagonistas de CCR1 (véase Hesselgesser, et al., *J. Biol. Chem.* 273(25):15687-15692 (1998); Ng, et al., *J. Med. Chem.* 42(22):4680-4694 (1999); Liang, et al., *J. Biol. Chem.* 275(25):19000-19008

(2000); y Liang, et al., Eur. J. Pharmacol. 389(1):41-49 (2000)). A la vista de la eficacia demostrada para el tratamiento de enfermedades en modelos animales (véase Liang, et al., J. Biol. Chem. 275(25):19000-19008 (2000)), se ha continuado investigando para identificar compuestos adicionales que puedan usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas por la señalización de CCR1.

5 El documento WO 2007/002293 se refiere a compuestos que actúan como antagonistas potentes del receptor CCR1 y tienen una actividad anti-inflamatoria *in vivo*.

### Breve resumen de la invención

10 La presente invención proporciona compuestos que tienen una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o N-óxido del mismo. En las fórmulas anteriores, el subíndice m es un número entero de 0 a 4.

El símbolo R<sup>1</sup> es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>S(O)<sub>3</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>OR<sup>a</sup>, -COR<sup>a</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, X<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, X<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>COR<sup>a</sup>, X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, donde X<sup>1</sup> es alqueno C<sub>1-4</sub> y cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, u opcionalmente R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo; y donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes R<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>m</sup>, -OC(O)NHR<sup>m</sup>, -OC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>m</sup>, -S(O)R<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>m</sup>, -C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NHR<sup>m</sup>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(=NR<sup>m</sup>)NH<sub>2</sub>, -NHC(=NR<sup>m</sup>)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(=NR<sup>m</sup>)NH(R<sup>m</sup>), -NHC(=NR<sup>m</sup>)NH(R<sup>m</sup>), -NHC(=NR<sup>m</sup>)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>m</sup>)NH<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>m</sup>)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>m</sup>)NH(R<sup>m</sup>), -NHC(O)NHR<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>m</sup>, -N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, donde cada R<sup>m</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

Los símbolos R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> en las fórmulas Ia e Ib son cada uno sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>c</sup>, -R<sup>e</sup>, -C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -X<sup>2</sup>N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CN, -X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>3</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -O-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>c</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -NR<sup>e</sup>C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>)=NH, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -NR<sup>c</sup>C(S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup> y -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

45 Dentro de cada uno de R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup>, X<sup>2</sup> es alqueno C<sub>1-4</sub> y cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. Opcionalmente, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo. El símbolo R<sup>e</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo y heteroarilo, y cada uno de R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> está opcionalmente adicionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>n</sup>, -OC(O)NHR<sup>n</sup>, -OC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>n</sup>, -S(O)R<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>n</sup>, -C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NHR<sup>n</sup>, -NHC(O)NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>n</sup>, -N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, donde cada R<sup>n</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido; y donde V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -R<sup>c</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup> y -NO<sub>2</sub>.

El símbolo R<sup>3a</sup> en las fórmulas la e Ib es un grupo imidazol-2-ilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -SR<sup>f</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>.

5 Cada uno de los vértices de anillo a, b, c y d en las fórmulas la e Ib se selecciona independientemente entre N y C(R<sup>4a</sup>), y de uno a dos de dichos vértices de anillo es N. El símbolo R<sup>4a</sup> en las fórmulas la e Ib se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, S(O)<sub>3</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -N<sub>3</sub>, -C(C=NOR<sup>f</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -Y, -X<sup>3</sup>Y, -X<sup>3</sup>N<sub>3</sub>, -C(O)NR<sup>f</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -P=O(OR<sup>f</sup>)(OR<sup>g</sup>), -X<sup>3</sup>C(O)NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)NR<sup>f</sup>S(O)R<sup>h</sup> y -X<sup>3</sup>P=O(OR<sup>f</sup>)(OR<sup>g</sup>). El símbolo Y es un anillo de arilo, de heteroarilo o de heterocicloalquilo de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -SR<sup>f</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, y donde cada X<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquileo C<sub>1-4</sub>, alquilenilo C<sub>2-4</sub>, cada R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1-4</sub> y ariloxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo; y cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1-4</sub> y ariloxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, donde las porciones alifáticas de X<sup>3</sup>, F<sup>r</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>o</sup>, -OC(O)NHR<sup>o</sup>, -OC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>o</sup>, -N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, donde R<sup>o</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

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

### Breve descripción de los dibujos

Ninguno

### Descripción detallada de la invención

#### I. Abreviaturas y definiciones

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique lo contrario, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C<sub>1-8</sub> significa de uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces. De manera similar, el término "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces. Ejemplos de dichos grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos en el anillo (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y que están totalmente saturados o que no tienen más de un doble enlace entre los vértices del anillo. "Cicloalquilo" también se refiere a anillos de hidrocarburos policíclicos y bicíclicos tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. El heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico. Ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidina, piperidinilo, imidazolidina, pirazolidina, butirrolactamaa, valerolactamaa, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina, y similares. Un grupo heterocicloalquilo puede unirse al resto de la molécula a través de un anillo de carbono o un heteroátomo.

El término "alquilenilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de un alcano, como se ejemplifica en -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Normalmente, un grupo alquilo (o alquilenilo) tendrá de 1 a 24 átomos

de carbono, siendo preferentes aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que generalmente tiene cuatro o menos átomos de carbono. De manera similar, "alquilenilo" y "alquinileno" se refiere a las formas insaturadas del "alquileo" que tiene dobles o triples enlaces, respectivamente.

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

15 Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, salvo que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, términos tales como "haloalquilo", están destinados a incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C<sub>1-4</sub>" pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

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

35 Por razones de brevedad, el término "arilo" cuando se usa junto con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquil) incluye anillos tanto de arilo como de heteroarilo como se ha definido anteriormente. Por tanto, el término "arilalquilo" está destinado a incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares).

40 Los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "arilo" y "heteroarilo"), en algunas realizaciones, incluirán formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferentes para cada tipo de radical se proporcionan a continuación. Por razones de brevedad, los términos arilo y heteroarilo se referirán a versiones sustituidas o no sustituidas según se proporciona a continuación, mientras que el término "alquilo" y los radicales alifáticos relacionados pretenden referirse a una versión no sustituida, salvo que se indique que está sustituida.

45 Los sustituyentes para los radicales alquilo (que incluyen los grupos con frecuencia denominados alquileo, alqueno, alquinilo y cicloalquilo) pueden ser una diversidad de grupos seleccionados entre: -halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R''', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'S(O)<sub>2</sub>R'', -CN y -NO<sub>2</sub> en un número que oscila entre cero y (2 m'+1), en los que m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R'' y R''' cada uno se refiere independientemente a hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, heteroarilo sin sustituir, arilo sin sustituir, arilo sustituido por 1-3 halógenos, alquilo C<sub>1-8</sub> no sustituido, grupos alcoxi C<sub>1-8</sub> o tioalcoxi C<sub>1-8</sub>, o grupos aril-alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituidos. Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' está destinado a incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

55 De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y generalmente se seleccionan entre: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR'-C(O)NR'R''', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'S(O)<sub>2</sub>R'', -N<sub>3</sub>, perfluoro alcoxi(C<sub>1-4</sub>), y perfluoro alquilo (C<sub>1-4</sub>), en un número que oscila entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático y donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, arilo y heteroarilo no sustituido, (arilo no sustituido)-alquilo C<sub>1-4</sub> y ariloxi-alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes arilo anteriores unidos a un átomo del anillo mediante una correa de alquileo de 1-4 átomos de carbono.

65 Dos de los sustituyentes de los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>- o un enlace simple, y q es un número entero de entre 0 y 2. Como alternativa, dos de los sustituyentes de los átomos

adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula  $-A-(CH_2)_r-B-$ , en la que A y B son independientemente  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR'-$  o un enlace sencillo, y r es un número entero de entre 1 y 3. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes de los átomos

5 adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula  $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ , en la que s y t son independientemente números enteros de entre 0 y 3, y X es  $-O-$ ,  $-NR'-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  o  $-S(O)_2NR'-$ . El sustituyente R' en  $-NR'-$  y  $-S(O)_2NR'-$  se selecciona entre hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido.

10 Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" está destinado a incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

El término "sales farmacéuticamente aceptables" está destinado a incluir las sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención

15 contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales procedentes de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Las sales procedentes de bases orgánicas farmacéuticamente

20 aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina

25 y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las procedentes de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídricos, bromhídricos, nítricos, carbónicos, monohidrogenocarbónicos, fosfóricos, monohidrogenofosfóricos,

30 dihidrogenofosfóricos, sulfúricos, monohidrogenosulfúricos, hidrídicos o fosforosos y similares, así como las sales procedentes de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunónico y similares (véase por ejemplo, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts",

35 Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el precursor de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal

40 en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás, las sales son equivalentes a la forma precursora del compuesto para los fines de la presente invención.

Además de las formas de sal, la presente invención proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los

45 profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un

50 reactivo químico adecuado.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están destinadas a estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Determinados

55 compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención.

Determinados compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, los regioisómeros y los isómeros individuales (por

60 ejemplo, enantiómeros separados) están todos destinados a estar abarcados dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo tritio ( $^3H$ ), yodo-125 ( $^{125}I$ ) o carbono-14 ( $^{14}C$ ). Todas

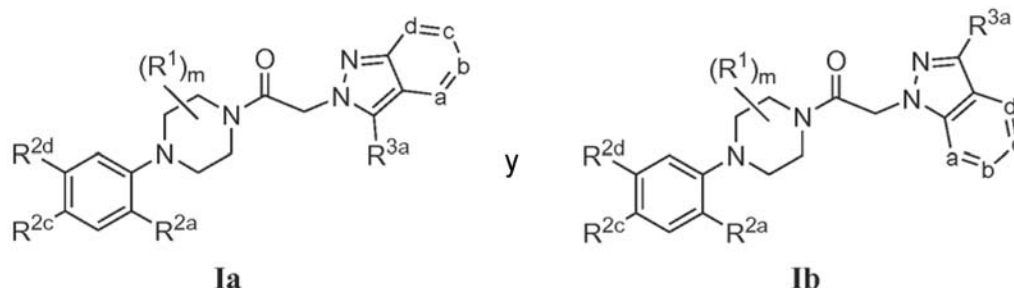
65 las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

## II. General

La presente invención se deriva del descubrimiento de que los compuestos de fórmula Ia o Ib (así como las fórmulas subgenéricas Ia<sup>1-4</sup> e Ib<sup>1-4</sup>) actúan como potentes antagonistas del receptor CCR1. Los compuestos tienen actividad anti-inflamatoria *in vivo*. Por consiguiente, los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles en composiciones farmacéuticas, en métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por CCR1 y como controles en ensayos para la identificación de antagonistas competitivos de CCR1.

## 10 III. Compuestos

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que tienen una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o N-óxido de los mismos. En las fórmulas anteriores, el subíndice m es un número entero de 0 a 4. En determinadas realizaciones, en las fórmulas Ia e Ib el subíndice m es un número entero de 0 a 2. En otra realización más, el subíndice m en las fórmulas Ia e Ib es un número entero de 0 a 1.

El símbolo R<sup>1</sup> en las fórmulas Ia e Ib es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>S(O)<sub>3</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>OR<sup>a</sup>, -COR<sup>a</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, X<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, X<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>COR<sup>a</sup>, X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>. El símbolo X<sup>1</sup> es alquilenos C<sub>1-4</sub> y cada sustituyente R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, u opcionalmente R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo; y donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes R<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>m</sup>, -OC(O)NHR<sup>m</sup>, -OC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>m</sup>, -S(O)R<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>m</sup>, -C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NHR<sup>m</sup>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(=NR<sup>m</sup>)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(=NR<sup>m</sup>)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(=NR<sup>m</sup>)NH(R<sup>m</sup>), -NHC(=NR<sup>m</sup>)NH(R<sup>m</sup>), -NHC(=NR<sup>m</sup>)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH(R<sup>m</sup>), -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>m</sup>)NH<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>m</sup>)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>m</sup>)NH(R<sup>m</sup>), -NHC(O)NHR<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>m</sup>, -N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, donde cada R<sup>m</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

En otra realización, R<sup>1</sup> en las fórmulas Ia e Ib es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> y -X<sup>1</sup>OR<sup>a</sup>, donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes R<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>m</sup>, -OC(O)NHR<sup>m</sup>, -OC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>m</sup>, -S(O)R<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>m</sup>, -C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NHR<sup>m</sup>, -NHC(O)NHR<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>m</sup>, -N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, donde cada R<sup>m</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

En otra realización, R<sup>1</sup> en las fórmulas Ia e Ib es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes R<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>m</sup>, -OC(O)NHR<sup>m</sup>, -OC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>m</sup>, -S(O)R<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>m</sup>, -C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NHR<sup>m</sup>, -NHC(O)NHR<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>m</sup>, -N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, donde cada R<sup>m</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

En una realización de la invención, R<sup>1</sup> en las fórmulas Ia e Ib, si está presente, se selecciona entre el grupo que consiste en -CO<sub>2</sub>H o alquilo C<sub>1-4</sub>, opcionalmente sustituido con -OH, -OR<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -CO<sub>2</sub>H y -CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>. En otra

realización de la invención, R<sup>1</sup> es metilo; y m es 0-2.

Los símbolos R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> en las fórmulas la e Ib son cada uno sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>, -C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -X<sup>2</sup>N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CN, -X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>3</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -O-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -NR<sup>e</sup>C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>)=NH, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -NR<sup>c</sup>C(S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup> y -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

En una realización, el símbolo R<sup>2a</sup> en las fórmulas la e Ib se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, heteroarilo, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>, -C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -X<sup>2</sup>N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CN, -X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y -X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>.

En otra realización, el sustituyente R<sup>2a</sup> en las fórmulas la e Ib se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, Br, I, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CN, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>. En otra realización más, R<sup>2a</sup> es hidrógeno. En otra realización más, el sustituyente R<sup>2a</sup> en las fórmulas la e Ib se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -CO<sub>2</sub>Me, -CONH<sub>2</sub>, CN, oxazolilo, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHMe, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> y -CH=N-OH. En otra realización más, en compuestos que tienen las fórmulas la e Ib, el sustituyente R<sup>2a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, Br e I.

En otra realización, los símbolos R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> en las fórmulas la e Ib son cada uno sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -R<sup>e</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -O-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>. En ciertos aspectos de esta realización, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, F, Cl, Br, I y OR<sup>c</sup>.

Dentro de cada uno de R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup>, X<sup>2</sup> es alquileo C<sub>1-4</sub> y cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. Opcionalmente, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo. El símbolo R<sup>e</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, arilo y heteroarilo, y cada uno de R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> está opcionalmente adicionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>n</sup>, -OC(O)NHR<sup>n</sup>, -OC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>n</sup>, -S(O)R<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>n</sup>, -C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NHR<sup>n</sup>, -NHC(O)NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>n</sup>, -N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, donde cada R<sup>n</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido; y donde V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -R<sup>c</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup> y -NO<sub>2</sub>.

En una determinada realización de un compuesto que tiene las fórmulas la e Ib, el subíndice m es 0 o 1; y el símbolo R<sup>2a</sup> es hidrógeno. En otra realización, el subíndice m es 0-1; y R<sup>2a</sup> es F o Cl.

En otra realización de la invención, R<sup>2c</sup> en las fórmulas la e Ib se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -COR<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>. En otras realizaciones de la invención, el símbolo R<sup>2c</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En otra realización de la invención, el símbolo R<sup>2d</sup> en las fórmulas la e Ib se selecciona entre el grupo que consiste en -SR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>-OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>-OR<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -R<sup>e</sup> y -OR<sup>c</sup>. En otra realización, R<sup>2d</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -SMe, -OCH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>OEt, metilo, etilo, metoxi y etoxi.

En las fórmulas la e Ib, cada uno de los vértices de anillo a, b, c y d se selecciona independientemente entre N y C(R<sup>4a</sup>), y de uno a dos de dichos vértices de anillo es N. En una realización de la invención, el anillo condensado de seis miembros que tiene vértices a, b, c y d es un anillo de piridina condensado o un anillo de pirimidina condensado. En otra realización de la invención, el anillo condensado de seis miembros que tiene vértices a, b, c y d es un anillo de pirazina condensado. En otra realización de la invención, el anillo condensado de seis miembros que tiene vértices a, b, c y d es un anillo de piridazina condensado.

Pasando al sustituyente R<sup>4a</sup> en las fórmulas la e Ib, en cada aparición, el símbolo R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -



5 NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>-NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, S(O)<sub>3</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -N<sub>3</sub>, -C(C=NOR<sup>f</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -Y, -X<sup>3</sup>Y, -X<sup>3</sup>N<sub>3</sub>, -C(O)NR<sup>f</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -P=O(OR<sup>f</sup>)(OR<sup>g</sup>), -X<sup>3</sup>C(O)NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)NR<sup>f</sup>S(O)R<sup>h</sup> y -X<sup>3</sup>P=O(OR<sup>f</sup>)(OR<sup>g</sup>). El símbolo Y es un anillo de arilo, de heteroarilo o de heterocicloalquilo de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -SR<sup>f</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, y donde cada X<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquileno C<sub>1-4</sub>, alquenileno C<sub>2-4</sub> y alquinileno C<sub>2-4</sub>; cada R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1-4</sub> y ariloxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo; y cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1-4</sub> y ariloxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, donde las porciones alifáticas de X<sup>3</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>o</sup>, -OC(O)NHR<sup>o</sup>, -OC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>o</sup>, -N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, donde R<sup>o</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

25 En una realización de las fórmulas Ia e Ib, el símbolo R<sup>4a</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -Y, -X<sup>3</sup>Y y -X<sup>3</sup>N<sub>3</sub>. El símbolo Y es un arilo de cinco o seis miembros, un heteroarilo de cinco o seis miembros o un anillo de heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -SR<sup>f</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>. X<sup>3</sup> es independientemente alquileno C<sub>1-4</sub>. Los símbolos R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. Las porciones alifáticas de X<sup>3</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> están opcionalmente adicionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>o</sup>, -OC(O)NHR<sup>o</sup>, -OC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>o</sup>, -N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, donde cada R<sup>o</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

40 En otra realización de la invención, el símbolo R<sup>4a</sup> de las fórmulas Ia e Ib es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN e -Y, donde Y es un anillo de arilo de cinco a seis miembros, un anillo de heteroarilo de cinco a seis miembros, o un anillo de heterocicloalquilo de tres a ocho miembros seleccionado entre el grupo que consiste en homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, piranilo, tetrahidrofurano, piperazino, fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, oxazolilo y tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, donde cada R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde las porciones alifáticas de R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>o</sup>, -OC(O)NHR<sup>o</sup>, -OC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>o</sup>, -N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, donde R<sup>o</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

55 En otra realización de la invención, el grupo R<sup>4a</sup> en las fórmulas Ia e Ib se selecciona entre el grupo que consiste en -Y y -X<sup>3</sup>-Y, donde Y se selecciona entre el grupo que consiste en homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, piranilo, tetrahidrofurano, piperazino, fenilo, tienilo, furano, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, piridizino, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y oxadiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -COR<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>h</sup> y -CN, donde cada uno de R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub>, y cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub>. En determinadas realizaciones de la invención, el símbolo Y se selecciona entre el grupo que consiste en imidazolilo, fenilo, piridilo, oxazolilo, pirimidinilo, oxadiazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -

OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -COR<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>h</sup> y -CN, donde cada uno de R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub>, y cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub>. En determinadas otras realizaciones de la invención, el símbolo Y se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, oxazolilo, pirimidinilo, oxadiazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -COR<sup>f</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>h</sup> y -CN, donde cada uno de R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub>, y cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-8</sub>. Dentro de esta realización, en determinados aspectos de la invención, m es un número entero de 0 a 2. En otro aspecto, m es un número entero de 0 a 1.

En otra realización de la invención, el sustituyente R<sup>4a</sup> en las fórmulas la e lb se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>, donde las porciones alifáticas están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>o</sup>, -OC(O)NHR<sup>o</sup>, -OC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>o</sup>, -N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, donde cada R<sup>o</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido. En ciertos casos de esta realización, m es 0 o 1; R<sup>2a</sup> es preferiblemente hidrógeno; y adicionalmente, en otros casos, R<sup>2c</sup> se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En otra realización más, el sustituyente R<sup>4a</sup> en las fórmulas la e lb es halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

El resto R<sup>3a</sup> en el anillo de pirazol en las fórmulas la e lb es imidazolilo.

En una determinada realización de la invención, en los compuestos que tienen las fórmulas la e lb, R<sup>4a</sup> es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -C(O)OR<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>f</sup>, S(O)<sub>3</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, X<sup>3</sup>S(O)<sub>3</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, X<sup>3</sup>N<sub>3</sub> e Y. El símbolo Y es un anillo de cinco a seis miembros, un anillo de heteroarilo de cinco o seis miembros o un anillo de heterocicloalquilo de tres a ocho miembros seleccionado entre el grupo que consiste en homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, piranilo, tetrahydrofuranilo, piperazino, fenilo, piridilo, oxazolilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN. Cada R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde las porciones alifáticas de R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>o</sup>, -OC(O)NHR<sup>o</sup>, -OC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>o</sup>, -N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, donde R<sup>o</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

En una determinada realización de la invención, en los compuestos que tienen las fórmulas la e lb, R<sup>4a</sup> es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -C(O)OR<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, X<sup>3</sup>N<sub>3</sub> e -Y, donde Y es un anillo de cinco a seis miembros, un anillo de heteroarilo de cinco o seis miembros o un anillo de heterocicloalquilo de tres a ocho miembros seleccionado entre el grupo que consiste en homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, piranilo, tetrahydrofuranilo, piperazino, fenilo, piridilo, oxazolilo, pirimidinilo, oxadiazolilo y tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, donde cada R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde las porciones alifáticas de R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>o</sup>, -OC(O)NHR<sup>o</sup>, -OC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>o</sup>, -N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, donde R<sup>o</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido. El subíndice m puede ser de 0 a 2; o como alternativa de 0 a 1.

En otra realización de la invención, en los compuestos que tienen las fórmulas la o lb, el símbolo del resto R<sup>3a</sup> en el anillo de pirazol es imidazol-2-ilo; y opcionalmente, el símbolo R<sup>1</sup>, cuando está presente, se selecciona entre el grupo que consiste en -CO<sub>2</sub>H o alquilo C<sub>1-4</sub>, opcionalmente sustituido con -OH, -OR<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -CO<sub>2</sub>H y -CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>. En otra realización más, R<sup>1</sup>, cuando está presente, es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. m es un número entero de 0 a 2.

En otra realización de la invención, en compuestos de las fórmulas la e lb, el sustituyente R<sup>4a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>f</sup>, NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -Y, -CN, X<sup>3</sup>N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, X<sup>3</sup>Y, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>f</sup>, -

- C(C=NOR<sup>f</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NO<sub>2</sub>, y -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, donde Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo y morfolinilo, y R<sup>h</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, y R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> son cada uno independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>. En ciertos aspectos de esta realización, el sustituyente R<sup>4a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, -CH<sub>3</sub>, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, morfolinilo, oxadiazolilo, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CN, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, NO<sub>2</sub>, -(C=NOH)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.
- En otra realización de la invención, en los compuestos que tienen las fórmulas la o Ib, el subíndice m es 0 o 1; R<sup>2a</sup> es hidrógeno, halógeno o -CN; R<sup>2c</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sup>2d</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -SR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>-OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>-OR<sup>c</sup>, -R<sup>e</sup> y -OR<sup>c</sup>; y el sustituyente R<sup>3a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>, donde las porciones alifáticas de R<sup>3a</sup> están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>o</sup>, -OC(O)NHR<sup>o</sup>, -OC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>o</sup>, -N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, donde cada R<sup>o</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.
- En una realización preferida, en los compuestos de la invención que tienen la fórmula Ib, cuando R<sup>2a</sup> es H, R<sup>2c</sup> es cloro, R<sup>2d</sup> es metoxi, m es 0, a es N, c es N, y b y d son CH.
- En una realización específica, la presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula la e Ib donde el subíndice m es un número entero de 0 a 4. El símbolo R<sup>1</sup> es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> y -X<sup>1</sup>OR<sup>a</sup>, -COR<sup>a</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, X<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y X<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, donde X<sup>1</sup> es alquilenilo C<sub>1-4</sub> y cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; y donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes R<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>m</sup>, -OC(O)NHR<sup>m</sup>, -OC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>m</sup>, -S(O)R<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>m</sup>, -C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NHR<sup>m</sup>, -NHC(O)NHR<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>m</sup>, -N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, donde cada R<sup>m</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido. Los símbolos R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> son cada uno sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, heteroarilo, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>, -C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -X<sup>2</sup>N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CN, -X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -O-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>. Dentro de cada uno de R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup>, X<sup>2</sup> es alquilenilo C<sub>1-4</sub> y cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. Opcionalmente, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo.
- El símbolo R<sup>e</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, arilo y heteroarilo, y cada uno de R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> está opcionalmente adicionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>n</sup>, -OC(O)NHR<sup>n</sup>, -OC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>n</sup>, -S(O)R<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>n</sup>, -C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NHR<sup>n</sup>, -NHC(O)NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>n</sup>, -N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, donde cada R<sup>n</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido; y donde V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -R<sup>c</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup> y -NO<sub>2</sub>. Cada uno de los vértices de anillo a, b, c y d en las fórmulas la e Ib se selecciona independientemente entre N y C(R<sup>4a</sup>), y de uno a dos de dichos vértices de anillo es N. El símbolo R<sup>4a</sup> en las fórmulas la e Ib se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -N<sub>3</sub>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -Y, -X<sup>3</sup>Y y -X<sup>3</sup>N<sub>3</sub>. El símbolo Y es un anillo de arilo, de heteroarilo o de heterocicloalquilo de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -SR<sup>f</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, y donde cada X<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilenilo C<sub>1-4</sub>, alquilenilo C<sub>2-4</sub> y alquinileno C<sub>2-4</sub>; cada R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilenilo C<sub>2-8</sub>, alquinilo C<sub>2-8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1-4</sub> y ariloxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, o

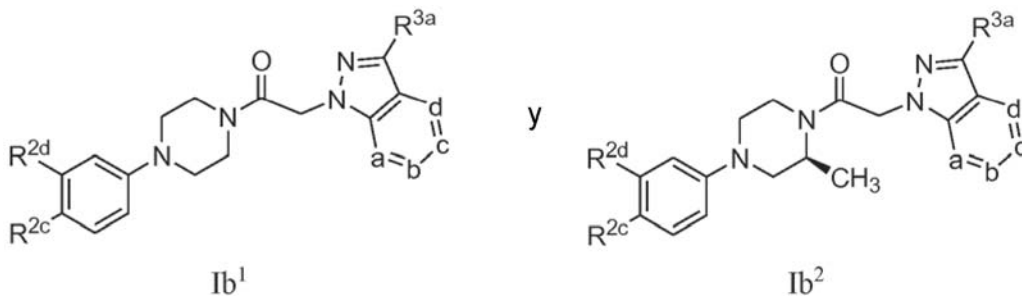
cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo; y cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1-4</sub> y ariloxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, donde las porciones alifáticas de X<sup>3</sup>, F<sup>r</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>o</sup>, -OC(O)NHR<sup>o</sup>, -OC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>o</sup>, -N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, donde R<sup>o</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

En otra realización específica, en compuestos que tienen la fórmula Ia e Ib, R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>OR<sup>a</sup>, -COR<sup>a</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, X<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y X<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, donde X<sup>1</sup> es alqueno C<sub>1-4</sub> y cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. Las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes R<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>m</sup>, -OC(O)NHR<sup>m</sup>, -OC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>m</sup>, -S(O)R<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>m</sup>, -C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NHR<sup>m</sup>, -NHC(O)NHR<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>m</sup>, -N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, donde cada R<sup>m</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido. Los sustituyentes R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, heteroarilo, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -R<sup>e</sup>, -C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -X<sup>2</sup>N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CN, -X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -R<sup>e</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -O-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>; donde dentro de cada uno de R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup>, X<sup>2</sup> es alqueno C<sub>1-4</sub> y cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, u opcionalmente, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo; y cada R<sup>e</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo y heteroarilo, y cada uno de R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> está opcionalmente adicionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>n</sup>, -OC(O)NHR<sup>n</sup>, -OC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>n</sup>, -S(O)R<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>n</sup>, -C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NHR<sup>n</sup>, -NHC(O)NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>n</sup>, -N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>. Cada R<sup>n</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido; y donde V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -R<sup>c</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup> y -NO<sub>2</sub>. Cada uno de los vértices de anillo a, b, c y d en las fórmulas Ia e Ib se selecciona independientemente entre N y C(R<sup>4a</sup>), y de uno a dos de dichos vértices de anillo es N. El sustituyente R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -S(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -N<sub>3</sub>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -Y, -X<sup>3</sup>Y y -X<sup>3</sup>N<sub>3</sub>. El símbolo Y es un anillo de arilo, de heteroarilo o de heterocicloalquilo de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -SR<sup>f</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, y donde cada X<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alqueno C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> y alquino C<sub>2-4</sub> y cada R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1-4</sub> y ariloxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo, y cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C<sub>1-4</sub> y ariloxi-alquilo C<sub>1-4</sub>, donde las porciones alifáticas de X<sup>3</sup>, F<sup>r</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>o</sup>, -OC(O)NHR<sup>o</sup>, -OC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>o</sup>, -N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, donde R<sup>o</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

En otra realización específica de la invención, en compuestos que tienen la fórmula Ia o Ib, cada R<sup>1</sup> es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> y -X<sup>1</sup>OR<sup>a</sup>, donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes R<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>m</sup>, -

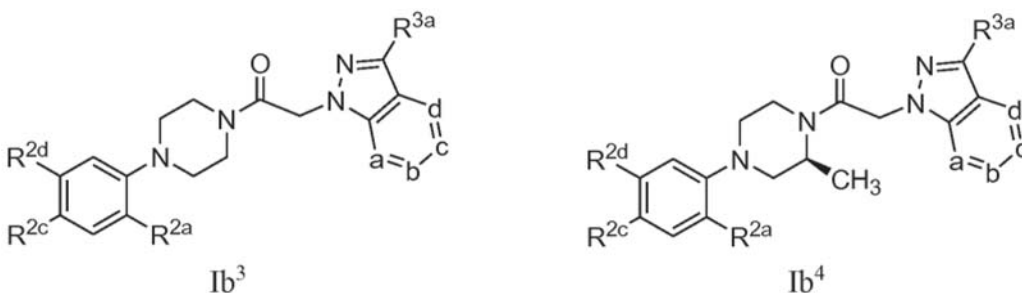
OC(O)NHR<sup>m</sup>, -OC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>m</sup>, -S(O)R<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>m</sup>, -C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NHR<sup>m</sup>, -NHC(O)NHR<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>m</sup>, -N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, donde cada R<sup>m</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido. El sustituyente R<sup>2a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, heteroarilo, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>, -C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -X<sup>2</sup>N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CN, -X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y -X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>. Cada uno de los sustituyentes R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -R<sup>e</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -O-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> y -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>. Cada sustituyente R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -C(C=NOR<sup>f</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, X<sup>3</sup>SO<sub>3</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -Y, -X<sup>3</sup>Y, -X<sup>3</sup>N<sub>3</sub>, donde Y se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo de arilo de cinco o seis miembros, un anillo de heteroarilo de cinco o seis miembros y un anillo de heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, donde dicho grupo Y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -SR<sup>f</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, y donde cada X<sup>3</sup> es independientemente alquilenos C<sub>1-4</sub>, y cada R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde las porciones alifáticas de X<sup>3</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> están opcionalmente adicionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>o</sup>, -OC(O)NHR<sup>o</sup>, -OC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>o</sup>, -N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)NH<sub>2</sub> y -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, donde cada R<sup>o</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido.

En otra realización de la invención, el compuesto de la invención que tiene la fórmula Ib se representa por las fórmulas Ib<sup>1</sup> e Ib<sup>2</sup>:



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o N-óxido del mismo. En una realización, en las fórmulas Ib<sup>1</sup> e Ib<sup>2</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> son cada uno un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>3a</sup> en el anillo de pirazol es un grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>; y el vértice de anillo a es nitrógeno y los vértices de anillo b, c y d son cada uno C(H). Dentro de determinados aspectos de esta realización, R<sup>2c</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo; y R<sup>2d</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, trifluorometilo y 2-fluoroetoxi.

En otra realización de la invención, el compuesto de la invención que tiene la fórmula Ib se representa por las fórmulas Ib<sup>3</sup> e Ib<sup>4</sup>:



o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato y un N-óxido del mismo. En una realización, en las fórmulas Ib<sup>3</sup> e

- 5 lb<sup>4</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> son cada uno un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>3a</sup> en el anillo de pirazol es un grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>; y el vértice de anillo a es nitrógeno y los vértices de anillo b, c y d son cada uno C(H). Dentro de determinados aspectos de esta realización, R<sup>2a</sup> y R<sup>2c</sup> en cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo; y R<sup>2d</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, trifluorometilo y 2-fluoroetoxi.

Una familia de compuestos específicos de particular interés que tienen las fórmulas la e Ib consiste en compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o N-óxidos de los mismos, tal como se expone en la Tabla 1.

10

**Tabla 1**

68. 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 69. 1-[4-(4-Cloro-3-etoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 70. 1-{4-[4-Cloro-3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-piperazin-1-il}-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 71. 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 72. 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 73. 1-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 74. 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 75. 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 76. 1-{4-[4-Cloro-3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-2-metil-piperazin-1-il}-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 77. 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 78. 1-[4-(4-Cloro-5-etoxi-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 79. 1-[4-(4-Cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 80. 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 81. 1-[4-(4-Cloro-3-etoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 82. 1-{4-[4-Cloro-2-fluoro-5-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-piperazin-1-il}-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 83. 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 84. 1-[4-(4-Cloro-3-metil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 85. 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona  
 86. 2-[4-Amino-3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona  
 87. 2-[5-Cloro-3-(1H-imidazol-2-il)-indazol-1-il]-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona  
 88. 2-[6-Cloro-3-(1H-imidazol-2-il)-indazol-1-il]-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona

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

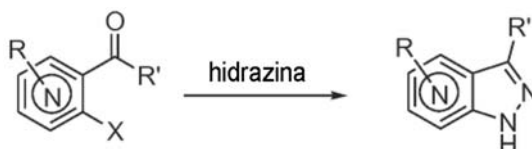
15

Preparación de compuestos

Como se proporciona en los ejemplos a continuación, los compuestos e intermedios de la presente invención pueden ser preparados por un experto en la materia a modo de ensamblaje de componentes. Los esquemas 1A - 1M ilustran una diversidad de métodos para la preparación de una diversidad de derivados de tipo azaindazol. En cada uno de estos esquemas, X es halógeno; Nu es grupo nucleófilo; el símbolo  $\text{\textcircled{N}}$  dentro de un anillo de arilo indica el reemplazo de uno a dos carbono(s) de dicho(s) vértice (vértices) de anillo de arilo con átomo(s) de nitrógeno; L es un ligando; y los sustituyentes no interferentes se proporcionan como -R, -R', -R'' y -R'''.

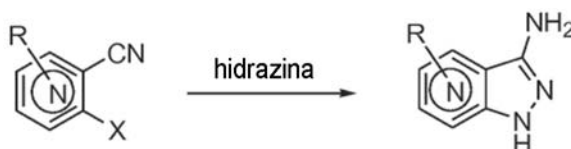
10 **Esquema 1A**

El esquema 1A muestra la síntesis de derivados de azaindazol a partir de halo-piridina-carbaldehído o cetona.



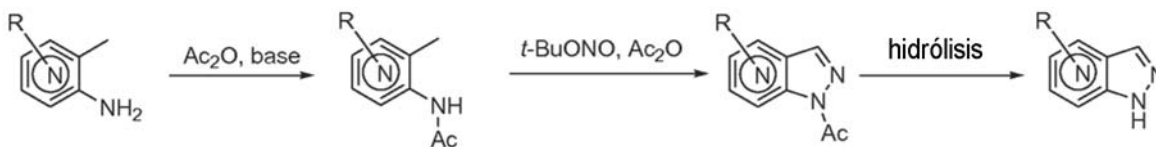
15 **Esquema 1B**

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



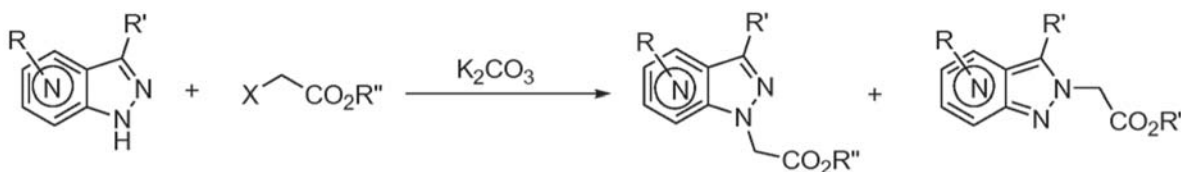
20 **Esquema 1C**

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



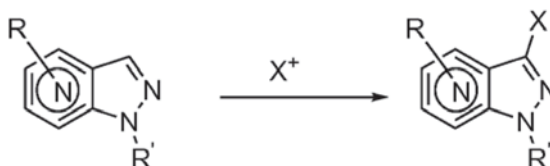
25 **Esquema 1D**

El esquema 1D muestra la reacción de derivados de azaindazol con un  $\alpha$ -haloacetato o  $\alpha$ -haloacetamida.



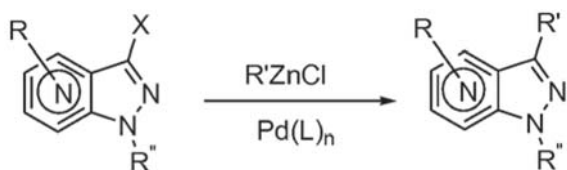
30 **Esquema 1E**

El esquema 1E muestra la reacción de derivados de azaindazol con una fuente de halógeno electrófila (X+).



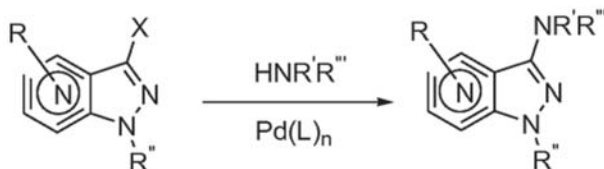
35 **Esquema 1F**

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



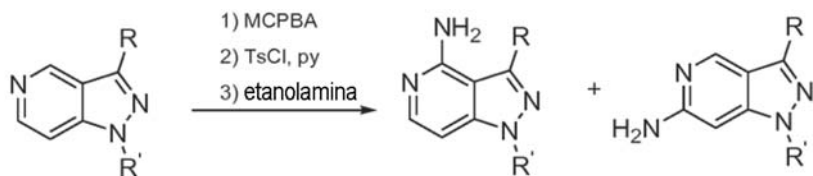
**Esquema 1G**

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



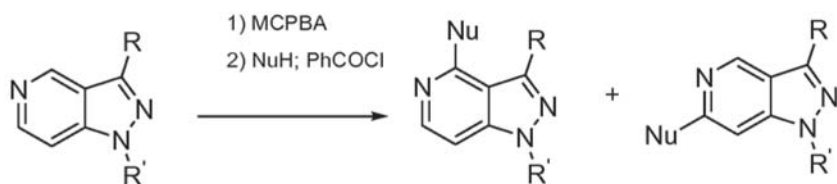
**Esquema 1H**

10 El esquema 1H muestra la aminación de un derivado de azaindazol.



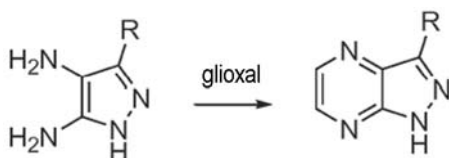
**Esquema 1I**

15 El esquema 1I muestra la funcionalización de un derivado de azaindazol.



**Esquema 1J**

20 El esquema 1J muestra la síntesis de un derivado de pirazolopirazina.

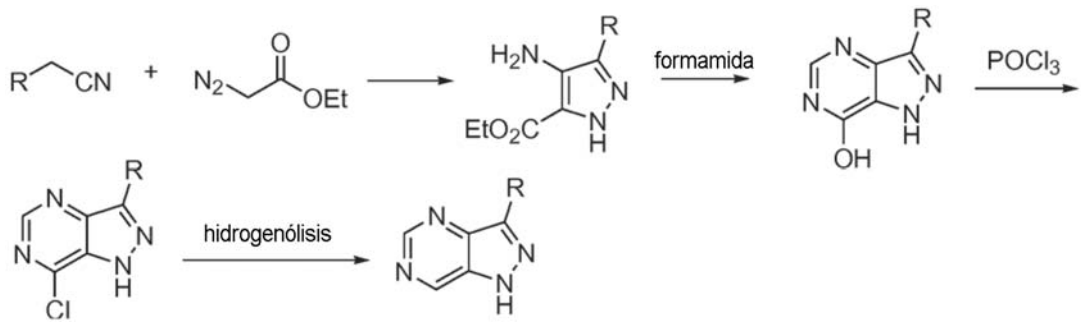


**Esquema 1K**

25 El esquema 1K muestra la síntesis de un derivado de pirazolopirimidina.

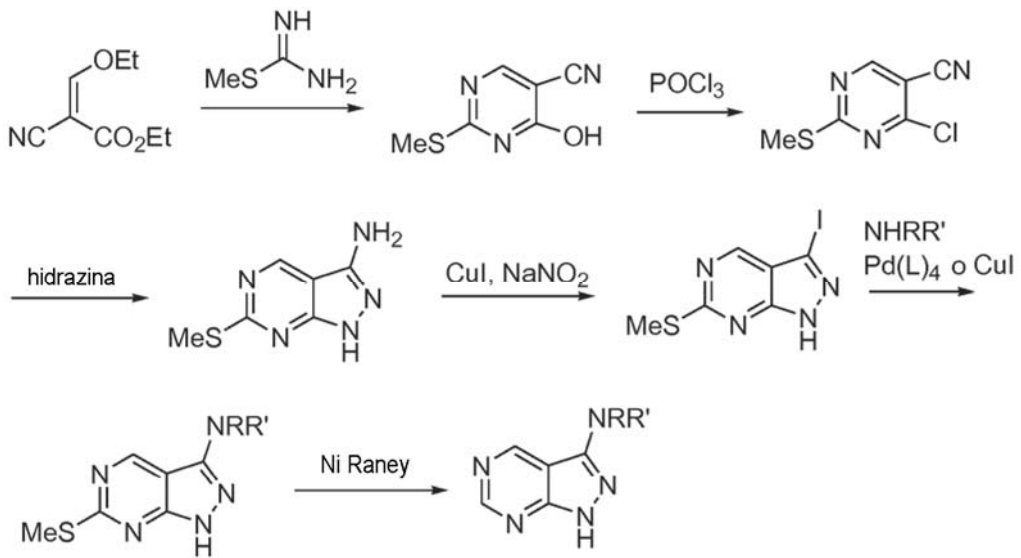
30





**Esquema 1L**

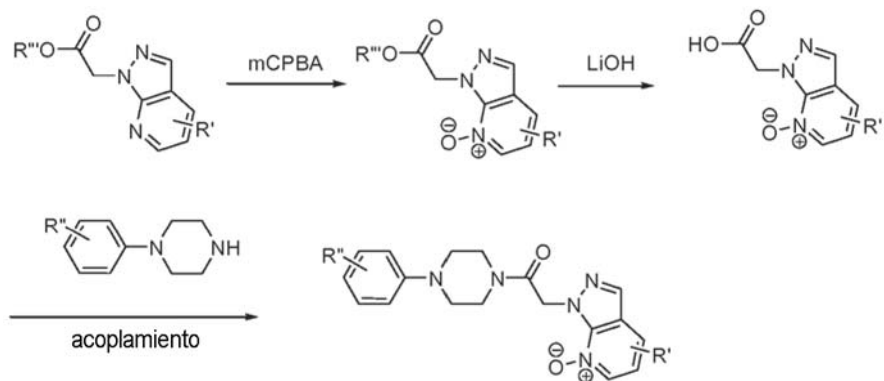
5 El esquema 1L muestra la síntesis de un derivado de pirazolopirimidina.



**Esquema 1M**

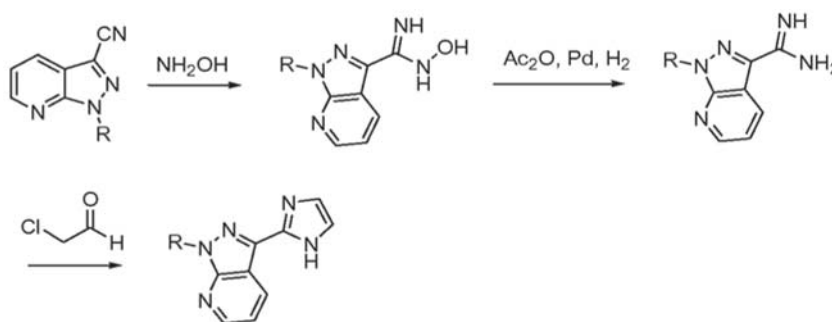
10

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



**Esquema 1N**

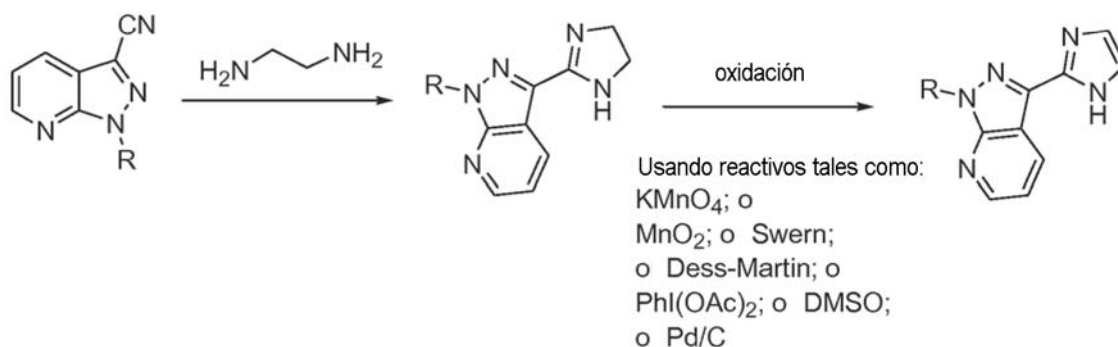
El esquema 1N muestra la síntesis de derivados de 3-imidazolil-azaindazoles.



El esquema 1N ilustra la síntesis de pirazolo[3,4-b]piridinas sustituidas con 3-imidazolilo donde R representa un sustituyente no interferente, tal como, por ejemplo, un grupo protector, un carboxi éster o el resto del compuesto de fórmula Ib. Como se muestra en el Esquema 1N, la reacción de  $\text{NH}_2\text{OH}$  con 3-ciano pirazolo[3,4-b]piridina proporciona un compuesto de hidroxilamidina, que tras reducción usando gas hidrógeno y un catalizador (por ejemplo, Pd/C o  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ), produce el producto de amidina. La ciclación de la amidina por tratamiento con cloroacetaldehído producirá el producto de imidazol.

10 **Esquema 1O**

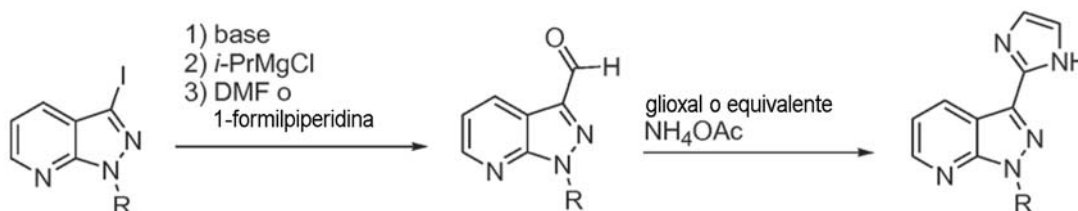
El esquema 1O muestra la síntesis de derivados de 3-imidazolil-azaindazoles.



El esquema 1O ilustra la síntesis de pirazolo[3,4-b]piridinas sustituidas con 3-imidazolilo. R' representa un sustituyente no interferente, tal como, por ejemplo, un grupo protector, un carboxi éster, o el resto del compuesto de fórmula Ib. Como se muestra en el Esquema 1O, la reacción de 3-ciano-pirazolo[3,4-b]piridina con etilen diamina produce el producto de imidazolina ciclado, que tras oxidación produce el imidazol.

**Esquema 1P**

El esquema 1P muestra la síntesis de derivados de 3-imidazolil-azaindazoles. Los 3-imidazolil-azaindazoles que se muestran en el Esquema 1P se pueden producir a escala de kilogramos usando la ruta de síntesis bosquejada.



El esquema 1P ilustra la síntesis de pirazolo[3,4-b]piridinas sustituidas con 3-imidazolilo, donde R' representa un sustituyente no interferente, tal como, por ejemplo, un grupo protector, o un carboxi éster, o el resto del compuesto de fórmula I (véanse también los Ejemplos). Como se muestra en el Esquema 1P, usando un proceso de transmetalación, un intermedio de 3-yodopirazolo[3,4-b]piridina se puede convertir en un intermedio de 3-formil-pirazolo[3,4-b]piridina, que tras el tratamiento con glioxal, se cicla para formar un producto de 3-imidazolil-pirazolo[3,4]piridina.

**IV. Composiciones farmacéuticas**

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

Se pretende que el término "composición", tal como se usa en el presente documento, abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el destinatario de la misma.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención pueden presentarse en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia y suministro de fármacos. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que forma uno o más ingredientes opcionales. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el principio activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o con ambos y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo objeto se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso patológico o la enfermedad.

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

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Adicionalmente, pueden prepararse emulsiones con un ingrediente no miscible en agua, tal como aceites y estabilizarse con tensioactivos, tales como mono-diglicéridos, ésteres de PEG y similares.

Las suspensiones acuosas contienen los principios activos en premezcla con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, etilo o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de aráquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Para proporcionar una preparación oral sabrosa, se pueden añadir agentes edulcorantes como los que se han definido anteriormente, así como agentes aromatizantes. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y

uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

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

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

- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una solución oleaginoso o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o  
20 humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butano diol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin,  
25 puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

- También pueden administrarse los compuestos de la presente invención en forma de supositorios para administración  
30 rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas convencionales pero líquido a la temperatura del recto y por lo tanto, se derretirán en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, los compuestos pueden administrarse por suministro ocular mediante soluciones o pomadas. Aún adicionalmente, puede lograrse el suministro transdérmico de los compuestos objeto mediante parches iontoforéticos y similares. Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc. que contienen  
35 los compuestos de la presente invención. Como se usa en el presente documento, se pretende que la aplicación tópica también incluya el uso de enjuagues bucales y gargarismos.

- En una realización ejemplar, el agente inhibidor de la presente invención puede depositarse dentro de un dispositivo  
40 médico, tal como una endoprótesis, para su suministro en el sitio de tratamiento para tratar una parte del organismo.

- Las endoprótesis se han empleado como vehículos de suministro para agentes terapéuticos (es decir, fármacos). Las endoprótesis intravasculares normalmente se implantan de manera permanente en los vasos coronarios o periféricos. Los diseños de las endoprótesis incluyen aquellos de las Patentes de los Estados Unidos n.º 4.733.655 (Palmaz),  
45 4.800.882 (Gianturco) o 4.886.062 (Wiktor). Dichos diseños incluyen endoprótesis tanto de metal como poliméricas, así como endoprótesis autoexpansibles o expansibles mediante un balón. Las endoprótesis también pueden emplearse para suministrar un fármaco en el sitio de contacto con la vasculatura, tal como se divulga en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.102.417 (Palmaz) y en las Solicitudes de Patente Internacional WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) y WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center), la Patente de los Estados Unidos n.º 5.419.760 (Narciso, Jr.) y la Patente de los Estados Unidos n.º 5.429.634 (Narciso, Jr.), por ejemplo. También se han usado endoprótesis para  
50 suministrar virus a la pared de un lumen para el suministro de genes, como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos N.º de Ser. 08/746.404, presentada el 8 de noviembre de 1996 (Donovan et al.).

- El término "depositado" significa que el agente inhibidor se usa para recubrir, se adsorbe, se coloca o de otro modo  
55 incorpora al dispositivo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el agente inhibidor puede incluirse y liberarse desde el interior ("tipo matriz") o estar rodeado y liberarse a través de ("tipo depósito") materiales poliméricos que recubren o abarcan el dispositivo médico. En este último ejemplo, el agente inhibidor puede estar atrapado dentro de los materiales poliméricos o acoplarse a los materiales poliméricos usando una o más de las técnicas para generar dichos materiales conocidas en la técnica. En otras formulaciones, el agente inhibidor puede estar unido a la superficie del dispositivo médico sin necesidad de un recubrimiento, mediante enlaces desprendibles y liberarse con el paso del  
60 tiempo, puede retirarse mediante procesos mecánicos o químicos activos o se encuentra en una forma inmovilizada permanente que presenta el agente inhibidor en el sitio de implantación.

- En una realización, el agente inhibidor puede incorporarse con composiciones poliméricas durante la formación de recubrimientos biocompatibles para dispositivos médicos, tales como endoprótesis. Los recubrimientos producidos a  
65 partir de estos componentes son normalmente homogéneos y son útiles para recubrir una serie de dispositivos diseñados para su implante.

El polímero puede ser un polímero bioestable o bioabsorbible, dependiendo de la tasa de liberación deseada o del grado de estabilidad del polímero deseado, pero se prefiere un polímero bioabsorbible para esta realización ya que, a diferencia de un polímero bioestable, no estará presente un largo tiempo después del implante para provocar cualquier respuesta adversa local crónica. Los polímeros bioabsorbibles que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, poli(ácido L-láctico), policaprolactona, poliglicólido (PGA), poli(láctida-co-glicólido) (PLLA/PGA), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, poliortoésteres, polianhídridos, poli(ácido glicólico), poli(ácido D-láctico), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico), poli(D,L-láctida) (PLA), poli(L-láctida) (PLLA), poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno) (PGA/PTMC), óxido de polietileno (PEO), polidioxanona (PDS), polifosfoéster, polifosfoéster uretano, poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), copoli(éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), oxalatos de polialquileño, polifosfacenos y biomoléculas tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos, copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles y otros polímeros bioabsorbibles conocidos en la técnica. Asimismo, podrían usarse polímeros biestables con una respuesta tisular crónica relativamente baja, tales como poliuretanos, siliconas y poliésteres y también podrían usarse otros polímeros en caso de que pudieran disolverse y curarse o polimerizarse en el dispositivo médico, tales como poliolefinas, copolímeros de poliisobutileno y etileno-alfaolefina; polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tales como cloruro de polivinilo; polivinilpirrolidona; éteres de polivinilo, tales como éter de polivinilmetilo; haluros de polivinilideno, tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno; poliacrilonitrilo, polivinilcetonas; aromáticos de polivinilo, tales como poliestireno, ésteres de polivinilo, tales como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas, tales como copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS y copolímeros de etileno-acetato de vinilo; copolímero de pirano; polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol; polihidroxi-etil-aspartamida-fenol; óxido de polietileno-pollisina sustituida con restos de palmitoilo; poliamidas, tales como Nailon 66 y policaprolactama; resinas alquídicas, policarbonatos; polioximetilenos; poliimidias; poliéteres; resinas epoxi, poliuretanos; rayón; rayón-triacetato; celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa; acetato butirato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa; y carboximetilcelulosa.

Pueden formarse polímeros y matrices poliméricas semipermeables en artículos conformados, tales como válvulas, endoprótesis vasculares, tubos, prótesis y similares.

En una realización de la invención, el agente inhibidor de la invención se acopla a un polímero o matriz polimérica semipermeable a la que se da forma de endoprótesis o de dispositivo de injerto de endoprótesis.

Normalmente, los polímeros se aplican a la superficie de un dispositivo implantable mediante recubrimiento por centrifugado, inmersión o rociado. También pueden usarse para este fin métodos adicionales conocidos en la técnica. Los métodos de pulverizado incluyen métodos tradicionales así como técnicas de microdispersión con un dispensador de tipo chorro de tinta. Adicionalmente, puede depositarse un polímero sobre un dispositivo implantable usando fotomodelado para colocar el polímero únicamente en partes específicas del dispositivo. Este recubrimiento del dispositivo proporciona una capa uniforme alrededor del dispositivo, lo que permite una mejor dispersión de los diversos analitos por todo el recubrimiento del dispositivo.

En realizaciones preferidas de la invención, el agente inhibidor se formula para su liberación desde el recubrimiento polimérico al ambiente en el que se coloca el dispositivo médico. Preferentemente, el agente inhibidor se libera de una manera controlada durante un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, meses) usando al menos una de diversas técnicas de sobra conocidas que implican vehículos o capas de polímero para controlar la elución. Algunas de estas técnicas se han descrito previamente en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 20040243225A1.

Además, tal como se describe, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 6.770.729, pueden manipularse los reactivos y las condiciones de reacción de las composiciones poliméricas de tal forma que pueda controlarse la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico. Por ejemplo, puede modularse el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos poliméricos para controlar la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico. En una variación de este tema, puede controlarse el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos poliméricos para modular la capacidad de un analito que está presente en el ambiente en el que se coloca el dispositivo médico (por ejemplo, un analito que facilita la descomposición o la hidrólisis de cierta parte del polímero) para acceder a uno o más componentes dentro de la composición polimérica (y por ejemplo, regular de este modo la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico). Otra realización más de la invención incluye un dispositivo que tiene una diversidad de recubrimientos poliméricos, cada uno de los cuales tiene una serie de coeficientes de difusión. En tales realizaciones de la invención, puede modularse la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico mediante la diversidad de recubrimientos poliméricos.

En otra realización de la invención, se controla la liberación del agente inhibidor desde el recubrimiento polimérico modulando una o más de las propiedades de la composición polimérica, tal como la presencia de uno o más compuestos endógenos o exógenos o como alternativa, el pH de la composición polimérica. Por ejemplo, pueden diseñarse determinadas composiciones poliméricas para liberar un agente inhibidor en respuesta a una reducción en el pH de la composición polimérica. Como alternativa, pueden diseñarse determinadas composiciones poliméricas

para liberar el agente inhibidor en respuesta a la presencia de peróxido de hidrógeno.

#### V. Métodos de tratamiento de enfermedades moduladas por CCR1

5 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en métodos de  
tratamiento de afecciones o enfermedades mediadas por CCR1 mediante la administración a un sujeto que padece  
dicha enfermedad o afección de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I anterior. En el  
presente documento, la definición de "sujeto" incluye animales, tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitación,  
10 primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y  
similares.

CCR1 proporciona una diana para interferir con o promover aspectos específicos de la función de las células  
inmunitarias o dicho de un modo más general, con funciones asociadas con la expresión de CCR1 en una gran  
variedad de tipos celulares en un mamífero, tal como se un ser humano. Los compuestos que inhiben a CCR1 son  
15 particularmente útiles para modular la función de monocitos, macrófagos, linfocitos, granulocitos, células NK,  
mastocitos, células dendríticas, neutrófilos y determinadas células de origen inmunitario (por ejemplo, osteoclastos)  
con fines terapéuticos. Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles en la prevención  
y/o el tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias y de regulación inmunitaria  
(véase Saeki, et al., Current Pharmaceutical Design 9:1201-1208 (2003)).

20 Por ejemplo, puede administrarse uno de los compuestos de la presente invención que inhibe una o más funciones de  
CCR1 para inhibir (es decir, reducir o prevenir) la inflamación o la infiltración celular asociada con un trastorno  
inmunitario. Como resultado, pueden inhibirse uno o más procesos inflamatorios, tales como emigración o infiltración  
de leucocitos, quimiotaxis, exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o la liberación de mediadores inflamatorios.  
25 Por ejemplo, puede inhibirse la infiltración de monocitos a un sitio de inflamación (por ejemplo, una articulación  
afectada por la artritis o en el SNC en MS) de acuerdo con el método.

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

Pueden tratarse enfermedades y afecciones asociadas con la inflamación, trastornos inmunitarios e infecciones  
usando los compuestos de la presente invención. En una realización preferida, la enfermedad o afección es una en la  
que se desean inhibir o promover las acciones de las células inmunitarias, tales como monocitos, macrófagos,  
35 linfocitos, granulocitos, células NK, mastocitos, células dendríticas o determinadas células de origen inmunitario (por  
ejemplo, osteoclastos), para modular la respuesta inflamatoria o autoinmunitaria.

40 En un grupo de divulgaciones, pueden tratarse enfermedades o afecciones, incluyendo enfermedades crónicas, de  
seres humanos u otras especies, con moduladores de la función de CCR1. Estas enfermedades o afecciones incluyen:  
(1) enfermedades alérgicas, tales como respuestas de anafilaxia sistémica o de hipersensibilidad, alergias a fármacos,  
alergias a picaduras de insectos y alergias alimentarias, (2) enfermedades inflamatorias del intestino, tales como  
enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatitis inflamatorias, tales como  
45 dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria y prurito, (5) vasculitis, (6)  
espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, tales como asma alérgico,  
rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar y similares, (9) enfermedades autoinmunitarias, tales  
como fibromialgia, esclerodermia, espondilitis anquilosante, AR juvenil, enfermedad de Still, AR juvenil poliarticular,  
AR juvenil paucarticular, polimialgia reumática, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artrosis, artritis poliarticular,  
50 esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, diabetes tipo II, glomerulonefritis y similares, (10)  
rechazo de injertos, incluyendo rechazo de aloinjertos y enfermedad de injerto contra hospedador, y (11) otras  
enfermedades en las que se desea inhibir respuestas inflamatorias o trastornos inmunitarios, tales como enfermedad  
cardiovascular, incluyendo aterosclerosis y reestenosis, miositis, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo,  
enfermedad de Alzheimer), encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, septicemia, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica,  
55 otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet y gota y alergias alimentarias  
inmunomediadas, tales como enfermedad celíaca.

En otro grupo de divulgaciones, las enfermedades o afecciones se pueden tratar con moduladores de la función de  
CCR1. Los ejemplos de enfermedades que pueden tratarse con los moduladores de la función de CCR1 incluyen  
60 cánceres, enfermedades cardiovasculares, enfermedades en las que están implicadas la angiogénesis o la  
neovascularización (enfermedades neoplásicas, retinopatía y degeneración macular), enfermedades infecciosas  
(infecciones víricas, por ejemplo, infección por VIH e infecciones bacterianas) y enfermedades por inmunosupresión,  
tales como afecciones por trasplantes de órganos y afecciones por trasplantes de piel. Se pretende que la expresión  
"afecciones por trasplante de órganos" incluya afecciones por trasplante de médula ósea y afecciones por trasplante  
65 de órganos (por ejemplo, riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o una combinación de los mismos).

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir y tratar una gran variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias y de la regulación inmunitaria.

5 Dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar y del estado del sujeto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), mediante implante (por ejemplo, como cuando el compuesto se acopla a un dispositivo de endoprótesis), mediante un pulverizador de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden formularse, solos o conjuntamente, en formulaciones de dosis unitaria adecuadas que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos convencionales farmacéuticamente  
10 aceptables adecuados para cada ruta de administración.

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

25 Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de la dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, características hereditarias, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, así como el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección concreta para el sujeto que se somete a terapia.  
30

Pueden tratarse o prevenirse enfermedades y afecciones asociadas con la inflamación, trastornos inmunitarios, infecciones y el cáncer con los presentes compuestos y composiciones.

35 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden combinarse con otros compuestos y composiciones que tienen utilidades relacionadas para prevenir o tratar la afección o enfermedad de interés, tales como trastornos, afecciones y enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, artrosis, artritis psoriásica, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma y las patologías indicadas anteriormente.  
40

Por ejemplo, para tratar o prevenir la inflamación o la autoinmunidad o por ejemplo, la pérdida ósea asociada con la artritis, pueden usarse los presentes compuestos y composiciones conjuntamente con un agente antiinflamatorio o analgésico, tal como un agonista de opiáceos, un inhibidor de lipooxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipooxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucinas, tal como un inhibidor de interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo, con un compuesto, tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindaco, tenidap y similares. De manera similar, los presentes compuestos y composiciones pueden administrarse con un analgésico listado anteriormente; un potenciador, tal como cafeína, un antagonista de H<sub>2</sub> (por ejemplo, ranitidina), simeticona, aluminio o hidróxido de magnesio; un descongestivo, tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxi-efedrina; un antitusivo, tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante.  
45  
50

55 Asimismo, los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden ser para su uso en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos y las composiciones de la presente invención. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera contemporánea o secuencial con un compuesto o una composición de la presente invención. Cuando se usa un compuesto o una composición de la presente invención de manera contemporánea con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto o la composición de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos o agentes terapéuticos diferentes, además de un compuesto o una composición de la presente invención. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto o una composición de la presente invención, ya se administren de manera separada o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, aunque sin limitación: (a) antagonistas de VLA-4, (b) corticosteroides, tales como  
60  
65

beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prednisolona, dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, budesonida, triamcinolona, salmeterol, salmeterol, salbutamol, formeterol; (c) inmunosupresores, tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506 y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CellCept®);  
 5 (d) antihistamínicos (antagonistas de la histamina H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metildiazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolol, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina y similares; (e) agentes anti-asmáticos no esteroideos (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, ospetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromolin sódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrieno (por ejemplo, zafmlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106, 203), inhibidores de la síntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclufenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico y sulfasalazina) y las pirazolonas (por ejemplo, apazona, benzopiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona);  
 10 (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®); (h) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE IV); (i) compuestos de oro, tales como auranofina y aurotioglucosa, (j) etanercept (Enbrel®), (k) terapias con anticuerpos, tales como ortoclon (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®) e infliximab (Remicade®), (l) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX<sub>3</sub>CR1 y CXCR6; (m) lubricantes o emolientes, tales como vaselina y lanolina, (n) agentes keratolíticos (por ejemplo, tazaroteno), (o) derivados de la vitamina D<sub>3</sub>, por ejemplo, calcipotrieno o calcipotriol (Dovonex®), (p) PUVA, (q) antralina (Drithrocreme®), (r) etretinato (Tegison®) e isotretinoína y (s) agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple, tales como interferón β-1β (Betaseron®), interferón β-1α (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatiramer (Capoxone®), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida (t) DMARDS tales como metotrexato (u) otros compuestos, tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos; hidroxicloroquina; D-penicilamina; antimetabolitos, tales como azatioprina, 6-mercaptapurina y metotrexato; inhibidores de la síntesis de ADN, tales como hidroxiaurea y alteradores de los microtúbulos, tales como colchicina. La relación de peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con un AINE, la relación en peso del compuesto de la presente invención al AINE variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos se encontrarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.  
 35  
 40

## VI. EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar la invención reivindicada. Los compuestos de la invención reivindicada se marcan con un asterisco.  
 45

Los reactivos y disolventes usados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.). Los espectros RMN <sup>1</sup>H se registraron en un espectrómetro de RMN Varian Mercury de 400 MHz. Se proporcionan máximos significativos relativos a TMS y se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete) y número de protones. Los resultados de la espectrometría de masas se presentan como la relación de masa por carga, seguida de la abundancia relativa de cada ion (entre paréntesis). En los ejemplos, se indica un solo valor de m/e para el ion M+H (o, según se indica, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. El análisis por espectrometría de masas de ionización por electropulverización (IEP) se realizó en un espectrómetro de masas de electropulverización Hewlett-Packard MSD usando HP1 100 HPLC para la entrega de la muestra. Normalmente, el analito se disolvió en metanol a 0,1 mg/ml y se infundió 1 microlitro con el disolvente de entrega en el espectrómetro de masas, que exploró entre 100 y 1500 dalton. Todos los compuestos pudieron analizarse en el modo ESI positivo, usando acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 1 % como disolvente de entrega. Los compuestos proporcionados a continuación también pudieron analizarse en el modo IEP negativo, usando NH<sub>4</sub>OAc 2 mM en acetonitrilo/agua como sistema de entrega.  
 50  
 55  
 60

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención se pueden sintetizar como se describe a continuación, usando una diversidad de reacciones conocidas por los expertos en la materia. Una muestra de rutas útiles a los derivados de azaindazol y ciertos compuestos de la invención se proporcionan a continuación o en cualquier otra parte dentro de la presente solicitud. En las descripciones de las síntesis que siguen, algunos de los precursores de subunidades heteroaromáticas y arilpiperazina se obtuvieron de fuentes comerciales. Estas fuentes comerciales  
 65



incluyen Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., TCI-America, Alfa Aesar, Davos Chemicals y GFS Chemicals. Determinados compuestos de arilpiperazina pertinentes se pueden obtener comercialmente. Otros se podrían preparar como se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 11/008.774 (el documento US 2006-0106218 A). Asimismo, se han empleado técnicas químicas convencionales para enlazar la arilpiperazina y las subunidades heteroaromáticas (ya se obtengan comercialmente o se preparen mediante los métodos a continuación) usando un enlazador adecuadamente optimizado, tal como la unidad de acetilo descrita en el cuerpo de esta invención.

Un experto en la materia también reconocerá que pueden emplearse métodos alternativos para sintetizar los compuestos diana de la presente invención, y que los enfoques descritos en el cuerpo del presente documento no son exhaustivos, pero sí proporcionan vías prácticas y ampliamente aplicables de los compuestos de interés.

Determinadas moléculas reivindicadas en la presente patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y se reivindican todas las variantes de ese tipo de estos compuestos.

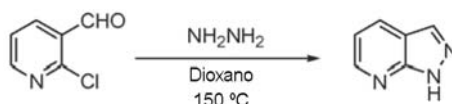
La regioisomería es una propiedad común en la química orgánica, y es especialmente común en lo que respecta a determinados tipos estructurales proporcionados en el presente documento. Los expertos en la materia reconocerán, con respecto a los compuestos descritos en el presente documento, que las reacciones de acoplamiento con los sistemas de anillo heteroaromático pueden conducir a uno cualquiera o a una mezcla de regioisómeros detectables.

La descripción detallada de los procedimientos experimentales usados para sintetizar los compuestos clave en el presente texto conduce a moléculas que se describen mediante los datos físicos que las identifican así como mediante las representaciones estructurales asociadas a ellas.

Los expertos en la materia también reconocerán que durante los procedimientos de tratamiento convencionales de la química orgánica, se usan con frecuencia ácidos y bases. A veces se producen las sales de los compuestos originales, si poseen la acidez o basicidad intrínseca necesaria, durante los procedimientos experimentales descritos en la presente patente.

### Ejemplo 1

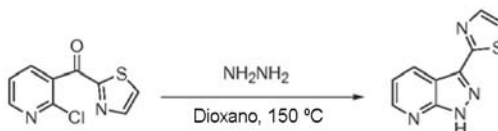
#### Síntesis de 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina.



2-Cloro-3-formilpiridina (15,02 g, 106 mmol, 1 equiv.), hidrazina (10 ml, exceso) y dioxano (90 ml) se combinaron en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron a 150 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar un residuo en bruto que se diluyó con diclorometano (600 ml). La solución orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en forma de un polvo de color amarillo que se usó sin purificación adicional: CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 120,3, R<sub>f</sub> 0,20 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5µ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

### Ejemplo 2

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

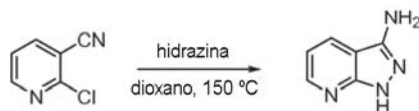


A una suspensión de 2-cloro-3-[(2-tiazolil)carbonil]piridina (257,5 mg, 1,2 mmol, 1 equiv.) en dioxano (3 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió hidrazina (2 ml). La mezcla se calentó a 150 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar un residuo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

de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

### Ejemplo 3

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

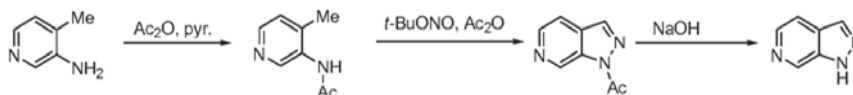


10 2-Cloro-3-cianopiridina (2,77 g), hidrazina (5 ml) y dioxano (100 ml) se combinaron en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron a 150 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar un residuo en bruto. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución de NaCl saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

15

### Ejemplo 4

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



20

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

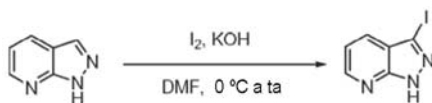
25

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

35

40 Síntesis de 1H-pirazolo[3,4-c]piridina: A una solución de 1-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il-etanona (20,2 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (0,5 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 0,25 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró entonces al vacío para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 1H-pirazolo[3,4-c]piridina en forma de un polvo de color blanco, que se usó sin purificación adicional:

45 CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 120,3, R<sub>f</sub> 0,22 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5µ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

**Ejemplo 5****Síntesis de 3-Yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.**

5

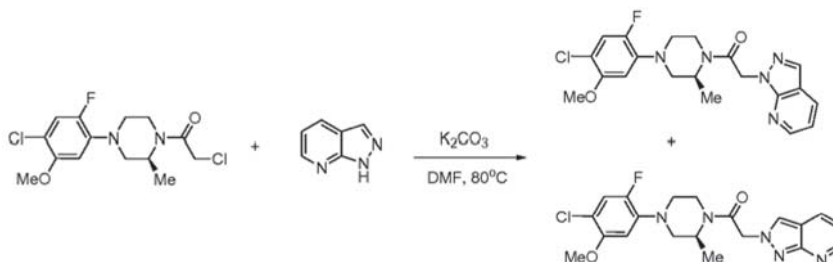
A una solución de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina (500,0 mg, 4,2 mmol, 1 equiv.) en DMF (10 ml) a 0 °C, se añadió yodo (2,13 g, 8,4 mmol, 2 equiv.) e hidróxido potásico (943 mg, 16,8 mmol, 4 equiv.). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se inactivó lentamente con solución (10 ml) de tiosulfato sódico (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) saturada, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y se añadió salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar 3-Yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,02 g) en forma de un polvo de color amarillo que se usó sin purificación adicional: CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 246,2, R<sub>f</sub> 2,17 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

10

15

**Ejemplo 6****Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(S)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridina-1-iletanona y 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(S)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridina-2-iletanona.**

20



25

30

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

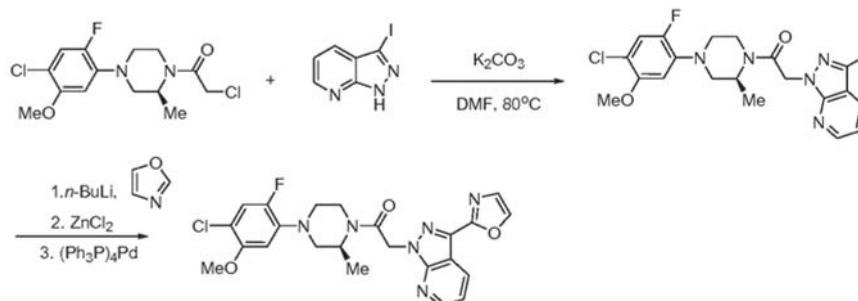
35

40

Para 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(S)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridina-1-iletanona; CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 418,5, R<sub>f</sub> 2,34 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo): Para 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(S)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridina-2-iletanona; CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 418,5, R<sub>f</sub> 2,00 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

**Ejemplo 7****Síntesis de 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona.**

5



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

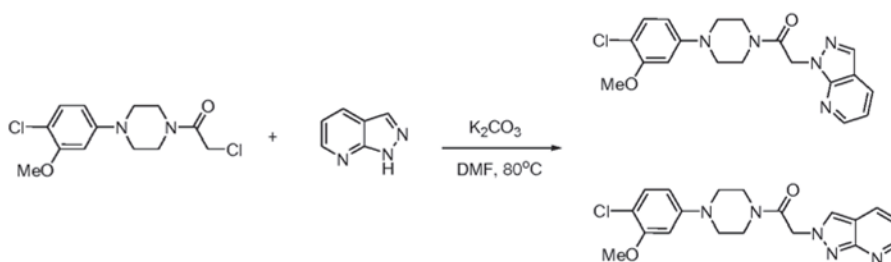
10

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona: A una solución de oxazol (40  $\mu$ l, 0,54 mmol, 3 equiv.) en tetrahidrofurano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota *n*-butillitio (2,5 M en Hexano, 220  $\mu$ l, 0,54 mmol, 3 equiv.). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min más, seguido de la adición de ZnCl<sub>2</sub> (0,5 M en THF, 1,5 ml, 0,72 mmol, 4 equiv.). La solución de reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó 1 h seguido de la adición de 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona (100,2 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (22,3 mg, 0,018, 0,1 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el producto deseado 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(S)-metil-piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona en forma de un polvo de color blanco (38,5 mg): CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 485,5, R<sub>t</sub> 2,56 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

25

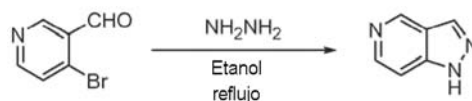
**Ejemplo 8****Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridina-1-iletanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridina-2-iletanona.**

30



Los dos compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento de síntesis según se bosqueja en el Ejemplo 6: Para 1-[4-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridina-1-iletanona; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,57 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,18 (m, 4H); EM (M+H)<sup>+</sup>: 386,5. Para 1-[4-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridina-2-iletanona; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,65 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,15 (m, 4H); EM (M+H)<sup>+</sup>: 386,5.

40

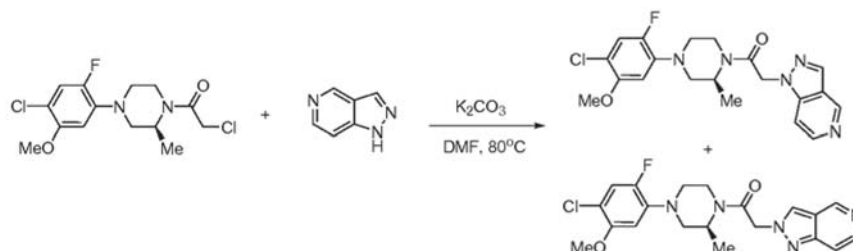
**Ejemplo 9****Síntesis de 1H-Pirazolo[4,3-c]piridina**

5

Se preparó 1H-Pirazolo[4,3-c]piridina de acuerdo con el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 1.

**Ejemplo 10**

10

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

15

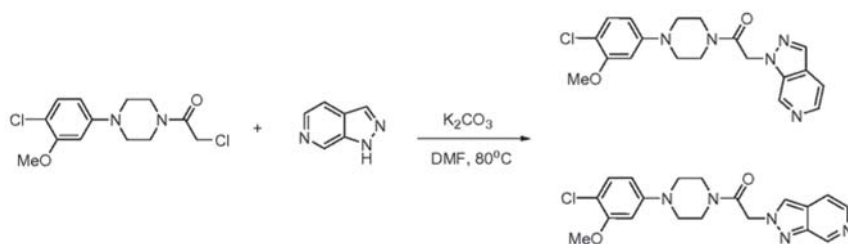
Los dos compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento según se bosqueja en el Ejemplo 6. Para 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(S)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-c]piridina-1-il-etanona: CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 418,5, R<sub>f</sub> 1,74 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); Para 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-(S)-metilpiperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-c]piridina-2-il-etanona; CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 418,5, R<sub>f</sub> 1,69 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

20

25

**Ejemplo 11****Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-c]piridina-1-il-etanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-c]piridina-2-il-etanona.**

30



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

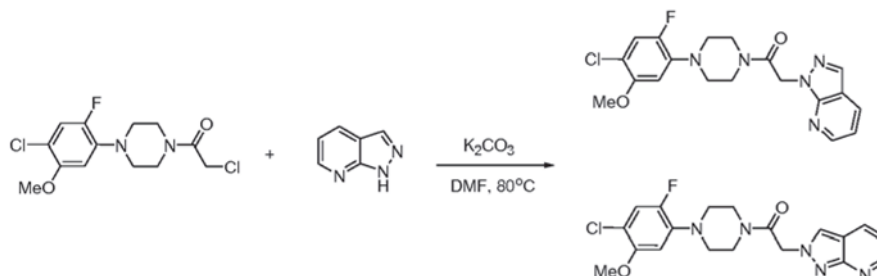
35

40

**Ejemplo 12**

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

5



Los dos compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 6. Para 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona: CLEM (EN) M+H, 404,5,  $R_f$  2,14 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo). Para 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il-etanona: CLEM (EN) M+H, 404,5,  $R_f$  1,76 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

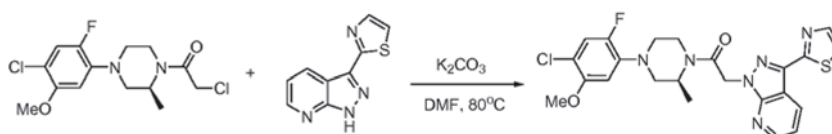
10

15

**Ejemplo 13**

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

20



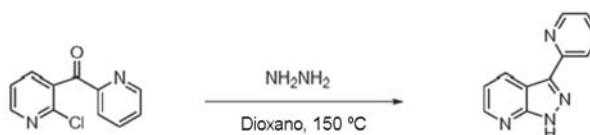
25

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

30

**Ejemplo 14**

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



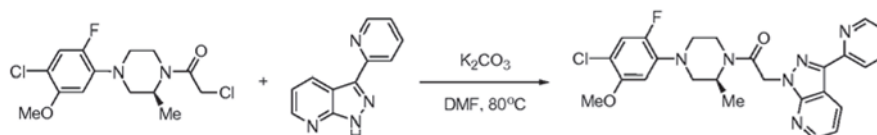
35

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

**Ejemplo 15**

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

40



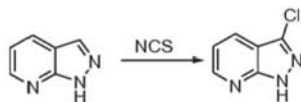
45

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 6: CLEM (EN) (M+H)+

495,54,  $R_f$  2,73 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

### 5 Ejemplo 16

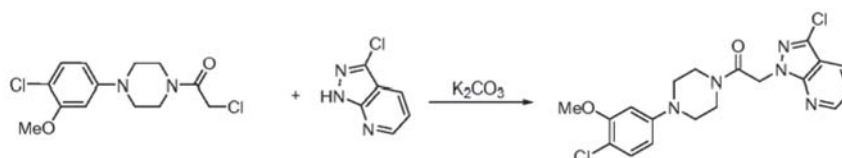
#### Síntesis de 3-Cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.



10 1H-pirazolo[3,4-b]piridina (89 mg) y N-clorosuccinimida (220 mg) se combinaron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) y se calentó a 45 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 % de hexano/acetato de etilo) para proporcionar 3-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

### 15 Ejemplo 17

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

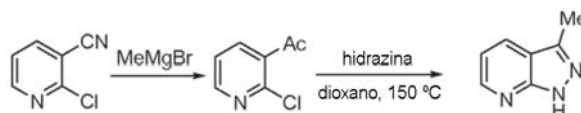


20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 6: CLEM (EN) (M+H)+ 420,5,  $R_f$  2,37 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A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

25

### Ejemplo 18

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



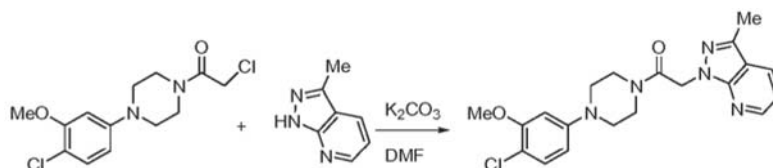
30 A una solución de 2-cloro-3-cianopiridina (139 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de MeMgBr (3 M en éter, 0,67 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y a la misma se añadió una solución de HCl acuosa (2 M, 5 ml). La solución de reacción se agitó entonces 16 h más a temperatura ambiente y entonces se neutralizó mediante la adición de solución de bicarbonato sódico (NaHCO<sub>3</sub>) saturada. La solución de reacción se filtró para retirar todo precipitado y el filtrado se lavó con acetato de etilo (3 x 10 ml) y solución de salmuera acuosa (NaCl) (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar 3-acetil-2-cloropiridina en forma de un polvo de color amarillo que se usó sin purificación adicional. El compuesto del título (3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina) se sintetizó a partir de 3-acetil-2-cloropiridina de acuerdo con el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 2.

40

### Ejemplo 19

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

45



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 6: CLEM (EN) (M+H)+ 400,5,  $R_f$  2,12 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 %

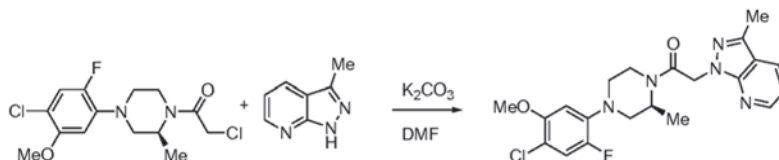
50



de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

**Ejemplo 20**

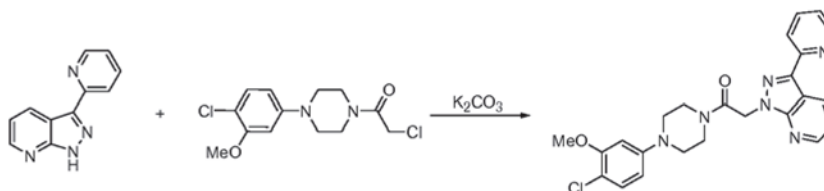
- 5 **Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il]-2-(3-metilpirazolo[3,4-b]piridin-1-il)etanona.**



- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 6: CLEM (EN) (M+H)+ 432,5, R<sub>t</sub> 2,42 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

15 **Ejemplo 21**

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

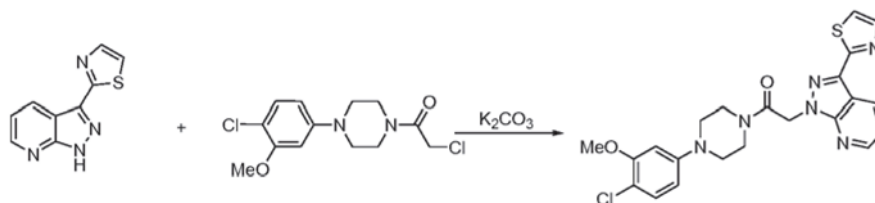


- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 6: CLEM (EN) (M+H)+ 463,5, R<sub>t</sub> 2,32 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B;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

25

**Ejemplo 22**

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



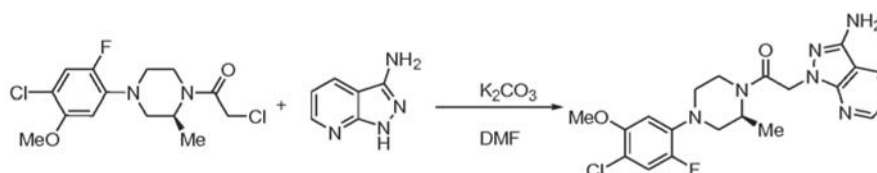
30

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

35

**Ejemplo 23**

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



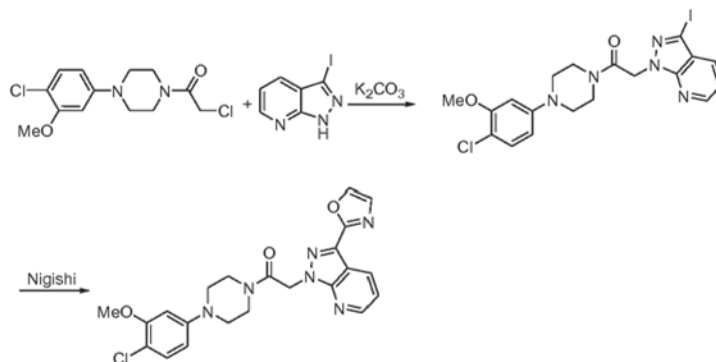
1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina (67 mg), 2-Cloro-1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metilpiperazin-1-il]-etanona



(167 mg) y  $K_2CO_3$  (414 mg) se combinaron en DMF (1 ml) y se calentó a 80 °C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2-(3-Aminopirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il]etanona en forma de un polvo de color amarillo. CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 433,5,  $R_f$  2,06 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

#### Ejemplo 24

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



El título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 7: CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 453,5,  $R_f$  2,20 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

#### Ejemplo 25

20

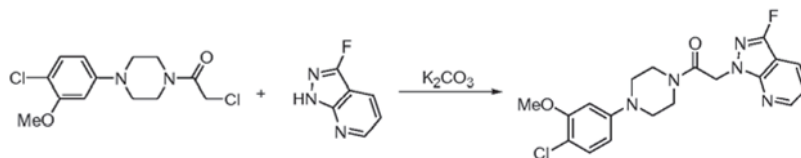
#### Síntesis de 3-Fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina.



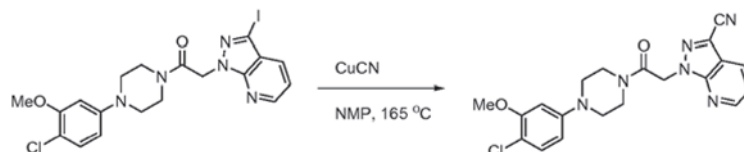
25 El título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 5 usando SelectFluor™ (1-Clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato)) como el electrófilo.

#### Ejemplo 26

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



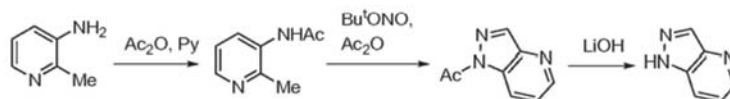
35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 6: CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 404,5,  $R_f$  2,27 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,08% de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

**Ejemplo 27****Síntesis de 1-[2-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo.**

5

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

10

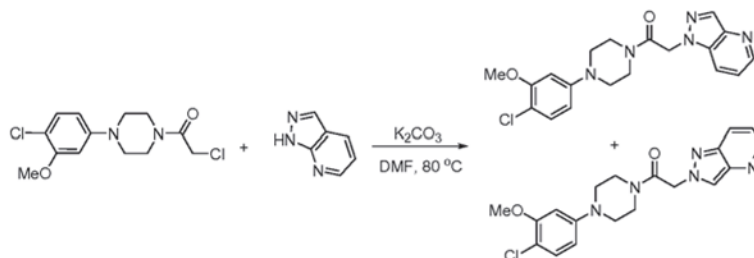
**Ejemplo 28****Síntesis de 1H-pirazolo[4,3-b]piridina.**

20

Se sintetizó 1H-pirazolo[4,3-b]piridina de acuerdo con el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 4: CLEM (EN) M+H 120,3.

**Ejemplo 29**

25

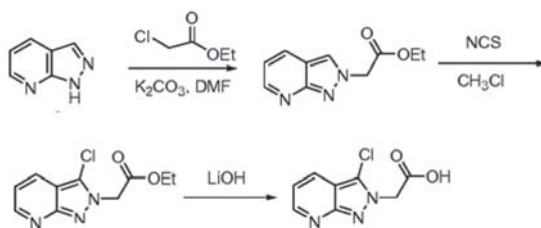
**Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-b]piridina-1-il-etanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-b]piridina-2-il-etanona.**

30

Los dos compuestos del título se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 6: Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-b]piridina-1-il-etanona; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,71 (dd, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,19 (m, 2H). CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 386,5, R<sub>f</sub> 1,84 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo). Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-pirazolo[4,3-b]piridina-2-il-etanona; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,44 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,13 (m, 4H). CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 386,5, R<sub>f</sub> 1,69 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

35

40

**Ejemplo 30****Síntesis de Ácido 2-(3-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridina-2-il)-acético.**

5

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

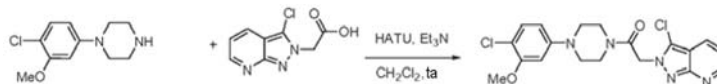
10

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

15

Síntesis de ácido 2-(3-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridina-2-il)-acético: Se trató éster etílico del ácido (3-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-acético con hidróxido de litio (LiOH) 1 N (1 equiv.) en 1 ml de MeOH para proporcionar ácido 2-(3-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridina-2-il)-acético, que se usó directamente en reacciones posteriores sin purificación adicional: CLEM (EN) M+H 212,0, R<sub>f</sub> 0,34 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

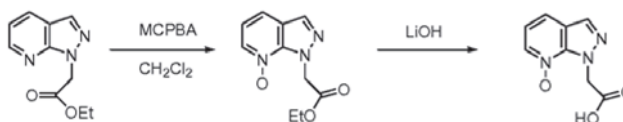
25

**Ejemplo 31****Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-(3-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridina-2-il)-etanona.**

30

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con condiciones de formación de amida convencionales usando hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) como el reactivo de acoplamiento: CLEM (EN) M+H 420,4, R<sub>f</sub> 2,17 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

35

**Ejemplo 32****Síntesis de ácido 2-(pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-7-óxido)-acético.**

45

Preparación de éster etílico del ácido 2-(pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-7-óxido)-acético: A una solución de éster etílico del ácido pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-acético (205,4 mg, 1 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de diclorometano a 0 °C, se añadió ácido metacloroperoxibenzoico (*m*CPBA) (345,3 mg, 1,5 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante una noche. Se añadió 1 ml de piridina a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante otros 30 min antes de que el disolvente se retirara para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con 200 ml de diclorometano, y se lavó con solución acuosa 1 N de NaOH (10 ml x 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó y se secó con sulfato sódico. La evaporación al vacío dio éster etílico del ácido 2-(pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-7-óxido)-acético en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional: CLEM (EN) M+H 222,4, R<sub>f</sub> 1,48 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo

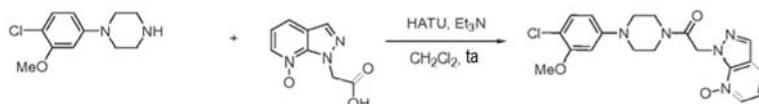
50

/ 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo.

Síntesis de ácido 2-(pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-7-óxido)-acético: Se trató éster etílico del ácido 2-(pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-7-óxido)-acético con LiOH 1 N (1 equiv.) en 1 ml de metanol (MeOH) para proporcionar ácido 2-(pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il-7-óxido)-acético: CLEM (EN) M+H 194,2, R<sub>f</sub> 0,22 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo

### 10 Ejemplo 33

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

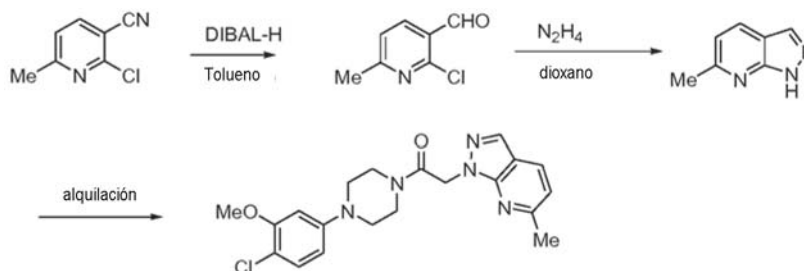


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con condiciones de formación de amida convencionales como se describe en el Ejemplo 43 usando HATU como el reactivo de acoplamiento: CLEM (EN) M+H 402,5, R<sub>f</sub> 1,54 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo.

### Ejemplo 34

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

25

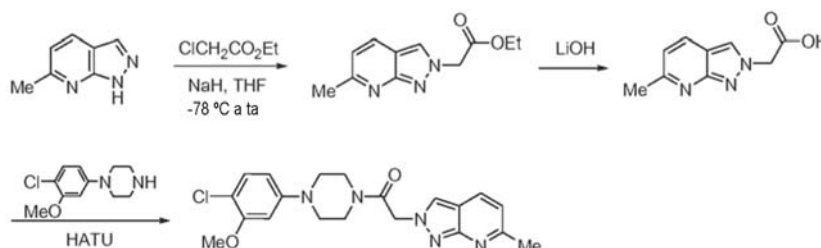


30 Se redujo 2-cloro-3-ciano-6-picolina mediante hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) siguiendo un procedimiento de la bibliografía (Baker et. al., J. Org. Chem., 1980, 45, 1354-1362) seguido del protocolo de condensación de hidrazina como se describe en el Ejemplo 1 para proporcionar la 6-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina correspondiente, que se sometió entonces al protocolo de alquilación descrito en el Ejemplo 6 para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco: CLEM (EN) (M+H)+ 400,5, R<sub>f</sub> 2,161 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B, A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

### Ejemplo 35

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

40



45 Preparación de éster etílico del ácido (6-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridina-2-il)-acético: A una solución de 1H-6-metilpirazolo[3,4-*b*]piridina (1 mmol, 1 equiv.) en 3 ml de THF se añadió NaH (1,5 mmol, 1,5 equiv.) porción a porción a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos seguido de la adición lenta de acetato de 2-cloro etilo (exceso) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó lentamente a ta, y se agitó durante

otras 2 h. A la mezcla de reacción se añadió solución ac. de NH<sub>4</sub>Cl saturada, y la mezcla acuosa se extrajo con 300 ml de EtOAc. El extracto orgánico se separó y se lavó con solución ac. de bicarbonato sódico sat., solución de salmuera, se filtró y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se retiró al vacío, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 50,2 mg del producto deseado: tiempo de retención de HPLC = 0,78 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 220,1, encontrada = 220,4.

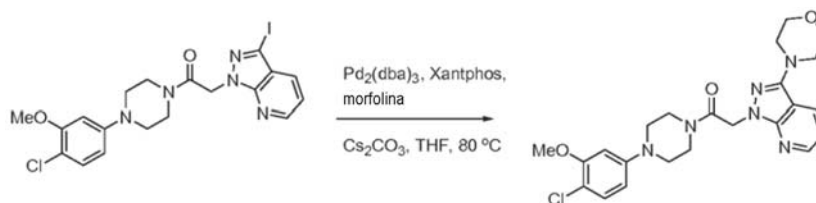
10 Preparación de ácido (6-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridina-2-il)-acético: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo de hidrólisis de éster convencional como se describe en el Ejemplo 30 usando LiOH 1 N como la base. El producto aislado se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridina-2-il)-etanona: El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo de acoplamiento de péptido convencional usando HATU como el reactivo de acoplamiento: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,13 (m, 4H). CLEM observada para (M+H)<sup>+</sup>: 400,5.

### Ejemplo 36

20

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



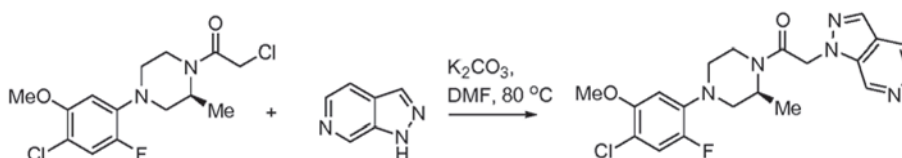
25 Una mezcla de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona (102,4 mg), morfolina (0,20 ml), Xantphos (35 mg), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (18,3 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (97 mg) en THF (1 ml) se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó mediante EtOAc (3 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, Hexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco: CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 471,6, R<sub>f</sub> 2,043 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B, A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

30

### Ejemplo 37

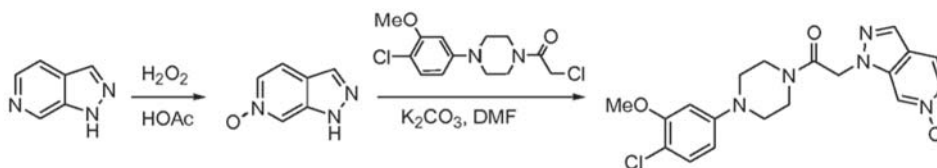
35

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



40 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el protocolo de alquilación como se describe en el Ejemplo 6: CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 418,4, R<sub>f</sub> 2,055 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B, A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,08% de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

45

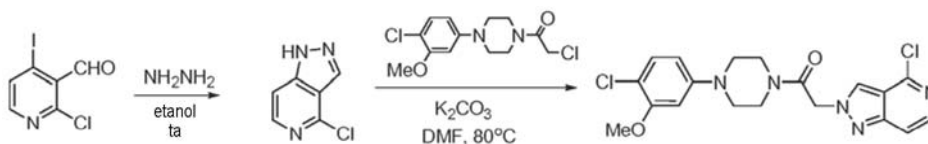
**Ejemplo 38****Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-oxi-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-etanona.**

5

Una mezcla de 6-azaindazol (119 mg), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,2 ml) en ácido acético (5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en EtOAc (10 ml), se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa sat. (3 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto (el N-óxido) se sometió al protocolo de alquilación como se describe en el Ejemplo 6 para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco: CLEM (EN) (M+H)<sup>+</sup> 402,4, R<sub>f</sub> 2,147 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B, A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

10

15

**Ejemplo 39****Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[4,3-c]piridina-2-il)-etanona.**

20

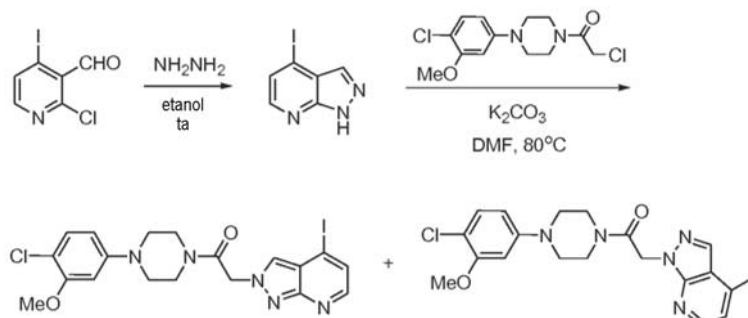
Preparación de 1*H*-4-cloro-pirazolo[4,3-*c*]piridina: A una mezcla de 2-cloro-4-yodopiridina-3-carbaldehído (6,24 mmol, 1 equiv.) y 5 ml de etanol se añadió 4 ml de hidrazina (exceso), la mezcla resultante se agitó a ta durante 6 h. La solución de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto se diluyó con 50 ml de agua, y se extrajo con 500 ml de diclorometano. La capa orgánica se lavó entonces con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto se disolvió con 10 ml de diclorometano y se agitó durante 5 minutos. Los sólidos precipitados se aislaron por filtración, se lavaron con 2 ml de diclorometano y se secaron al vacío para proporcionar 350,2 mg de 1*H*-4-cloro-pirazolo[4,3-*c*]piridina: tiempo de retención de HPLC = 0,44 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 154,0, encontrada = 154,3.

25

30

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[4,3-*c*]piridina-2-il)-etanona: Usando 1*H*-4-cloro-pirazolo[4,3-*c*]piridina, el compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo de alquilación en el Ejemplo 6: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,14 (m, 4H). CLEM observada para (M+H)<sup>+</sup>: 420,4.

35

**Ejemplo 40****Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-yodo-pirazolo[4,3-*c*]piridina-1-il)-etanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-yodo-pirazolo[4,3-*c*]piridina-2-il)-etanona.**

45

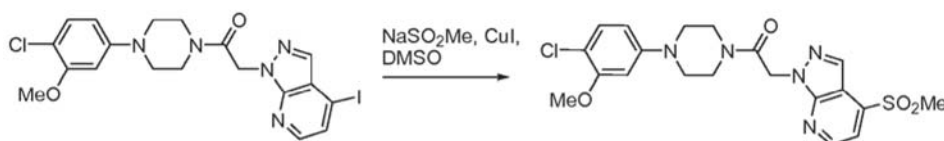
Preparación de 1*H*-4-yodo-pirazolo[3,4-*b*]piridina: A una mezcla de 2-cloro-4-yodopiridina-3-carbaldehído (6,24 mmol,

1 equiv.) y 5 ml de etanol se añadió 4 ml de hidrazina (exceso), la mezcla resultante se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se diluyó con 50 ml de agua, y se extrajo con 500 ml de diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo en bruto. A este residuo se añadieron 10 ml de diclorometano, la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos, lo que dio como resultado la precipitación del isómero de ciclación no deseado (1*H*-4-cloropirazolo[4,3-*c*]piridina) que se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío, y se purificó mediante columna de gel de sílice (35 % de acetona en hexano a 50 % de acetona en hexano) para proporcionar 250,0 mg de 1*H*-4-yodo-pirazolo[3,4-*b*]piridina con una pureza en torno al 85 %, que se usó sin purificación adicional: tiempo de retención de HPLC = 1,22 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 246,0, encontrada = 246,1.

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

#### Ejemplo 41

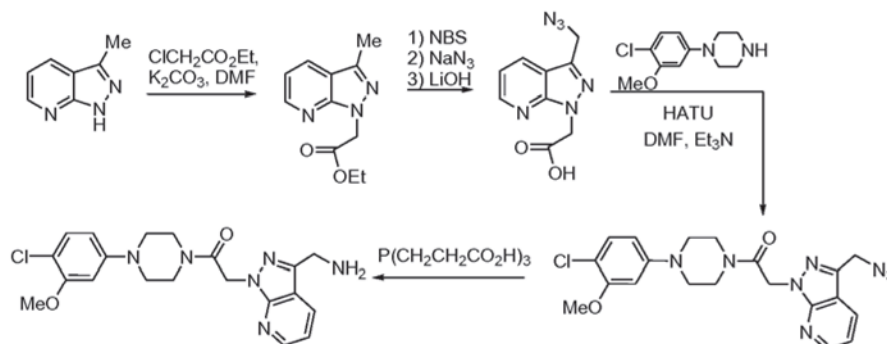
##### Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-metilsulfonil-pirazolo[4,3-*c*]piridina-1-il)-etanona.



Una mezcla de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-yodo-pirazolo[4,3-*c*]piridina-1-il)-etanona (0,1 mmol, 1 equiv.), CuI (0,3 mmol, 3 equiv.) y NaSO<sub>2</sub>Me (0,3 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de DMSO se calentó a 80 °C durante 2 h. La solución de reacción se enfrió a ta y se diluyó con 20 ml de solución ac. de NH<sub>4</sub>Cl sat. y 200 ml de EtOAc. La mezcla diluida se agitó vigorosamente durante 2 h. La capa orgánica se separó entonces, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación por HPLC proporcionó 40,2 mg del producto deseado: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,22 (m+s, 4H+3H). CLEM observada para (M+H)<sup>+</sup>: 464,4.

#### Ejemplo 42

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



Preparación de éster etílico del ácido (3-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)acético: Este compuesto se sintetizó siguiendo el protocolo de alquilación similar al descrito en el Ejemplo 6: tiempo de retención de HPLC = 2,06 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 0% a 100 %



de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 220,1, encontrada = 220,4.

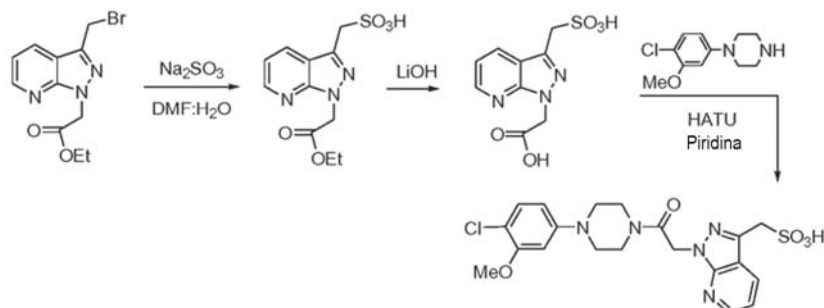
- 5 Preparación de éster etílico del ácido [3-(bromometil)-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il]acético: Una mezcla de (3-metilpirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)acetato de etilo (2,5 mmol, 1 equiv.), NBS (3,0 mmol, 1,2 equiv.) y peróxido de benzoílo (0,05 mmol, 0,02 equiv.) en 10 ml de CCl<sub>4</sub> se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla resultante se enfrió a ta y se diluyó con 500 ml de EtOAc. La solución resultante se lavó entonces con 100 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico sat., solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20 % de EtOAc en hexano a 35 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 450,2 mg del producto deseado: tiempo de retención de HPLC = 2,50 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 0% a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 298,0, encontrada = 298,3.
- 10
- 15 Preparación de éster etílico del ácido (3-azido-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)acético: Una mezcla de éster etílico del ácido (3-(bromometil)-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)acético (0,5 mmol, 1 equiv.) y azida sódica (1 mmol, 2 equiv.) en 1 ml de DMF se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a ta, se diluyó con 150 ml de EtOAc, se lavó con agua (40 ml X 3) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar 135,2 mg del producto deseado: tiempo de retención de HPLC = 1,84 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 261,1, encontrada = 261,4.
- 20
- 25 Preparación de ácido [3-(azidometil)-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il]acético: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo de hidrólisis convencional como se describe en el Ejemplo 30 usando LiOH 1 N: tiempo de retención de HPLC = 1,94 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 0% a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 233,1, encontrada = 233,4.
- 30
- Preparación de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-azidometil-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)-etanona: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento de péptido convencional como se describe a continuación en el Ejemplo 43 usando HATU como el reactivo de acoplamiento: tiempo de retención de HPLC = 2,36 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 441,2, encontrada = 441,5.
- 35
- 40 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-amidometil-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)-etanona: A una solución de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-azidometil-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)-etanona (0,21 mmol, 1 equiv.) en 2 ml de THF se añadió gota a gota a ta una solución de sal de HCl de tris(2-carboxietil)fosfina en 0,5 ml de agua. La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. La solución de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto se diluyó con 150 ml de diclorometano, se lavó con 25 ml de agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico.
- 45 El disolvente se retiró al vacío, y el residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar 26,2 mg de producto final: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,19 (m, 4H). CLEM observada para (M+H)<sup>+</sup>: 416,4.



## Ejemplo 43

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

5

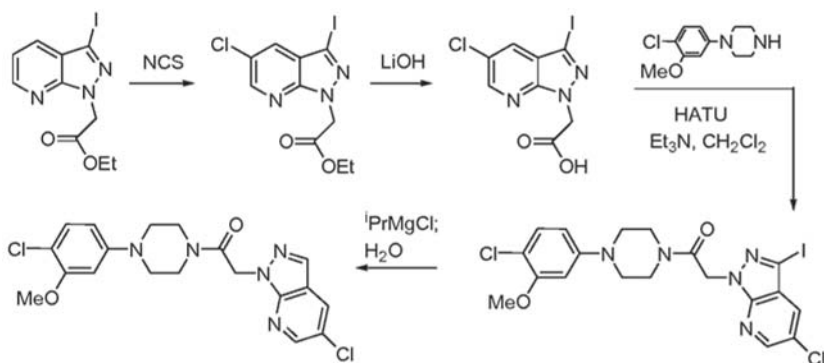


Preparación de éster etílico del ácido [3-(ácido sulfónico-metil)-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il] acético: Una mezcla de éster etílico del ácido (3-(bromometil)-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)acético (0,13 mmol, 1 equiv.) y sulfito sódico (1,8 mmol, exceso) en una mezcla de 1 ml de DMF y 0,5 ml de agua se calentó a 80 °C durante una hora. La solución resultante se enfrió a ta, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se extrajo con MeOH 1:1: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml X 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron al vacío, y el residuo en bruto se usó sin purificación adicional: tiempo de retención de HPLC = 1,63 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 0% a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 300,1, encontrada = 300,5.

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

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-ácido sulfónico-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)-etanona: Una mezcla de ácido sulfónico (100,2 mg, contiene una gran cantidad de sal inorgánica), 1-*H*-4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperazina 2x sal de HCl (0,37 mmol, exceso), y HATU (0,37, exceso) se suspendió en 3 ml de piridina, se agitó a ta durante 3 h. El disolvente de piridina se retiró al vacío, y el residuo en bruto se extrajo con diclorometano (10 ml X 3). Los extractos orgánicos se retiraron, y el residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar 10 mg de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-ácido sulfónico-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)-etanona: tiempo de retención de HPLC = 0,28 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 480,1, encontrada = 480,5.

## Ejemplo 44

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

Preparación de éster etílico del ácido (3-yodo-5-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)acético: A una solución de éster etílico del ácido (3-yodo-5-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)acético (0,61, 1 equiv.) en 2 ml de DMF se añadió N-clorosuccinimida (NCS) (0,73, 1,2 equiv.) en forma de un sólido. La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con 250 ml de EtOAc. La mezcla diluida se lavó entonces con agua (100 ml X 3) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15 % de EtOAc a 75 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 100,4 mg de sólido

de color blanco como producto final: tiempo de retención de HPLC = 2,48 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 365,9, encontrada = 366,3.

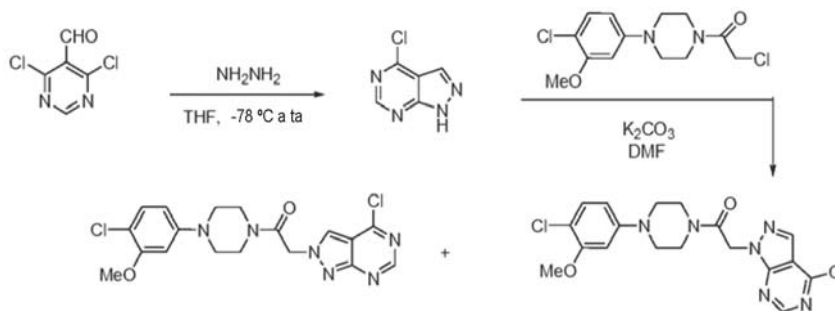
5 Preparación de ácido (3-yodo-5-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)acético: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de hidrólisis convencional como se describe en el Ejemplo 30 usando LiOH 1 N: tiempo de retención de HPLC = 1,78 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 337,9, encontrada = 337,9.

15 Preparación de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-5-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)-etanona: El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo de acoplamiento de péptido convencional como se describe en el Ejemplo 43 usando HATU como el reactivo de acoplamiento: tiempo de retención de HPLC = 2,71 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 546,0, encontrada = 546,4.

20 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(5-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)-etanona: A una solución de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-5-cloro-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)-etanona (0,037 mmol, 1 equiv.) en 1,5 ml de diclorometano en una atmósfera de nitrógeno enfriada a -40 °C, se añadió gota a gota, 30  $\mu$ l de solución 2,0 M de cloruro de isopropil magnesio (0,056 mmol, 1,5 equiv.) en THF. La mezcla resultante se mantuvo durante 30 minutos a -40 °C seguido de la adición gota a gota de una solución acuosa (ac.) de cloruro de amonio a baja temperatura. La solución de reacción se calentó a ta, se diluyó con 200 ml de EtOAc, se lavó con 50 ml de agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC para proporcionar 5 mg de producto final: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,44 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,20 (m, 4H). CLEM observada para (M+H)<sup>+</sup>: 421,1.

#### Ejemplo 45

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



40 Preparación de 1*H*-4-cloro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo de ciclación de hidrazina convencional como se describe en el Ejemplo 1: tiempo de retención de HPLC = 0,36 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 0% a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 155,0, encontrada = 155,0.

45 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)-etanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-2-il)-etanona: Estos compuestos se sintetizaron usando 1*H*-4-cloro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina siguiendo el procedimiento de alquilación como se describe en el Ejemplo 6: Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-il)-etanona; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), CLEM observada para (M+H)<sup>+</sup>: 421,1; Para 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-2-il)-etanona; tiempo de retención de HPLC = 1,70 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 421,1, encontrada = 421,1.

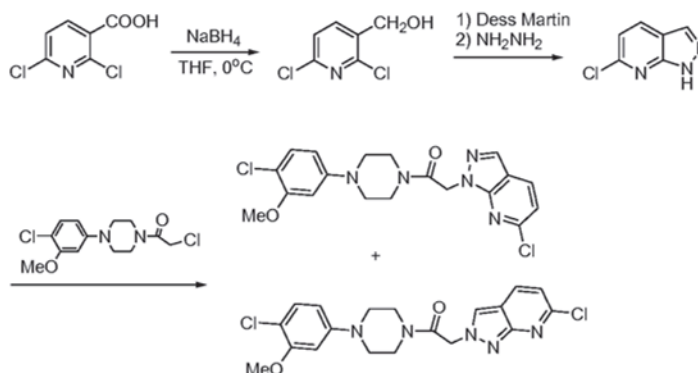
#### Ejemplo 46

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

5

A una solución de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(4-cloro-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il)-etanona (0,024 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de MeOH se añadió carbonato potásico sólido (exceso), la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 30 minutos, entonces se filtró y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). CLEM observada para (M+H)<sup>+</sup>: 418,9.

10

**Ejemplo 47****15 Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-cloro-pirazolo[3,4-b]piridina-1-il)-etanona y 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-cloro-pirazolo[3,4-b]piridina-2-il)-etanona.**

20 Preparación de (2,6-dicloro-3-piridinil)metanol: A una solución de ácido 2,6-dicloro-3-nicótico (9 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de THF seco a 0 °C, se añadió NaBH<sub>4</sub> (27 mmol, 3 equiv.) porción a porción en una atmósfera de nitrógeno. Después de que remitiera la evolución de gas hidrógeno (que se observa como burbujeo en la mezcla de reacción), se añadió gota a gota BF<sub>3</sub>·OMe<sub>2</sub> (27 mmol, 3 equiv.) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos seguido de la adición lenta de solución ac. de NH<sub>4</sub>Cl sat. La solución de reacción se calentó a ta, y se extrajo con 300 ml de EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color blanco, que se usó en la reacción posterior sin purificación adicional: tiempo de retención de HPLC = 0,71 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5µ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 178,0, encontrada = 178,0.

25

30

Preparación de 2,6-dicloro-3-formilpiridina: A una solución del alcohol anterior (2 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de diclorometano se añadió carbonato potásico (exceso) en forma de un sólido, y peryodinato de Dess-Martin (2 mmol, 1 equiv.) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 minutos. Una solución ac. de tiosulfato sódico al 5 % se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con 300 ml de EtOAc, y la capa orgánica se lavó con 50 ml de solución ac. de tiosulfato sódico al 5 %, solución ac. de bicarbonato sódico sat., salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Evaporación del disolvente al vacío para proporcionar 200,1 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,37 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,42 (d, 1H).

35

40

Preparación de 6-cloro-pirazolo[3,4-b]piridina: A una solución de 2,6-dicloro-3-formilpiridina (0,89 mmol, 1 equiv.) en 3 ml de THF se añadió hidrazina (1,06 mmol, 1,2 equiv.) a ta. La solución resultante se calentó a 120 °C en un tubo sellado durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se cargó en seco sobre columna de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 29,5 mg de producto final: tiempo de retención de HPLC = 2,17 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5µ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 0% a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 154,0, encontrada = 154,0.

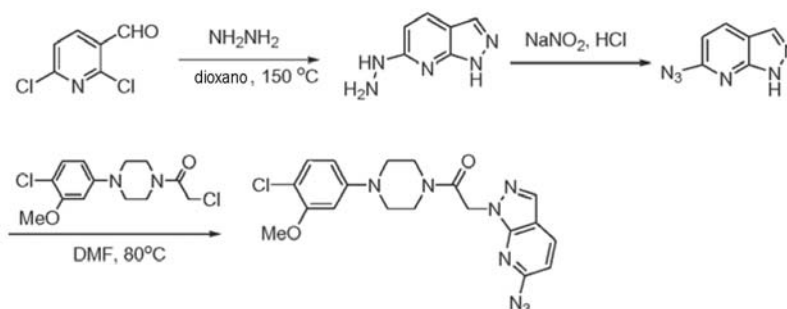
45

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

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

#### Ejemplo 48

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



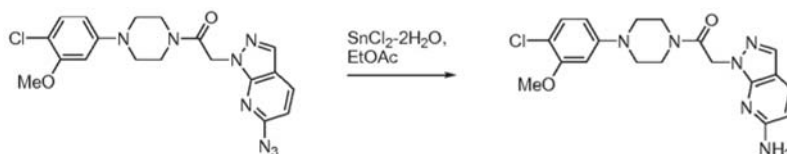
Preparación de 1H-6-azido-pirazolo[3,4-*d*]piridina: A una solución de 2,6-dicloro-3-piridinacetaldehído en 2 ml de dioxano se añadió una cantidad en exceso de hidrazina. La solución resultante se calentó a 150 °C durante una noche. Después de la refrigeración hasta la ta, el producto deseado precipitó de la solución en forma de un sólido de color blanco. El producto en bruto se aisló por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de dioxano y se secó al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional: tiempo de retención de HPLC = 1,78 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 337,9, encontrada = 337,9.

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

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-azido-pirazolo[3,4-*d*]piridina-1-il)-etanona: El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el protocolo de alquilación descrito en el Ejemplo 6: tiempo de retención de HPLC = 2,22 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 427,1, encontrada = 427,1.

#### Ejemplo 49

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

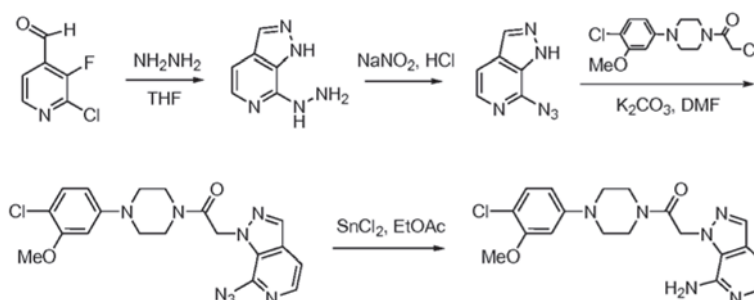


A una solución de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-azido-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)-etanona (0,071 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de EtOAc se añadió SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O en forma de un sólido. La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a ta y se diluyó con 200 ml de EtOAc y 50 ml de solución ac. de

bicarbonato sódico sat. La mezcla diluida se agitó durante 1 h más, antes de que la capa orgánica se separara, se lavara con salmuera y se secaa sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar 10 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 3,13 (m, 4H). CLEM observada para (M+H)<sup>+</sup>: 401,1.

### Ejemplo 50

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



Preparación de 7-hidrazo-pirazolo[3,4-c]piridina: A una solución de 2-cloro-3-fluoro-4-formilpiridina (5,75 mmol, 1 equiv.) en 20 ml de THF se añadió 1 ml de hidrazina (exceso). La solución resultante se calentó a 110 °C en un tubo sellado durante 5 h. La reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se lavó varias veces con hexano, EtOAc y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional: tiempo de retención de HPLC = 0,20 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 150,1, encontrada = 150,0.

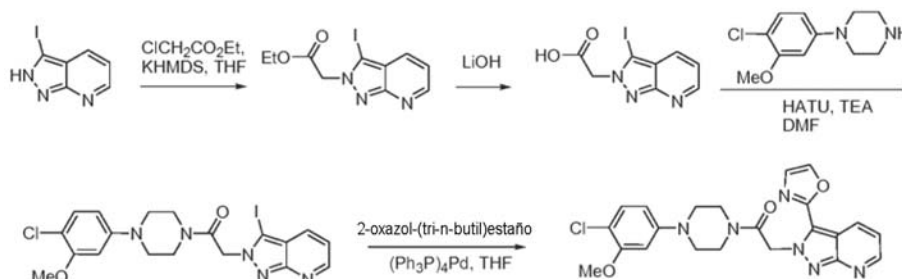
Preparación de 7-azido-pirazolo[3,4-c]piridina: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 48: tiempo de retención de HPLC = 0,26 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 161,0, encontrada = 160,9.

Preparación de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(7-azido-pirazolo[3,4-c]piridina-2-il)-etanon: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 6: tiempo de retención de HPLC = 2,43 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 427,1, encontrada = 427,2.

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(7-amino-pirazolo[3,4-c]piridina-1-il)-etanon: El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento bosquejado en el Ejemplo 49: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 3,13 (m, 4H). CLEM observada para (M+H)<sup>+</sup>: 401,1.

### Ejemplo 51

#### Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(oxazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridina-2-il]-etanon.



Preparación de éster etílico del ácido (3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridina-2-il)acético: A una solución de 3-yodo-2H-pirazolo[3,4-b]piridina (4 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de THF seco se añadió gota a gota KHMDS (hexametildisilazida de

potasio) 0,5 M en tolueno (4,4 mmol, 1,1 equiv.) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , en una atmósfera de nitrógeno, y la solución resultante se agitó durante 30 minutos a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota acetato de cloro etilo (8 mmol, 2 equiv.) a la solución de reacción y la solución de reacción se calentó a *ta* a lo largo de 1,5 horas y se agitó durante una noche. Siguiendo un tratamiento acuoso, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20 % de EtOAc en hexano a 70 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 70,2 mg de éster etílico del ácido (3-yodopirazolo[3,4-*b*]piridina-2-il)acético: tiempo de retención de HPLC = 2,63 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5 $\mu$ , 35  $^{\circ}\text{C}$ ) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,08% de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 332,0, encontrada = 332,1.

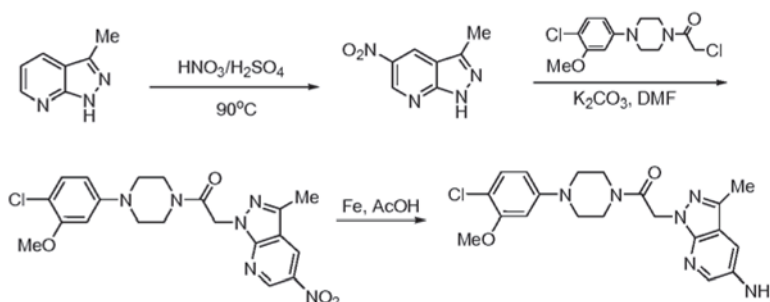
Preparación de ácido (3-yodo-pirazolo[3,4-*b*]piridina-2-il)acético: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo de hidrólisis de éster convencional como se describe en el Ejemplo 30 usando LiOH 1 N como la base. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación: tiempo de retención de HPLC = 1,02 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5 $\mu$ , 35  $^{\circ}\text{C}$ ) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,08% de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 303,0, encontrada = 303,5.

Preparación de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-*b*]piridina-2-il)-etanona: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el protocolo de acoplamiento de péptido convencional usando HATU como el reactivo de acoplamiento: tiempo de retención de HPLC = 297 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5 $\mu$ , 35  $^{\circ}\text{C}$ ) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,08% de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 512,0, encontrada = 512,5.

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(oxazol-2il)-pirazolo[3,4-*b*]piridina-2-il]-etanona: A una mezcla de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-*b*]piridina-2-il)-etanona (0,071 mmol, 1 equiv.) y tetraquis trifenilfosfina paladio (0,025 mmol, 0,35 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno se añadió 0,5 ml de THF y 2-oxazol-(tri-*n*-butil)estaño (0,48 mmol, 6,7 equiv.). La mezcla resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80  $^{\circ}\text{C}$  durante 48 h. La solución de reacción se enfrió a *ta*, se diluyó con 30 ml de solución ac. sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y se extrajo con 300 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0 % a 15 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar 12,3 mg del compuesto del título: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,77 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,52 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 3,27 (m, 4H). CLEM observada para (M+H) $^+$ : 453,5.

## Ejemplo 52

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



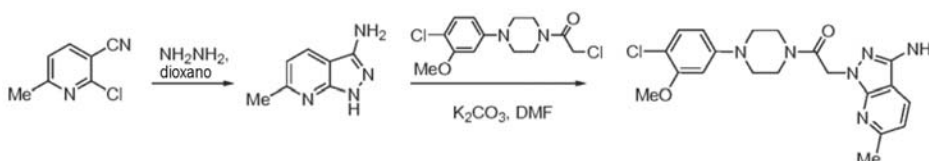
Preparación de 3-metil-5-nitro-pirazolo[3,4-*b*]piridina: Se suspendió 3-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridina (1 mmol, 1 equiv.) en una mezcla 1:1 de ácido nítrico fumante y ácido sulfúrico concentrado (1 ml:1 ml), y la mezcla resultante se calentó a 90  $^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió entonces a *ta* y se vertió en una mezcla de bicarbonato sódico e hielo. La solución resultante se calentó a *ta* y se extrajo con 300 ml de EtOAc. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 70,2 mg de 3-metil-5-nitro-pirazolo[3,4-*b*]piridina.

Preparación de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(5-nitro-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)-etanona: Este compuesto se sintetizó a partir de 3-metil-5-nitro-pirazolo[3,4-*b*]piridina de acuerdo con el protocolo de alquilación descrito en el Ejemplo 6: tiempo de retención de HPLC = 1,46 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5 $\mu$ , 35  $^{\circ}\text{C}$ ) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 445,1, encontrada = 445,1.

Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(5-amino-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)-etanona: Se combina 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(5-nitro-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)-etanona (15 mg) con 200 mg de polvo de hierro en 2 ml de ácido acético a 100 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la solución de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío y se purificó por HPLC para proporcionar 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(5-amino-pirazolo[3,4-*b*]piridina-1-il)-etanona: tiempo de retención de HPLC = 1,46 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5μ, 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 414,2, encontrada = 415,1.

### Ejemplo 53

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

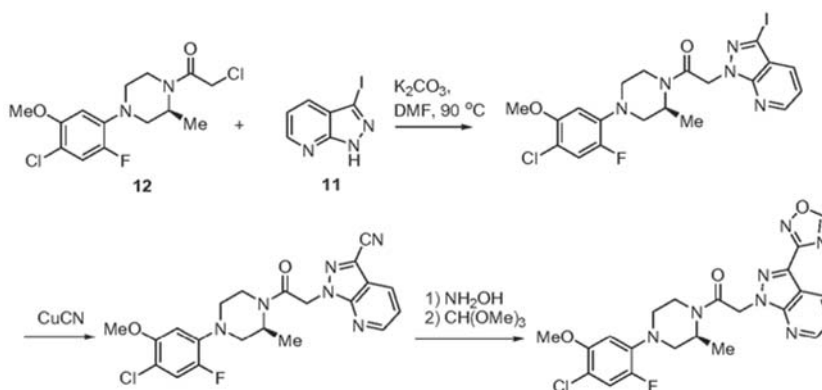


Preparación de 1*H*-3-amino-6-metil-pirazolo[3,4-*d*]piridina: Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de ciclación usando hidrazina descrito en el Ejemplo 3 y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

### Ejemplo 54

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



Preparación de 1-[(*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona: Una mezcla de 2-Cloro-1-[(*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-etanona (1,37 g, 4,08 mmol, 1 equiv.), 3-Yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (1,0 g, 4,08 mmol, 1 equiv.), carbonato potásico (2,26 g, 16,4 mmol, 4 equiv.) y DMF (15 ml) se agitó durante una noche a 90 °C. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1-[(*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona (2,2 g).

Preparación de 1-{2-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(*S*)-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carbonitrilo: Una mezcla de 1-[(*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)-etanona (2,2 g, 4,0 mmol, 1 equiv.), CuCN (3,6 g, 40 mmol, 10 equiv.) y DMF (25 ml) se agitó a 175 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1-{2-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(*S*)-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carbonitrilo (1,6 g).

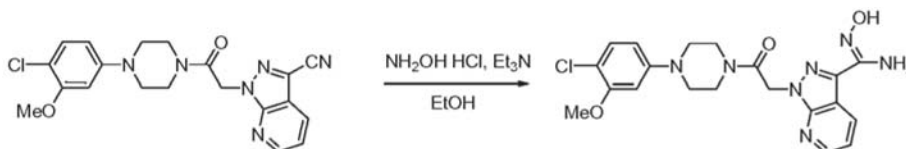
Preparación de 1-{2-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-*N*-hidroxi-1*H*-pirazolo[3,4-

b]piridina-3-carboxamida: Una mezcla de 1-{2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-(S)-metilpiperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo (1,6 g, 3,6 mmol, 1 equiv.),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (0,84 g, 10,8 mmol, 3 equiv.), TEA (1,5 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 65 °C durante una noche. La solución de reacción se concentró al vacío, y se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar 1-{2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-N-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida (1,2 g).

Preparación de 1-[(S)-4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona: Una mezcla de 1-{2-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-N-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida (1,2 g), ortoformiato de trimetilo (20 ml) y ácido para-tolueno sulfónico (PTSA) (0,1 g) se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1-[(S)-4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona (0,7 g). CLEM Tiempo de retención: 2,61 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo). CLEM observada para (M+H)<sup>+</sup>: 486.

### Ejemplo 55

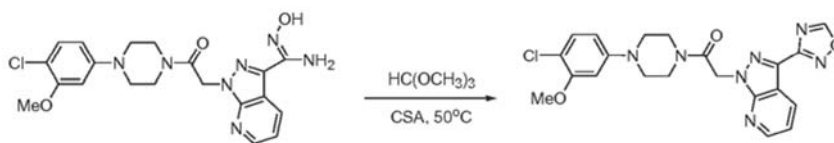
20 **Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-ciano-pirazolo[3,4-b]piridina-1-il)-etanona.**



Una solución de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-ciano-pirazolo[3,4-b]piridina-1-il)-etanona (0,15 mmol, 1 equiv.) y sal de HCl de hidroxil amina (0,45 mmol, 3 equiv.) en 2,5 ml de EtOH se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió con 200 ml de diclorometano, se lavó con 50 ml de solución ac. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 5 %, solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco: tiempo de retención de HPLC = 1,61 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 444,1, encontrada = 444,5.

### Ejemplo 56

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

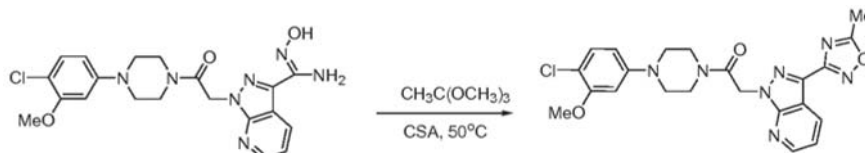


40 A una suspensión de (0,067 mmol, 1 equiv.) de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-ciano-pirazolo[3,4-b]piridina-1-il)-etanona en 2 ml de trimetilortoformiato se añadió ácido canforsulfónico (CSA) (5,0 mg, cantidad catalítica). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 10 minutos y se enfrió a ta. La solución de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo en bruto que se purificó por HPLC cromatografía para proporcionar 20,0 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,83 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,23 (m, 4H). CLEM observada para (M+H)<sup>+</sup>: 454,5.



**Ejemplo 57****Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(5-metil-oxadiazol-3-il)-pirazolo[3,4-b]piridina-1-il]-etanona.**

5

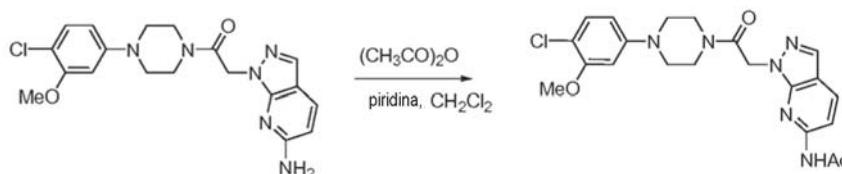


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de ciclación usando trimetilortoacetato como se describe en el Ejemplo 56: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 2,69 (s, 1H). CLEM observada para (M+H) $^+$ : 468,5.

10

**Ejemplo 58****Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-acetimido-pirazolo[3,4-b]piridina-1-il)-etanona.**

15

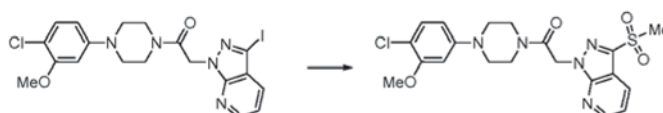


1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(6-amido-pirazolo[3,4-b]piridina-1-il)-etanona, anhídrido acético (1,2 equiv.) y piridina (3 equiv.) se combinó en DCM a ta durante 30 min: tiempo de retención de HPLC = 1,82 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 mm, 5 $\mu$ , 35 °C) usando un caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 minutos de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 minutos a B al 100 % (A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,08% de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo); EM (EN) M+H esperada = 443,1, encontrada = 442,8.

20

**Ejemplo 59****Síntesis de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-metilsulfonil-pirazolo[4,3-c]piridina-1-il)-etanona.**

30



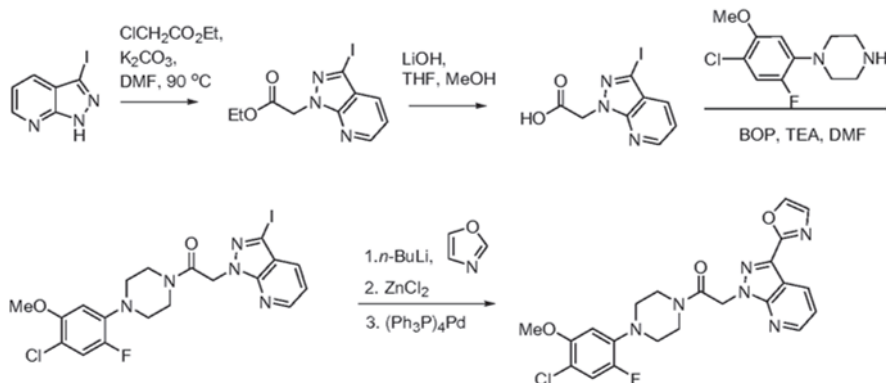
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 41: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,65 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), CLEM observada para (M+H) $^+$ : 415,0.

35

## Ejemplo 60

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

5



10 Preparación de (3-Yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetato de etilo: A una mezcla de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (9,8 g, 40 mmol, 1 equiv.) y carbonato potásico (27,6 g, 5 equiv.) en 15 ml de DMF a 90 °C se añadió cloroacetato de etilo (8,5 ml, 40 mmol, 1 equiv.). Dos horas más tarde, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo seguido de lavado con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto en bruto. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida dio (3-Yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acetato de etilo (11 g).

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

20 Preparación de 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona: Una mezcla de ácido (3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético (3,03 g, 10 mmol, 1 equiv.), 1-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-piperazina (2,45 g, 1 equiv.), reactivo de BOP (4,86 g, 1 equiv.), trietilamina (4,2 ml, 3 equiv.) en 10 ml de MF se agitó a ta durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió entonces agua y los precipitados sólidos se retiraron por filtración y se secaron al aire para dar 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona. CLEM (EN) observada para M+H 530,0.

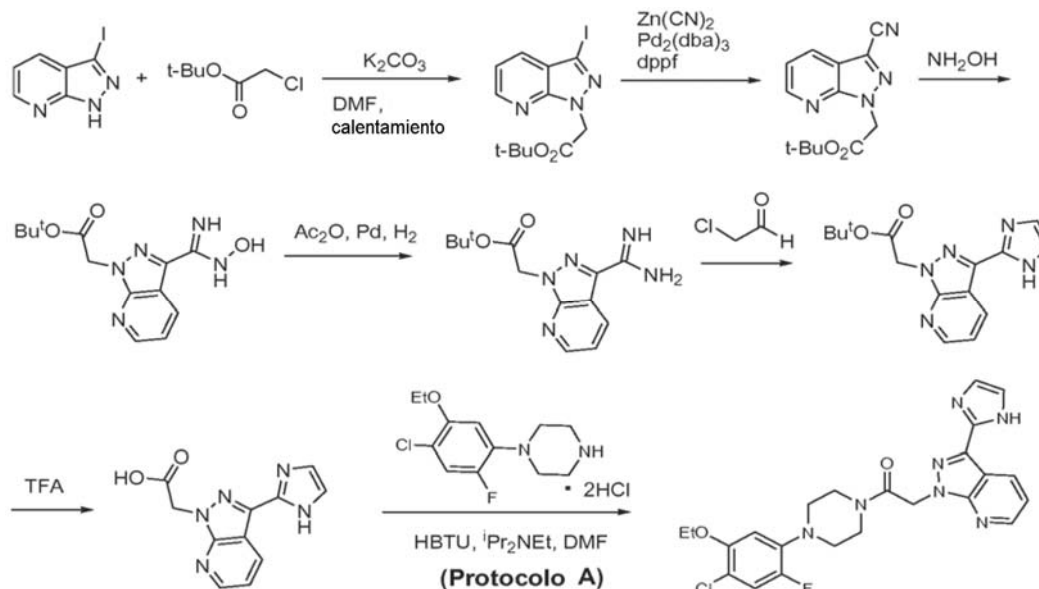
30 Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona: A una solución de oxazol (690 mg 10 mmol, 2,5 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota *n*-butillitio (2,5 M en Hexano, 4,8 ml, 3 equiv.). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 60 min más, seguido de la adición de ZnCl<sub>2</sub> (0,5 M en THF, 32 ml, 4 equiv.). La solución de reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó 1 h seguido de la adición de 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona (2,12 g, 4 mmol, 1 equiv.) y paladio tetraquis(trifenilfosfina) (462 mg, 0,1 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó del producto deseado 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-oxazol-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona en forma de un polvo de color blanco (1,03 g). CLEM (EN) observada para M+H 471,1. tiempo de retención de HPLC = 2,4 min (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 50 mm, 5μ, 35 °C, caudal de 1 ml/min, un gradiente de 2,5 min de 20 % a 100 % de B con un lavado de 1,1 min al 100 % de B; A = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de acetonitrilo / 94,9 % de agua, B = 0,1 % de ácido fórmico / 5 % de agua / 94,9 % de acetonitrilo).

40

## Ejemplo 61

## Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona. \*

5



Etapa 1: Una mezcla de 3-yodo-7-azaindazol (25,50 g) y  $K_2CO_3$  (41,4 g) en DMF (200 ml) se calentó a 85 °C y se añadió lentamente cloroacetato de t-butilo (14,3 ml). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora (h), se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de agua (300 ml). La filtración de la mezcla de reacción proporcionó éster terc-butílico del ácido (3-yodopirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético.

Etapa 2: Un matraz de 250 ml se cargó con éster terc-butílico del ácido (3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético (15,0 g),  $PdCl_2(dppf)$  (3,0 g),  $Zn(CN)_2$  (4,96 g), DMF (200 ml) y  $H_2O$  (14 ml). El matraz que contenía la suspensión resultante se desgasificó y se cargó de nuevo con gas nitrógeno repetidamente durante 5 minutos, seguido de la adición de  $Pd_2(dba)_3$  (3,85 g) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó en atmósfera de  $N_2$  a 90 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con  $H_2O$  (800 ml) y se filtró. El sólido recogido se lavó con tolueno (10 ml) para proporcionar éster terc-butílico del ácido (3-ciano-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: Una mezcla de éster terc-butílico del ácido (3-ciano-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético, clorhidrato de hidroxilamina (8,28 g) y  $Et_3N$  (22,6 ml) en EtOH (120 ml) se calentó durante una noche en atmósfera de  $N_2$  a 65 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el sólido recogido se lavó con  $H_2O$  (100 ml) y  $Et_2O$  (50 ml X 2) para dar éster terc-butílico del ácido [3-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-acético.

Etapa 4: Éster terc-butílico del ácido [3-(N-Hidroxicarbamimidoil)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-acético (6,17 g) en un vial de 100 ml se cargó con AcOH (45 ml) y  $Ac_2O$  (4,3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, en este momento la suspensión inicial se volvió una solución transparente. A esta solución se le añadió Pd/C (10 %, 900 mg) y se agitó en un balón de  $H_2$  a 1 atm, y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La filtración a partir de celite lavado con DCM/MeOH y la evaporación dio éster terc-butílico del ácido (3-amidino-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético que se usó sin purificación adicional.

Etapa 5: éster terc-butílico del ácido (3-Amidino-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético obtenido anteriormente en un vial de 100 ml se cargó con cloroacetaldehído (5,72 ml), dioxano (50 ml) y  $K_2CO_3$  (12,42 g). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h y se añadió más cloroacetaldehído (5,72 ml) y  $K_2CO_3$  (12,42 g). La mezcla se agitó otra hora a 80 °C y se agitó a 120 °C durante otra hora, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (DCM), se lavó con salmuera, se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó éster terc-butílico del ácido 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético en forma de un aceite de color pardo.

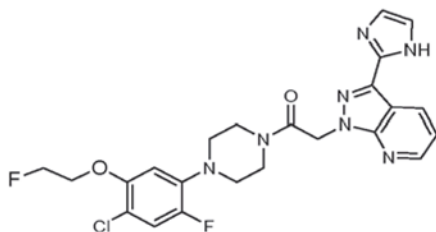
Etapa 6: éster terc-butílico del ácido 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (977 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (TFA) (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío para proporcionar ácido 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético en forma de un aceite de color pardo, que se usó sin más purificación.

45

Etapa 7: (Protocolo A - el procedimiento de acoplamiento de HBTU) Una solución de ácido [3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]acético (0,30 M, 0,40 ml, 0,12 mmol) se transfirió a un vial. Se añadieron diclorhidrato de 1-(4-cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazina (48 mg, 0,14 mmol), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (55 mg, 0,14 mmol) y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,30 ml) al vial y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, El análisis CL/EM indicó la formación del producto deseado y el consumo completo del material de partida de ácido carboxílico. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1 % a 8 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 1-[4-(4-cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona en forma de un sólido de color castaño: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,79 (dd, 0,6 H, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 8,66 (dd, 0,4 H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 8,57-8,55 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,50-6,45 (m, 2H), 5,45 (s, 0,6H), 5,43 (s, 1,4H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,81-3,69 (m, 4H), 3,17-3,13 (m, 1,6H), 3,08-3,02 (m, 2,4H), 1,50-1,42 (m, 3H); CL/EM *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 484,4.

### Ejemplo 62

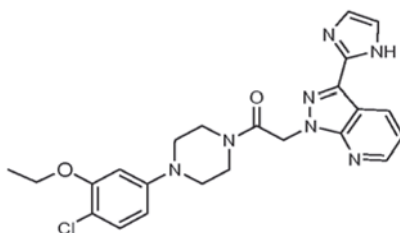
**Síntesis de 1-{4-[4-Cloro-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)-fenil]piperazin-1-il}-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona. \***



El compuesto del título se preparó siguiendo el Protocolo A. Se usaron diclorhidrato de 1-[4-cloro-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil]-piperazina y ácido [3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]acético como los componentes de acoplamiento. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (2 % a 3,5 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona en forma de un sólido de color castaño: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,79 (dd, 0,6 H, *J* = 8,0, 1,8 Hz), 8,67 (d, 0,4 H, *J* = 6,4 Hz), 8,57-8,55 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,63 (d, 0,6H, *J* = 7,6 Hz), 6,57 (d, 0,4H, *J* = 7,6 Hz), 6,54 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 5,45 (s, 0,7H), 5,43 (s, 1,3H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,31-4,18 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 3H), 3,50 (t, 1H, *J* = 5,2 Hz), 3,23-3,04 (m, 4H); CL/EM *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 502,4.

### Ejemplo 63

**Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-etoxifenil)piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona. \***

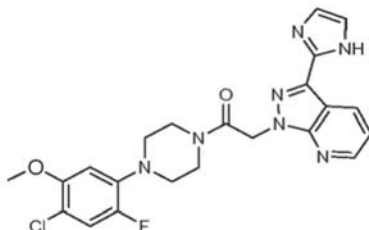


El compuesto del título se preparó siguiendo el Protocolo A. Se usaron diclorhidrato de 1-(4-Cloro-3-etoxifenil)piperazina y ácido [3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]acético como los componentes de acoplamiento. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (4 % a 15 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 1-[4-(4-cloro-3-etoxifenil)piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona en forma de un sólido de color castaño (25 mg): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,79 (dd, 0,6H), 8,66 (dd, 0,4H), 8,57-8,54 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 4H), 6,49-6,40 (m, 2H), 5,45 (s, 0,7H), 5,43 (s, 1,3 H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,81-3,69 (m, 4H), 3,23-3,16 (m, 4H), 1,50-1,45 (m, 3H); CL/EM *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 466,4.

**Ejemplo 64**

**Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona. \***

5



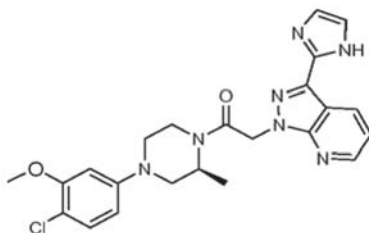
El compuesto del título se preparó siguiendo el Protocolo A. Se usaron diclorhidrato de 1-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piperazina y ácido [3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]acético como los componentes de acoplamiento. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1 % a 10 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona en forma de un sólido de color castaño (27 mg): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,79 (dd, 0,6H), 8,67 (dd, 0,4H), 8,57-8,55 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,49-6,45 (m, 1H), 5,45 (s, 0,6H), 5,43 (s, 1,4H), 3,86 (s, 0,9H), 3,85 (s, 2,1 H), 3,81-3,75 (m, 4H), 3,15-3,08 (m, 4H); CL/EM *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 470,4.

15

**Ejemplo 65**

**Síntesis de 1-[(S)-4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona. \***

20



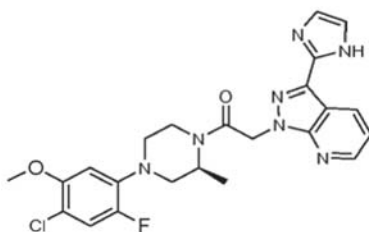
El compuesto del título se preparó siguiendo el Protocolo A. Se usaron diclorhidrato de (S)-1-(4-Cloro-3-metoxifenil)-3-metilpiperazina y ácido [3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]acético como los componentes de acoplamiento. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1 % a 8 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 1-[(S)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona en forma de un sólido de color castaño: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,79 (dd, 0,6H), 8,66 (dd, 0,4H), 8,57-8,55 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 4H), 6,44-6,39 (m, 2H), 5,42 (s a, 2H), 4,83 (s a, 0,3H), 4,49 (s a, 0,3H), 4,30 (s a, 0,3H), 3,89 (s, 1,2H), 3,88 (s, 1,8H), 3,83 (s a, 0,3H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 1H), 3,38 (s a, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,00 (s a, 1H), 2,80 (s a, 1H), 1,50-1,43 (m, 3H); CL/EM *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 466,4.

30

**Ejemplo 66**

**Síntesis de 1-[(S)-4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona. \***

35



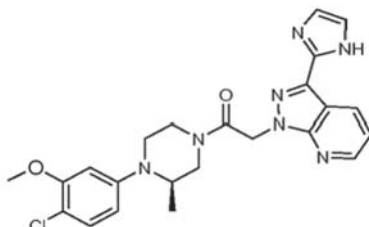
El compuesto del título se preparó siguiendo el Protocolo A. Se usaron diclorhidrato de (S)-1-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-metilpiperazina y ácido [3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]acético como los componentes de acoplamiento. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (2 % a 3 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 1-[(S)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona en forma de un sólido de color castaño (29 mg): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,79 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 6,43 (d a, 1H), 5,46-5,37 (m, 2H), 4,83 (s a, 0,3H), 4,51-4,48 (m, 0,6H), 4,28-

40

4,21 (m, 0,6H), 3,86 (s, 0,9H), 3,85 (s, 2,1H), 3,79 (s a, 0,3H), 3,67 (s a, 0,3H), 3,33-3,21 (m, 2,5H), 2,95-2,93 (m, 0,9H), 2,83-2,76 (m, 1,6H), 1,48-1,40 (m, 3H); CL/EM  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 484,4.

#### Ejemplo 67

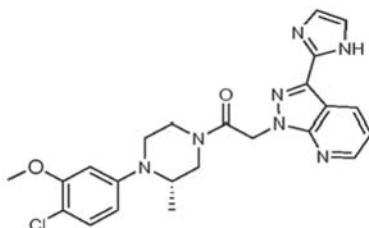
5 **Síntesis de 1-[(R)-4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]jetanona. \***



10 El compuesto del título se preparó siguiendo el Protocolo A. Se usaron (R)-1-(4-Cloro-3-metoxifenil)-2-metilpiperazina y ácido [3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]acético como los componentes de acoplamiento. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1 % a 7,5 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 1-[(R)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]jetanona en forma de un sólido de color castaño: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,76 (d, 0,6H), 8,66 (dd, 0,3H), 8,57-8,54 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 4H), 6,48-6,40 (m, 2H), 5,53-5,40 (m, 2H), 4,26 (d a, 0,6H), 4,00 (d a, 0,6H), 3,88 (s, 1,3H), 3,86 (s, 1,7H), 3,80-3,49 (m, 3,2H), 3,33 (s a, 0,6H), 3,17-3,14 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 3H); CL/EM  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 466,4.

#### Ejemplo 68

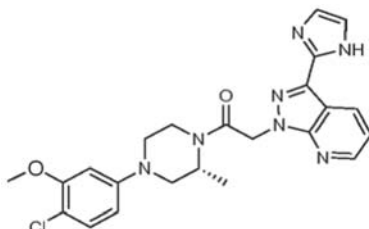
20 **Síntesis de 1-[(S)-4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]jetanona. \***



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el Protocolo A. Se usaron (S)-1-(4-Cloro-3-metoxifenil)-2-metilpiperazina y ácido [3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]acético como los componentes de acoplamiento. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1 % a 7 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 1-[(S)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]jetanona en forma de un sólido de color castaño: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,77 (d, 0,6H), 8,66 (d, 0,3H), 8,57-8,54 (m, 1H), 7,30-7,19 (m, 4H), 6,48-6,40 (m, 2H), 5,54-5,36 (m, 2H), 4,25 (d a, 0,6H), 4,00 (d a, 0,6H), 3,88 (s, 1,3H), 3,86 (s, 1,7H), 3,82-3,48 (m, 3,2H), 3,36-3,29 (m, 0,6H), 3,17-3,13 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 3H); CL/EM  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 466,4.

#### Ejemplo 69

35 **Síntesis de 1-[(R)-4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]jetanona. \***



40 El compuesto del título se preparó siguiendo el Protocolo A. Se usaron (R)-1-(4-Cloro-3-metoxifenil)-3-metilpiperazina y ácido [3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]acético como los componentes de acoplamiento. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1 % a 7,5 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 1-[(R)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]jetanona en forma de un

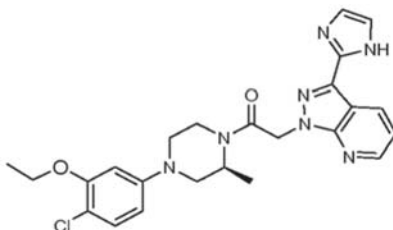
sólido de color castaño: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,75 (d, 0,6H), 8,66 (dd, 0,4H), 8,57-8,54 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 4H), 6,44-6,39 (m, 2H), 5,42 (s a, 2H), 4,82 (s a, 0,3H), 4,45 (s a, 0,3H), 4,33 (s a, 0,3H), 3,88 (s, 1,2H), 3,87 (s, 1,8H), 3,83 (s a, 0,3H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 1H), 3,38 (s a, 1H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,99 (s a, 1H), 2,80 (s a, 1H), 1,50-1,42 (m, 3H); CL/EM *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 466,4.

5

### Ejemplo 70

**Síntesis de 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-1-((S)-4-(4-cloro-3-etoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il)etanona. \***

10



El compuesto del título se preparó siguiendo el Protocolo A. A un vial que contenía diclorhidrato de (S)-1-(4-cloro-3-etoxifenil)-3-metilpiperazina (70 mg, 0,21 mmol) se añadió ácido 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (51 mg, 0,21 mmol), HBTU (81 mg, 0,21 mmol), DMF (0,7 ml) y DIPEA (0,15 ml, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 30 °C durante 24 h. La solución se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 10 ml) y NaCl ac. sat. (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (gradiente de 20 → 95 % de MeCN-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %) y las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar el compuesto indicado (11 mg, 11 % de rendimiento): EM (EN) [M+H]<sup>+</sup> esperada 480,2, encontrada 480,5; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,94 (s a, 1H), 8,79 (dd, *J* = 1,6, 8,0, 1H), 8,55 (dd, *J* = 1,6, 4,4, 1H), 7,19-7,26 (m, 4H), 6,37-6,43 (m, 2H), 5,40 (s a, 2H), 2,78-4,81 (m, 10H), 4,07 (c, *J* = 6,8, 2H), 1,46 (t, *J* = 6,8, 3H).

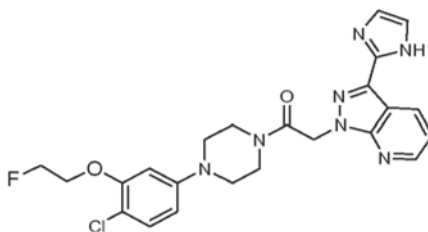
15

20

### Ejemplo 71

**Síntesis de 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-1-(4-(3-(2-fluoroetoxi)-4-clorofenil)piperazin-1-il)etanona. \***

25



Este compuesto se preparó mediante el Protocolo A. A un vial que contenía diclorhidrato de 1-(3-(2-fluoroetoxi)-4-clorofenil)piperazina (70 mg, 0,21 mmol) se añadió ácido 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (51 mg, 0,21 mmol), HBTU (83 mg, 0,22 mmol), DMF (0,7 ml) y DIPEA (0,20 ml, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 20 °C durante 24 h. La solución se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 10 ml) y NaCl ac. sat. (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (gradiente de 20 → 95 % de MeCN-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %) y las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar el compuesto indicado (20 mg, 20 % de rendimiento): EM (EN) [M+H]<sup>+</sup> esperada 484,2, encontrada 484,4. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,94 (s a, 1H), 8,78 (dd, *J* = 1,2, 8, 1H), 8,55 (dd, *J* = 1,2, 4,6, 1H), 7,16-7,26 (m, 4H), 6,45-6,53 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,77 (dt, *J* = 4,0, 46,8, 2H), 4,26 (dt, *J* = 4,0, 26,8, 2H), 3,69-3,78 (m, 4H), 3,10-3,21 (m, 4H).

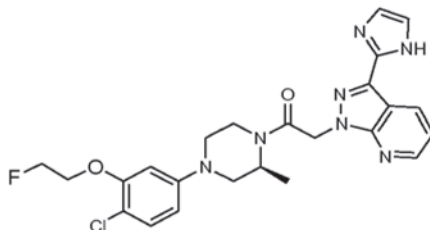
35

40

**Ejemplo 72**

**Síntesis de 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-1-((S)-4-(3-(2-fluoroetoxi)-4-clorofenil)-2-metilpiperazin-1-il)etanona. \***

5



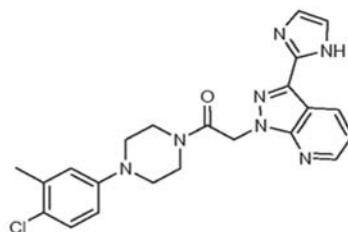
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo A. A un vial que contenía diclorhidrato de (S)-1-(3-(2-fluoroetoxi)-4-clorofenil)-3-metilpiperazina (80 mg, 0,23 mmol) se añadió ácido 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (51 mg, 0,21 mmol), HBTU (81 mg, 0,21 mmol), DMF (0,7 ml) y DIPEA (0,2 ml, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 30 °C durante 24 h. La solución se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 10 ml) y NaCl ac. sat. (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (gradiente de 20 → 95 % de MeCN-H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 %) y las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar el compuesto indicado (14 mg, 13% de rendimiento): EM (EN) [M+H]<sup>+</sup> esperada 498,2, encontrada 498,4. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,95 (s a, 1H), 8,79 (dd, J = 1,6, 8,2, 1H), 8,55 (dd, J = 1,6, 4,4, 1H), 7,19-7,26 (m, 4H), 6,44-6,50 (m, 2H), 5,40 (s a, 2H), 4,77 (dt, J = 4,2, 47,2, 2H), 4,26 (dt, J = 4,2, 27,2, 2H), 2,78-4,42 (m, 10H).

**Ejemplo 73**

20

**Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona. \***

\*



25

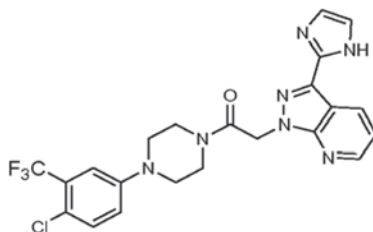
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo A. Un vial se cargó con ácido 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (55 mg, 0,226 mmol), HBTU (125 mg, 0,33 mmol), diclorhidrato de 1-(4-cloro-3-metil-fenil)-piperazina (142 mg, 0,50 mmol), DMF anhidra (2,0 ml) y DIPEA (0,5 ml). El vial se tapó, se calentó a 45 °C y se agitó durante una noche. Al día siguiente, los volátiles se retiraron al vacío y la separación mediante hplc preparativa (fase inversa, gradiente de acetonitrilo-agua) dio 1-[4-(4-Cloro-3-metil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona: EM (EN) [M+H]<sup>+</sup> encontrada: 436,4

30

**Ejemplo 74**

**Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona. \***

\*



40

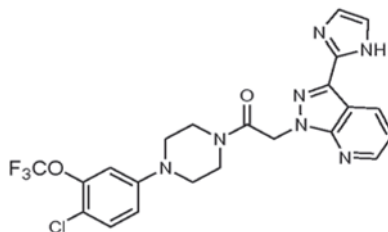
Este compuesto se preparó mediante el Protocolo A. Un vial se cargó con ácido 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (55 mg, 0,226 mmol), HBTU (125 mg, 0,33 mmol), diclorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazina (170 mg, 0,50 mmol), DMF anhidra (2,0 ml) y DIPEA (0,5 ml). El vial se tapó, se calentó a 45 °C y se agitó durante una noche. Al día siguiente, los volátiles se retiraron al vacío y la separación mediante hplc preparativa (fase inversa, gradiente de acetonitrilo-agua) dio 1-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-



pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona: EM (EN) [M+H]<sup>+</sup> encontrada: 490,4

### Ejemplo 75

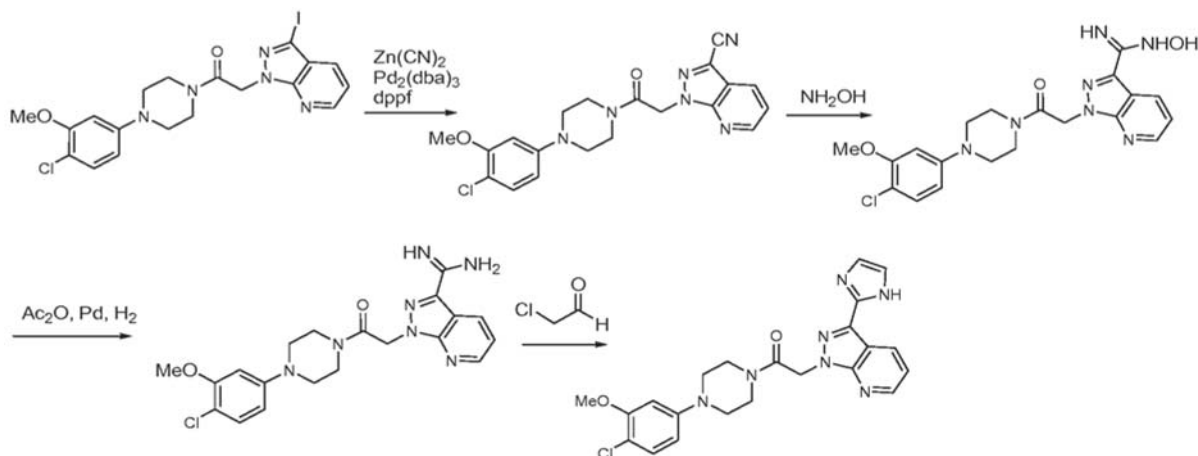
- 5 **Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona. \***



- 10 Este compuesto se preparó mediante el Protocolo A. Un vial se cargó con ácido 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (55 mg, 0,226 mmol), HBTU (125 mg, 0,33 mmol), diclorhidrato de 1-(4-cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-piperazina (177 mg, 0,50 mmol), DMF anhidra (2,0 ml) y DIPEA (0,4 ml). El vial se tapó, se calentó a 45 °C y se agitó durante una noche. Al día siguiente, los volátiles se retiraron al vacío y la separación mediante hplc preparativa (fase inversa, gradiente de acetonitrilo-agua) dio 1-[4-(4-Cloro-3-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona. EM (EN) [M+H]<sup>+</sup> encontrada: 506,4

### Ejemplo 76

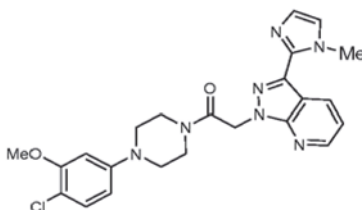
- 20 **Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona. \***



- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona de acuerdo con el procedimiento similar a los descritos de la etapa 2 a la etapa 5 en la síntesis del Ejemplo 61: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 10,22 (a, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 3,19 (m, 4H); EM (EN) M+H esperada 452,2.

### Ejemplo 77

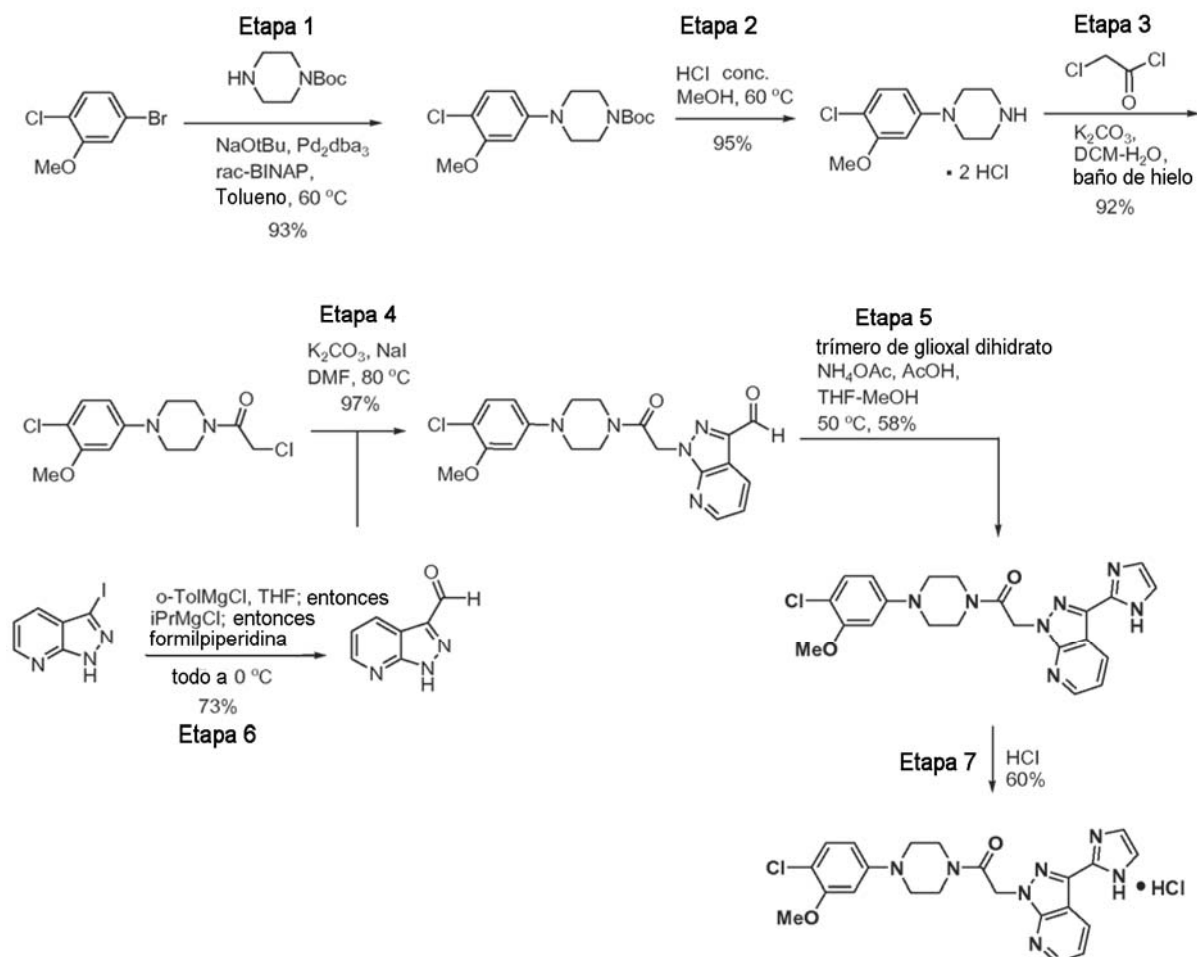
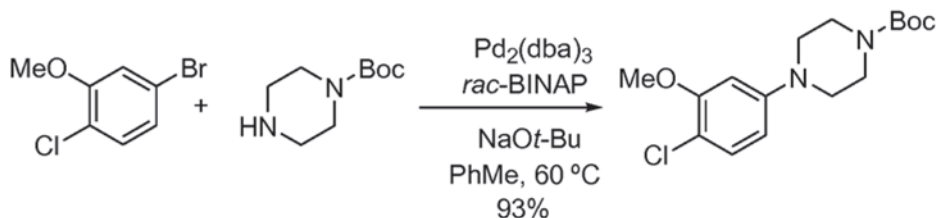
- 30 **Síntesis de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona. \***



- 35 A la solución de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) en THF se añadió hidruro sódico al 60 % (5,7 mg, 0,14 mmol, 1,3 equiv.) y se agitó

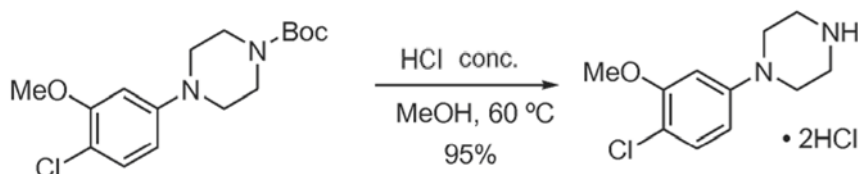
durante 1 h, seguido de la adición de yodometano (25,8 mg, 0,16 mmol, 1,5 equiv.). 2 h más tarde, CLEM indicó que el pico principal es el producto deseado. La hplc preparativa (fase inversa, gradiente de acetonitrilo-agua) dio 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona. EM (EN) [M+H]<sup>+</sup> encontrada: 465,2.

5

**Ejemplo 78****10 Etapa 1: 4-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo**

A un matraz Morton de 5 l de tres bocas equipado con un agitador mecánico, adaptador de gas, manto calefactor y termómetro se añadió *rac*-BINAP (4,24 g, 0,005 equiv.) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3,20 g, 0,0025 equiv.). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Se añadió tolueno (100 ml) mediante una cánula. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min para dar una solución de color púrpura. Se añadió entonces tolueno (2,0 l). Se añadió 2-Cloro-5-bromoanisol (300,3 g, 1,356 mol, 1 equiv.) en una porción. Se añadió Boc-piperazina (252,4 g, 1 equiv.) en una porción. Se añadió *tert*-butóxido de sodio (183,0 g, 1,4 equiv.) en una porción. El matraz se evacuó y se volvió a cargar con nitrógeno. Después, la mezcla se calentó a una temperatura interna de 60 °C. Se obtuvo una pasta heterogénea de color naranja claro. Después de 1 h, la mezcla se vuelve una solución homogénea de color pardo. Después de una 15 h adicional, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (2,0 l) a la mezcla con agitación. El sólido se filtró. El filtrado se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado combinado se lavó con solución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ac. al 10 % (1 x 1 l), agua (1 x 1 l) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color naranja (410,3 g, 93 % de rendimiento).

25

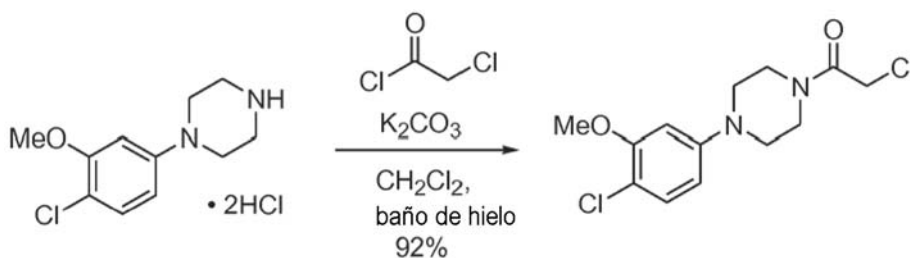
**Etapa 2: diclorhidrato de 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazina**

5

Un vaso de precipitados de 4 l equipado con un agitador mecánico se cargó con 4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 g, 1,53 mol, 1 equiv.) y MeOH (1,50 l). Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió HCl conc. al 37 % (500 ml, 4 equiv.) durante 5 min. La temperatura interna subió a 40 °C, y la solución se volvió espesa con el precipitado. Después de 15 min, la mezcla se calentó a una temperatura interna de 60 °C en una placa caliente (la espumación comenzó a aproximadamente 50 °C a medida que se calienta la mezcla). Después de 2 h a 60 °C, la solución se enfrió a temperatura ambiente, y posteriormente a 5 °C en un refrigerador. El producto se recogió por filtración en dos lotes. Cada lote del filtrado de color pardo rojizo se lavó con EtOAc (2 x 500 ml) para dar un sólido de color amarillo claro. Los dos lotes se combinaron para proporcionar el producto (391,3 g). El filtrado se concentró hasta un volumen de 300 ml al vacío y se trataron con MeOH (500 ml) caliente (50 °C). La mezcla se enfrió a 5 °C en un refrigerador durante 24 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con EtOAc (2 x 200 ml) para proporcionar 44,3 g más de producto (total de 435,6 g, 95 % de rendimiento).

10

15

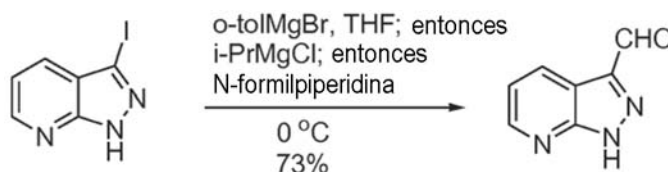
**Etapa 3: 2-cloro-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona**

20

A un matraz de 3 l equipado con un agitador mecánico se añadió diclorhidrato de 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazina (220 g, 0,73 mol, 1 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1000 ml) y agua (1000 ml). La mezcla bifásica se enfrió a 5 °C con un baño de hielo-agua. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (506 g, 5 equiv.) a la solución con agitación vigorosa en porciones para minimizar la espumación. Una solución de cloruro de cloroacetilo (124,4 g, 1,5 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se añadió gota a gota desde un embudo de adición, al tiempo que se mantenía una temperatura interna por debajo de 8 °C. Después de 1 h, el baño de refrigeración se retiró, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de una 1 h adicional, las capas se repartieron. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 300 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3:1 (la adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ayuda a que la fase en solución se vuelva transparente). Tras la filtración, el filtrado se concentró al vacío, y el residuo se secó durante 16 h al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (410 g, 92 % de rendimiento).

25

30

**Etapa 6: 7-azaindazol-3-carboxaldehído**

35

Un matraz de tres bocas de 5 l equipado con un termómetro digital, un embudo de adición de 1 l y un agitador mecánico (toda la cristalería se secó en horno y se enfrió al aire durante 30 min antes del uso) se cargó con 3-yodo-7-azaindazol (196,0 g, 0,80 mol) y 1 l de THF anhidro (en una botella SureSeal de Aldrich y se usó tal cual). Los sólidos se disolvieron completamente en THF a temperatura ambiente para formar una solución de color pardo oscuro. El matraz se enfrió entonces a -5 °C con un baño de hielo/NaCl y agitación moderada y cloruro de o-tolilmagnesio (solución 1 M en THF, 880 ml, 1,1 equiv.) se añadió gota a gota para mantener la temperatura interna entre -5 °C y -3 °C (después de que se añadieran ~820 ml de solución de cloruro de o-tolilmagnesio, la temperatura dejó de subir). La totalidad del proceso de adición llevó 2 h y 25 min. Al final de la adición, la mezcla era una solución de color pardo oscuro homogénea.

40

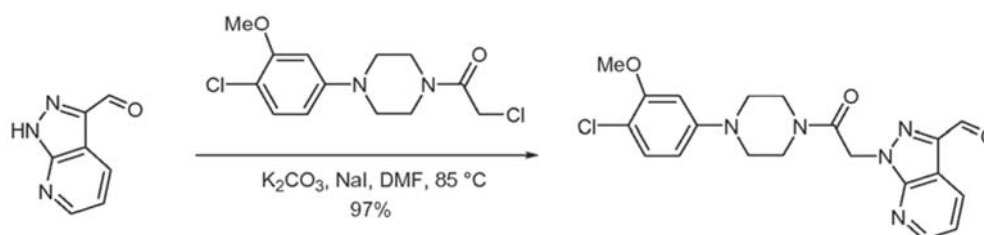
Después de 1 h más, se añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 480 ml, 1,2 equiv.) para mantener la temperatura interna <4 °C. Después de 25 min y de que se añadieran aproximadamente 200

ml de solución de cloruro de isopropilmagnesio, comenzó a formarse un precipitado de color pardo. Después de que se añadiera un total de 380 ml de solución de cloruro de isopropilmagnesio, la mezcla se volvió homogénea otra vez. La totalidad del proceso de adición se realizó en 45 min. Después de otra hora y 25 min, se extrajo una pequeña cantidad de muestra y se inactivó con D<sub>2</sub>O. El análisis de CLEM de esta muestra indicó el intercambio completo de yodo-Mg.

se añadió entonces gota a gota 1-formilpiperidina (120 ml, 1,3 equiv.) para mantener la temperatura interna entre <2 °C. Después de que se añadieran aproximadamente 30 ml de 1-formilpiperidina, la temperatura interna no subió más y el resto de la 1-formilpiperidina se añadió con relativa rapidez. La totalidad del proceso de adición llevó 20 min. Al final de la adición, la mezcla seguía siendo una solución homogénea de color oscuro y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó moderadamente durante 18 h.

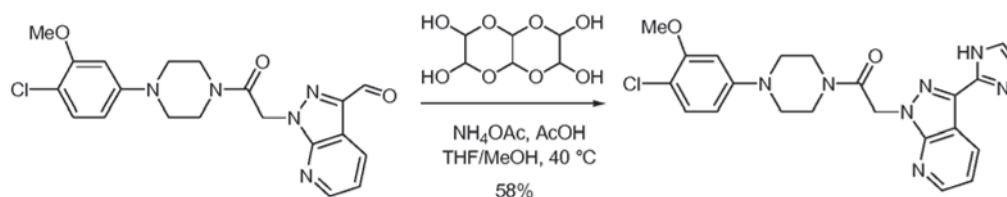
La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C con un baño de hielo/NaCl y se inactivó mediante la adición lenta de una mezcla de solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada (750 ml) solución de HCl concentrada (250 ml) para mantener la temperatura interna a <35 °C. Después de que la adición se hubiera completado, la agitación se dejó continuar durante 1 h y apareció un precipitado de color amarillo. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con THF (100 ml). El filtrado recogido se transfirió a un embudo de separación y el pH de la capa acuosa se ajustó a entre 5 y 6 con la adición de NaHCO<sub>3</sub> (en torno a 5 g). La capa de THF se separó y se lavó con solución de NaCl sat. (2 x 100 ml). Las capas acuosas combinadas (incluyendo el lavado de NaCl y la capa acuosa inactivada) se extrajeron con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío (temperatura del baño < 30 °C) para dar un sólido de color parduzco. Este sólido se trituró con Et<sub>2</sub>O (600 ml) y se filtró. El sólido recogido se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 100 ml) para dar 7-azaindazol-3-carboxaldehído en forma de un sólido de color amarillento (86,6 g, 73 %).

#### Etapa 4: 1-[4-(4-Cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-[3-formil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona



Una mezcla de 7-azaindazol-3-carboxaldehído (86,6 g, 0,59 mol, 1 equiv.), NaI (8,8 g, 0,1 equiv.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (162,5 g, 2 equiv.) en DMF (0,5 l) en un matraz de 5 l se calentó a 85 °C (el proceso de calentamiento llevó en torno a 1,5 h). Se añadió 2-cloro-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona (175 g, 1 equiv.) en porciones pequeñas a la mezcla de reacción. La totalidad del proceso de adición llevó aproximadamente 30 min. Después, la mezcla se agitó a 85 °C durante 30 min y CLEM confirmó que la reacción se había completado. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió a un matraz de 4 l con 2 l de hielo. El matraz de reacción se aclaró con una cantidad pequeña de acetona (30 ml) y también se transfirió a la mezcla de DMF/hielo en el matraz de 4 l. Precipitó una gran cantidad de sólidos de color parduzco. Después de que el hielo se fundiera completamente, la mezcla se filtró. El sólido recogido se lavó con agua (1 l), se mezcló y se lavó entonces con agua (1 l) para librarse de algo de DMF residual. El sólido recogido contenía una gran cantidad de agua, por lo que el mismo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 l) y la mezcla se transfirió a un embudo de separación de 5 l. La capa inferior de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se separó y la capa ac. superior se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 1-[4-(4-Cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-[3-formil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona en forma de un sólido de color parduzco (236,4 g, 97 %) que se usó sin purificación.

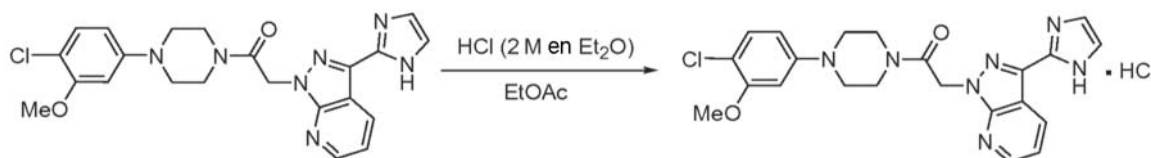
#### Etapa 5: 1-[4-(4-Cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona \*



1-[4-(4-Cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-[3-formil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona (300 g, 723 mmol, 1 equiv.), trímero de glioxal dihidrato (60,6 g, 0,4 equiv.), y acetato amónico (222,9 g, 4 equiv.) se suspendieron en una mezcla de THF (720 ml) y MeOH (720 ml) en un matraz de fondo redondo de 5 l equipado con una barra agitadora magnética y entrada de nitrógeno. Se añadió ácido acético (84 ml, 2 equiv.) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 45 °C (los sólidos se disolvieron tras el calentamiento). Después de 12 horas, El análisis CL/EM indicó el consumo completo del material de partida de aldehído y la formación del producto deseado (CL/EM *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 452,1).

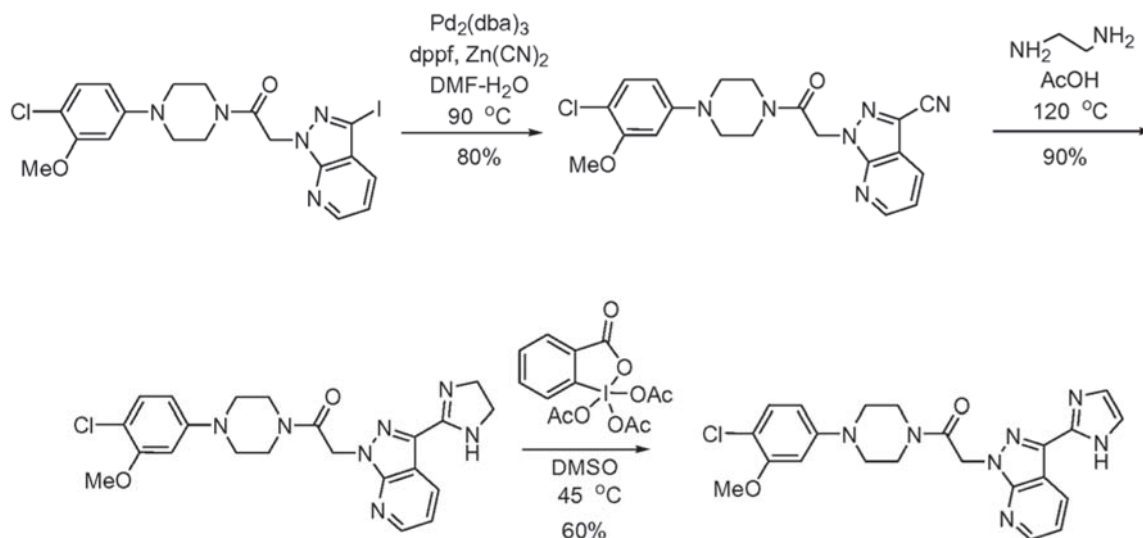
Los MeOH/THF se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en 10 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aprox. 1,5 l) y la mezcla se agitó vigorosamente con carbonato potásico acuoso (aprox. 210 g de carbonato potásico en aproximadamente 1,5 l de agua, pH de la fase acuosa = 8-9). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con 10 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar un sólido oleoso de color pardo. El producto en bruto se suspendió en 10 % de MeOH en EtOAc (aprox. 1 l). Se añadieron Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (aprox. 60 g) y gel de sílice (aprox. 100 g) y la pasta se calentó suavemente con una pistola térmica para disolver el producto en bruto. La suspensión se transfirió a un embudo de filtro de vidrio frito de 2 l que contenía gel de sílice (aprox. 100 g, pre-equilibrado con 10 % de MeOH en EtOAc), y el producto se eluyó a través del tapón de gel de sílice con 10 % de MeOH en EtOAc (aprox. 6 l) y 1 % de Et<sub>3</sub>N, 10 % de MeOH en EtOAc (aprox. 10 l). (Nota: La disolución incompleta del producto y/o la precipitación de producto en presencia de gel de sílice complicó la filtración). Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se trituró con MeCN (1 x 300 ml) y se secó (evaporación rotatoria seguida de alto vacío) para proporcionar 1-[4-(4-cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona en forma de un sólido de color blanquecino (190 g, 58 %, pureza de CL/EM >98 %).

**Etapa 7: sal de clorhidrato de 2-(3-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona \***



Un matraz de 2 l con un agitador magnético se cargó con el producto de la etapa 6 (5,1 g, 11,28 mmol) y EtOAc (900 ml). La suspensión resultante se calentó para formar una solución transparente y se enfrió a temperatura ambiente con agitación moderada. Se añadió gota a gota HCl en Et<sub>2</sub>O (2 M, 6,2 ml, 12,42 mmol) a la solución resultante a temperatura ambiente durante 5 min. Después de la adición, la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. El sólido se recogió por filtración y se lavó con Et<sub>2</sub>O (150 ml X 2) y se secó al vacío para proporcionar 5,4 g de un polvo de color blanquecino. Un matraz de 250 ml con un agitador magnético se cargó con el polvo obtenido anteriormente (5,4 g), acetona (100 ml) y agua desionizada (16 ml). La suspensión resultante se calentó para formar una solución transparente y se agitó para que se enfriara. Cuando la solución se volvió turbia (aparecieron semillas de cristal), se añadió lentamente acetona (540 ml) a la suspensión durante 20 min. La suspensión resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h. La filtración mientras seguía caliente, el lavado con acetona caliente (50 ml X 2) y el secado al vacío dio 3,3 g (60 %) del producto en forma de un sólido de color blanquecino: p. f. 164-165 °C. Los cristales aparecen en forma de prismas bajo un microscopio de polarización.

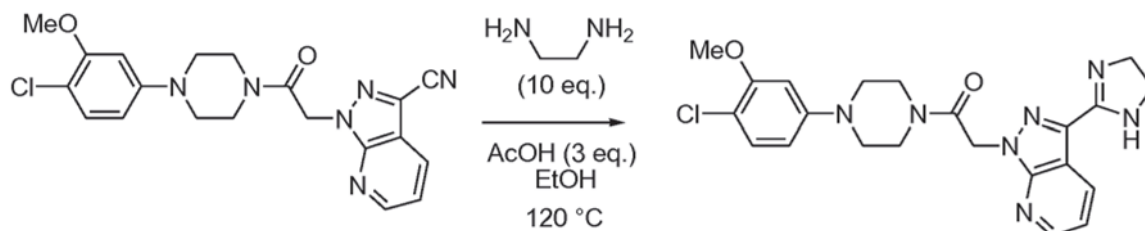
**Ejemplo 79**



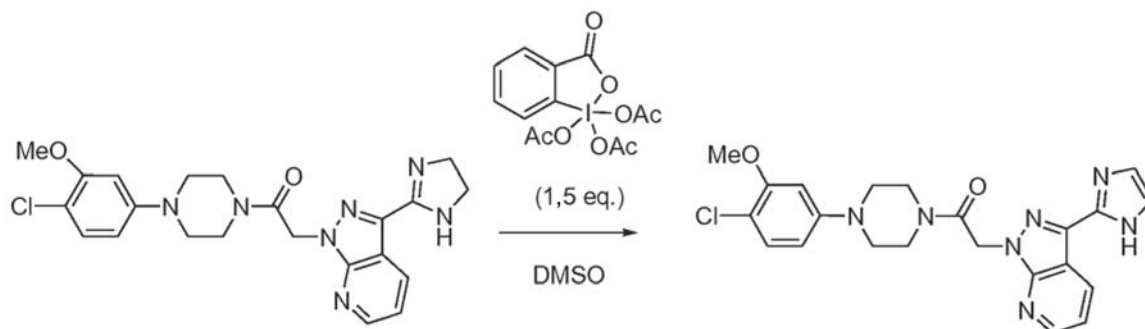


**Etapa 1: Síntesis de 1-{2-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo**

5 Un matraz de 2000 ml se cargó con 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona(40 g, 78,1 mmol), dppf (3,86 g, 6,96 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (9,6 g, 81,6 mmol), DMF (360 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml). La suspensión resultante se desgasificó usando N<sub>2</sub> durante 5 min, seguido de la adición de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,24 g, 4,64 mmol).  
 10 La mezcla de reacción se calentó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 90 °C durante 2 h (supervisar mediante TLC y CL-EM). Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (1500 ml), se filtró para retirar el precipitado y se lavó con H<sub>2</sub>O (1000 X 2 ml), EDTA.4Na saturado (800 ml X 2) y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación del disolvente, se añadió éter (150 ml) y se agitó durante 2 h. El sólido resultante se filtró para dar el producto deseado 30 g (93 %) en forma de un polvo de color amarillo claro. La recrystalización en CH<sub>3</sub>CN a reflujo (160 ml) proporcionó 26 g (80 %) de cristales de color amarillo claro: p. f. 183-185 °C; T<sub>r</sub> = 2,38 min; EM (EN) M+H esperada 411,1, encontrada 411,1.

**Etapa 2: Síntesis de 1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-(3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)etanona \***

20 Un matraz de 250 ml se cargó con 1-(2-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo (15,3 g, 37,2 mmol), EtOH (40 ml, ~ 1 M). Con baño de hielo y agitación, se añadió AcOH (6,75 ml, 112 mmol), seguido de etilendiamina (25 ml, 372 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C (baño) en atmósfera  
 25 de N<sub>2</sub> (la mezcla observada comenzó a encontrarse en reflujo) durante 1,5 h. TLC y CL-EM indicaron la desaparición del material de partida y la formación de imidazolina. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM (700 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (350 ml). La capa de H<sub>2</sub>O se extrajo de nuevo con DCM (150 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (350 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se suspendió en EtOAc caliente (80 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOAc (30 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de  
 30 polvos de color blanco (16 g, 95 %) que se usó directamente para la siguiente etapa: p. f. 133-135 °C; Tr = 1,369 min. EM (EN) M+H esperada 454,2, encontrada 454,4.

**Etapa 3: 2-(3-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona \***

35 La imidazolina anterior (12,3 g, 27,1 mmol) en un matraz de 500 ml se cargó con DMSO anhidro (108 ml, ~ 0,25 M). Se añadió DMP (17,2 g, 40,6 mmol) en porciones con agitación. La mezcla resultante se agitó a 45 °C en atmósfera  
 40 de N<sub>2</sub> durante 2 h (supervisar mediante TLC y CL-EM). Después de enfriar a temperatura ambiente, inactivar la reacción con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat. (100 ml) (baño de hielo), seguido de NaOH 3 N (100 ml) (pH 12 a 13) y H<sub>2</sub>O (300 ml) y se

5 extrajo con DCM (600 ml + 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (300 ml) y salmuera (300 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>, 120 g). Después de la evaporación del disolvente orgánico, el residuo sólido de color amarillo (~ 11 g) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN caliente (20 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar 6,7 g (55 %) del compuesto del título en forma de cristales de color castaño claro: p. f. 149-152 °C; Tr = 1,309 min. EM (EN) M+H esperada 452,2, encontrada 452,4. Las aguas madre se concentraron y dieron otros 0,6 g (rendimiento aislado total 60 %).

**Ejemplo 80**

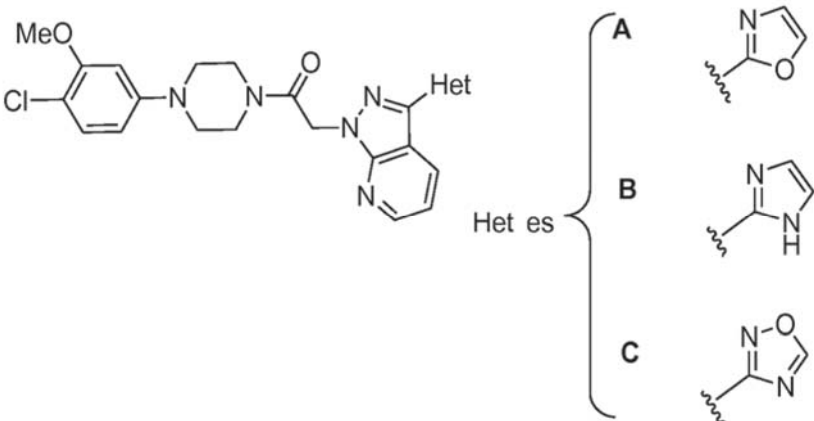
10 El siguiente ejemplo ilustra las propiedades farmacocinéticas de compuestos seleccionados de la invención en comparación con un compuesto similar previamente descrito (Publicación de los Estados Unidos n.º 2007/0010524A1).

Con fines comparativos, Los perfiles farmacocinéticos de un compuesto de la invención (es decir, el compuesto B, véase también 1.080 en la Tabla 2B) y dos compuestos descritos en la Publicación de los Estados Unidos n.º 15 2007/0010524A1 (es decir, los Compuestos A (1.015) y C (1.058)) se presentan en la Tabla 2A. Como se muestra en la misma, el Compuesto B tiene unas propiedades farmacocinéticas superiores. Más particularmente, el Compuesto inventivo B es más ventajoso debido a que el mismo exhibe unos aumentos sustanciales en los valores de absorción oral (según se mide por % de biodisponibilidad oral); de C<sub>máx</sub> y de AUC en comparación con unos Compuestos A y C estructuralmente similares.

20 *Protocolo PK de rata:*

En el estudio farmacocinético, cada compuesto se dosificó a cuatro ratas Sprague-Dawley macho sin tratar. Dos animales recibieron una única dosis de un compuesto (formulado en 31,6 % de propilenglicol / 31,6 % de *N,N*-dimetil acetamida / 36,8 % de EtOH) por vía intravenosa (i.v.) a 1 mg/kg, dos animales recibieron una dosis oral (p.o.) del 25 compuesto (formulado en 1 % de HPMC en agua) a 50 mg/kg. Se recogieron muestras de sangre en unos puntos temporales predeterminados (hasta 24 horas) después de cada dosificación y las concentraciones en plasma correspondientes de compuesto se analizaron usando un método de CL-EM/EM. Se construyeron curvas de concentración en plasma-tiempo y los parámetros farmacocinéticos correspondientes se obtuvieron usando análisis 30 no compartimental. Los valores de C<sub>máx</sub> (concentración en plasma máxima) y AUC (área bajo la curva) que se muestran en la tabla se calcularon basándose en las curvas de concentración en plasma-tiempo siguiendo la dosis oral. Los valores de F (biodisponibilidad oral) eran las relaciones entre el área bajo la curva siguiendo la dosis oral (normalizada a 1 mg/kg) y el área bajo la curva siguiendo la dosis iv.

35 **Tabla 2A\*\***

|                                    |  |               |             |
|------------------------------------|--|---------------|-------------|
|                                    | Compuesto A  | Compuesto B   | Compuesto C |
| <b>C<sub>máx</sub> [ng/ml/h]</b>   | 2.780  | <b>24.233</b> | 1.382       |
| <b>AUC [ng/ml/h]</b>               | 11.864   | <b>73.982</b> | 5.594       |
| <b>% de biodisponibilidad oral</b> | 10 %   | <b>70%</b>    | 3%          |

\*\*Los compuestos se dosificaron por vía oral a 50 mg/kg en ratas SD.

**Ejemplo 81**

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

5

**MATERIALES Y MÉTODOS****A. Células**10 **1. Células que expresan CCR1**a) *Células THP-1*

Se obtuvieron células THP-1 de la ATCC (TIB-202) y se cultivaron en forma de suspensión en medio RPMI-1640 complementado con L-glutamina 2 mM, 1,5 g/l de bicarbonato sódico, 4,5 g/l de glucosa, HEPES 10 mM, piruvato sódico 1 mM, 2-mercaptoetanol al 0,05 % y FBS al 10 %. Las células se cultivaron con un 5 % de CO<sub>2</sub>/95 % de aire, una humedad del 100% a 37°C y se subcultivaron dos veces a la semana a razón de 1:5 (las células se cultivaron en un intervalo de densidad de 2 x 10<sup>5</sup> a 2 x 10<sup>6</sup> células/ml) y se recogieron a razón de 1 x 10<sup>6</sup> células/ml. Las células THP-1 expresan CCR1 y pueden usarse en ensayos de unión a CCR1 y funcionales.

15

b) *Monocitos humanos aislados*

Se aislaron monocitos procedentes de capas leucocitarias humanas usando el sistema de aislamiento de perlas de Miltenyi (Miltenyi, Auburn, CA). En resumen, siguiendo una separación de gradiente de Ficoll para aislar las células mononucleares de sangre periférica, las células se lavaron con PBS y los glóbulos rojos se lisaron usando procedimientos convencionales. Las células restantes se marcaron con anticuerpos anti-CD 14 acoplados con perlas magnéticas (Miltenyi Biotech, Auburn, CA). Las células marcadas se pasaron a través de AutoMACS (Miltenyi, Auburn, CA) y se recogió la fracción positiva. Los monocitos expresan CCR1 y se pueden usar en ensayos funcionales y de unión a CCR1.

20

**B. Ensayos**1. Inhibición de unión a ligando de CCR1

Se centrifugaron células que expresan CCR1, y se resuspendieron en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7,1, NaCl 140 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y con albúmina sérica bovina al 0,2 %) hasta una concentración de 5 x 10<sup>6</sup> células/ml para células THP-1 y 5 x 10<sup>5</sup> para monocitos. Los ensayos de unión se establecieron como sigue. Se añadieron 0,1 ml de células (5 x 10<sup>5</sup> células THP-1/pocillo o 5 x 10<sup>4</sup> monocitos) a las placas de ensayo que contenían los compuestos, dando una concentración final de ~2-10 μM de cada compuesto para la exploración (o parte de una dosis - respuesta para las determinaciones de CI<sub>50</sub> de compuesto). Entonces se añadieron 0,1 ml de MIP-1α marcado con <sup>125</sup>I (obtenido de Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) o 0,1 ml de CCL15 marcado con <sup>125</sup>I/leucotactina (obtenido como un radiomarcado a medida de Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) diluidos en tampón de ensayo a una concentración final de ~50 pM, dando ~30.000 cpm por pocillo, (usando MIP-1α marcado con <sup>125</sup>I con células THP-1 y CCL15 marcado con <sup>125</sup>I/leucotactina con monocitos), las placas se sellaron y se incubaron durante aproximadamente 3 horas a 4 °C en una plataforma agitadora. Las reacciones se aspiraron sobre filtros de vidrio GF/B previamente empapados en solución de polietilimina (PEI) al 0,3 %, en un cosechador de células de vacío (Packard Instruments; Meriden, CT). Se añadió a cada pocillo fluido de centelleo (40 μl; Microscint 20, Packard Instruments), las placas se sellaron y la radioactividad se midió en un contador de centelleo Topcount (Packard Instruments). Se usaron pocillos de control que contenían o bien solo diluyente (para recuentos totales) o bien MIP-1α o MIP-1β en exceso (1 μg/ml, para la unión no específica) para calcular el porcentaje de inhibición total para el compuesto. Se usó el programa informático Prism, de GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) para calcular los valores de CI<sub>50</sub>. Los valores de CI<sub>50</sub> son aquellas concentraciones requeridas para reducir la unión de MIP-1α marcado al receptor en un 50 % (para descripciones adicionales de unión a ligando y otros ensayos funcionales, véase Dairaghi, et al., J. Biol. Chem. 274:21569-21574 (1999), Penfold, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96:9839-9844 (1999), y Dairaghi et al., J. Biol. Chem. 272:28206-28209 (1997)).

25

30

35

40

45

50

55

2. Movilización del calcio.

Para detectar la liberación de los depósitos intracelulares de calcio, se incubaron células (THP-1 o monocitos) con 3 μM de tinte INDO-1AM (Molecular Probes; Eugene, OR) en un medio celular durante 45 minutos a temperatura ambiente y se lavó con solución salina tamponada con fosfato (PBS). Después de la carga de INDO-1AM, las células se resuspendieron en tampón de flujo (solución salina equilibrada de Hank (HBSS) y FBS al 1 %). La movilización del calcio se midió usando un espectrofotómetro de Photon Technology International (Photon Technology International; Nueva Jersey) con excitación a 350 nm y registro doble simultáneo de emisión de fluorescencia a 400 nm y 490 nm. Los niveles relativos de calcio intracelular se expresaron como la relación de emisión de 400 nm/490 nm. Los experimentos se realizaron a 37 °C con mezclado constante en cubetas que contenían cada una 10<sup>6</sup> células en 2 ml

60

65



de tampón de flujo. Los ligandos de quimiocina se pueden usar a lo largo de un intervalo de 1 a 100 nM. La relación de emisión se representó frente al tiempo (típicamente 2-3 minutos). Se añadieron compuestos bloqueadores de ligando candidatos (hasta 10 µM) a los 10 segundos, seguido de quimiocinas a los 60 segundos (es decir, MIP-1α; R&D Systems; Minneapolis, MN) y quimiocina de control (es decir, SDF-1α; R&D Systems; Minneapolis, MN) a los 150 segundos.

### 3. Ensayos de quimiotaxis

Los ensayos de quimiotaxis se llevaron a cabo usando filtros de policarbonato con un filtro de 5 µm, recubiertos con polivinilpirrolidona en cámaras de quimiotaxis de 96 pocillos (Neuroprobe; Gaithersburg, MD) usando tampón de quimiotaxis (solución salina equilibrada de Hank (HBSS) y FBS al 1%). Los ligandos de quimiocinas de CCR1 (es decir, MIP-1α, CCL15/leucotactina; R&D Systems; Minneapolis, MN) se usan para evaluar la inhibición mediada por los compuestos de la migración mediada por CCR1. Otras quimiocinas (es decir, SDF-1α; R&D Systems; Minneapolis, MN) se usan como controles de especificidad. La cámara inferior se cargó con 29 µl de quimiocina (es decir, CCL15/leucotactina 0,1 nM) y diversas cantidades de compuesto; la cámara superior contenía 100.000 células THP-1 o monocitos en 20 µl. Las cámaras se incubaron durante 1-2 horas a 37 °C y se cuantificó el número de células en la cámara inferior mediante recuentos directos de células en cinco campos de alta potencia por pocillo mediante el ensayo CyQuant (Molecular Probes), un método de tinte fluorescente que mide el contenido de ácido nucleico y la observación microscópica.

## C. Identificación de inhibidores de CCR1

### 1. Ensayo

Para evaluar las moléculas orgánicas pequeñas que evitan que el receptor CCR1 se una a un ligando, se empleó un ensayo que detectó la unión del ligando radioactivo (es decir, MIP-1α o CCL15/leucotactina) a células que expresan CCR1 en la superficie celular (por ejemplo, células THP-1 o monocitos humanos aislados). Para los compuestos que inhibían la unión, ya fueran competitivos o no, se observan menos recuentos radioactivos en comparación con los controles sin inhibir.

Las células THP-1 y los monocitos carecen de otros receptores de quimiocina que se unan al mismo conjunto de ligandos de quimiocina como CCR1 (es decir, MIP-1α, MPIF-1, leucotactina, etc.). Se añadieron números iguales de células a cada pocillo en la placa. Las células se incubaron entonces con MIP-1α radiomarcado. El ligando sin unir se retiró lavando las células, y el ligando unido se determinó mediante la cuantificación de los recuentos radioactivos. Las células que se incubaron sin compuesto orgánico alguno dieron recuentos totales; la unión no específica se determinó mediante la incubación de las células con ligando no marcado y ligando marcado. La inhibición en porcentaje se determinó mediante la ecuación:

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

### 2. Curvas de dosis-respuesta

Para determinar la afinidad de un compuesto candidato por CCR1 así como confirmar su capacidad de inhibir la unión a ligando, se tituló la actividad inhibidora frente a un intervalo de  $1 \times 10^{-10}$  a  $1 \times 10^{-4}$  M de concentraciones de compuesto. En el ensayo, se varió la cantidad de compuesto; mientras se mantuvieron constantes el número de células y la concentración de ligando.

### 3. Ensayos funcionales de CCR1

CCR1 es un receptor unido a proteína G con siete dominios transmembrana. Un rasgo distintivo de las cascadas de señalización inducidas por el ligando de algunos receptores de este tipo es la liberación de tipo pulso de iones calcio a partir de los depósitos intracelulares. Se realizaron ensayos de movilización de calcio para determinar si los compuestos inhibidores de CCR1 candidatos también fueron capaces de bloquear aspectos de la señalización de CCR1. Se deseaban compuestos candidatos capaces de inhibir la unión a ligando y señalización con una especificidad potenciada frente a otros receptores de quimiocina y no de quimiocina.

La liberación del ion calcio en respuesta a los ligandos de quimiocina de CCR1 (es decir, MIP-1α, MPIF-1, leucotactina, etc.) se midió usando el indicador de calcio INDO-1. Se cargaron células THP-1 o monocitos con INDO-1/AM y se ensayaron para determinar la liberación de calcio en respuesta a la adición de ligando de quimiocina de CCR1 (es decir, MIP-1α). Para controlar la especificidad, se añadieron ligandos no CCR1, específicamente bradiquina, que

también señaliza a través de un receptor con siete dominios transmembrana. Sin compuesto, se observará un pulso de señal fluorescente tras la adición de MIP-1 $\alpha$ . Si un compuesto inhibe específicamente la señalización de CCR1-MIP-1 $\alpha$ , entonces se observará poco o nada de pulso de señal tras la adición de MIP-1 $\alpha$ , pero se observará un pulso tras la adición de bradiquina. Sin embargo, si un compuesto inhibe no específicamente la señalización, entonces no se observará pulso alguno tras la adición de MIP-1 $\alpha$  y de bradiquina.

Una de las principales funciones de las quimiocinas es su capacidad de mediar la migración de células que expresan receptores de quimiocinas, tales como los glóbulos blancos de la sangre. Para confirmar que un compuesto candidato inhibía no solo la unión específica y la señalización de CCR1 (al menos, determinada por ensayos de movilización de calcio), sino también la migración mediada por CCR1, se empleó un ensayo de quimiotaxis. Se usaron células de leucemia mielomonocítica THP-1, que se asemejan a los monocitos, así como monocitos recién aislados como dianas para la quimioatracción por ligandos de quimiocinas de CCR1 (es decir, MIP-1 $\alpha$ , CCL15/leucotactina). Las células se colocaron en el compartimento superior de una cámara de migración de micropocillos, mientras que en la cámara inferior se cargó MIP-1 $\alpha$  (u otro potente ligando de quimiocina de CCR1) y concentraciones crecientes de un compuesto candidato. En ausencia de inhibidor, las células migrarán a la cámara inferior en respuesta al agonista de quimiocinas; en caso de que un compuesto inhibiese la función de CCR1, la mayoría de las células permanecería en la cámara superior. Para determinar la afinidad de un compuesto candidato por CCR1 así como para confirmar su capacidad para inhibir la migración celular mediada por CCR1, se tituló la actividad inhibitora frente a un intervalo de  $1 \times 10^{-10}$  a  $1 \times 10^{-4}$  M de concentraciones de compuesto en este ensayo de quimiotaxis. En este ensayo, se varió la cantidad de compuesto; mientras, se mantuvieron constantes el número de células y la concentración de agonista de quimiocinas. Después de incubar las cámaras de quimiotaxis durante 1-2 horas a 37 °C, se cuantificaron las células respondedoras en la cámara inferior mediante marcado con el ensayo CyQuant (Molecular Probes), un método de tinte fluorescente que mide el contenido de ácido nucleico y midiendo con un dispositivo Spectrafluor Plus (Tecan). Se usó el programa informático Prism, de GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) para calcular los valores de  $CI_{50}$ . Los valores de  $CI_{50}$  son aquellas concentraciones de compuesto necesarias para inhibir el número de células que responden en un 50 % a un agonista de CCR1.

#### 4. Eficacia *in vivo*

##### a) Modelo de conejo de inflamación articular destructiva

Para estudiar los efectos de los compuestos candidatos sobre la inhibición de la respuesta inflamatoria de conejos a una inyección intra-articular de el lipopolisacárido (LPS) de componente de membrana bacteriana, se usa un modelo de conejo de inflamación de articulación destructiva. Este diseño de estudio imita la inflamación de articulación destructiva que se observa en la artritis. Una inyección intra-articular de LPS da lugar a una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por la liberación de citocinas y quimiocinas, muchas de las cuales se han identificado en articulaciones artríticas reumatoideas. Tienen lugar unos aumentos acusados en los leucocitos en el fluido sinovial y en la cápsula sinovial en respuesta a la elevación de estos mediadores quimiotácticos. Los antagonistas selectivos de los receptores de quimiocina han mostrado eficacia en este modelo (véase Podolin, et al., J. Immunol. 169(11):6435-6444 (2002)).

Se lleva a cabo un estudio con LPS en conejos esencialmente como se describe en Podolin, et al., anteriormente citado. Se tratan conejos New Zealand hembra (de aproximadamente 2 kilogramos) por vía intra-articular en una rodilla con LPS (10 ng) junto con o bien solo vehículo (solución salina tamponada con fosfato con 1 % de DMSO) o con la adición de CCX-105 (dosis 1 = 50  $\mu$ M o dosis 2 = 100  $\mu$ M) en un volumen total de 1,0 ml. Dieciséis horas después de la inyección de LPS, se efectúa un lavado de las rodillas y se efectúan recuentos de las células. Los efectos beneficiosos del tratamiento se determinaron mediante la evaluación histopatológica de la inflamación sinovial. Se usan puntuaciones de inflamación para la evaluación histopatológica: 1 = mínimo, 2 - leve, 3 - moderado; 4 - moderado - marcado.

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

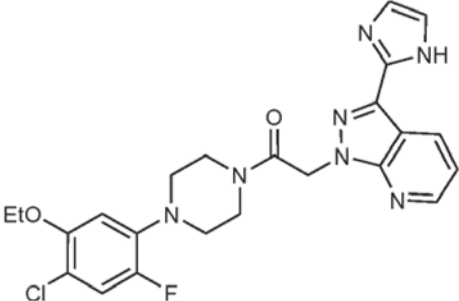
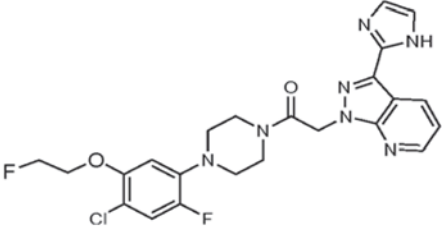
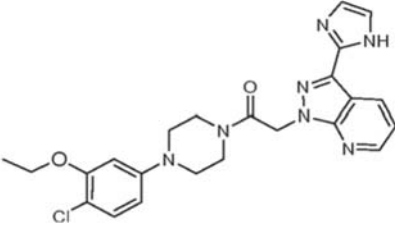
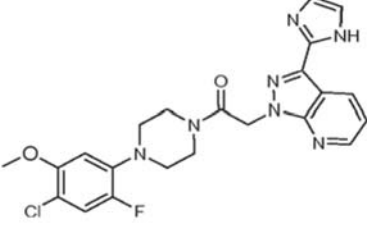
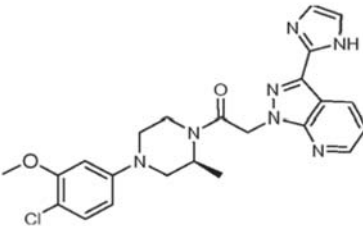
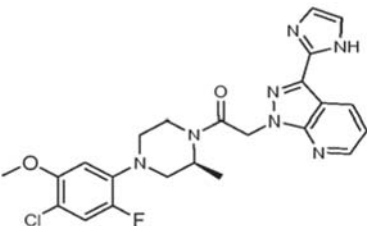
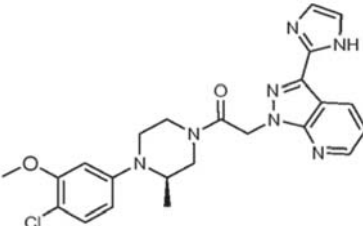
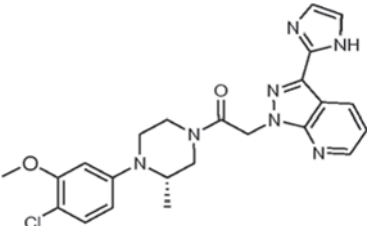
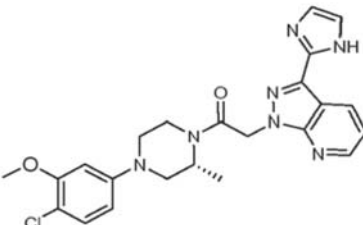
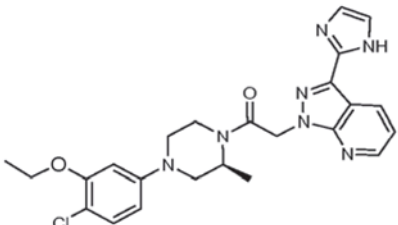
Se llevó a cabo un estudio de 17 días de desarrollo de artritis por colágeno de tipo II para evaluar los efectos de un compuesto candidato en la inflamación clínica del tobillo inducida por artritis. La artritis por colágeno en ratas es un modelo experimental de poliartritis que se ha usado ampliamente para las pruebas preclínicas de numerosos agentes contra la artritis (véase Trentham, et al., J. Exp. Med. 146(3):857-868 (1977), Bendele, et al., Toxicologic Pathol. 27:134-142 (1999), Bendele, et al., Arthritis Rheum. 42:498-506 (1999)). Los rasgos distintivos de este modelo son una aparición fiable y una progresión de una inflamación poliarticular robusta, fácilmente medible, una destrucción del cartílago marcada asociada con formación de pannus y una formación de leve a moderada de resorción ósea y proliferación de hueso perióstico.

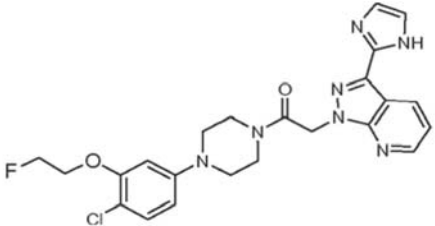
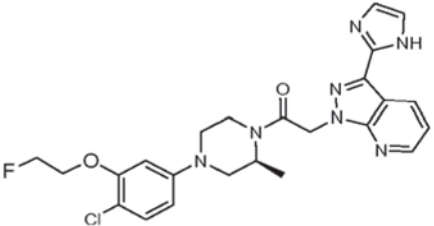
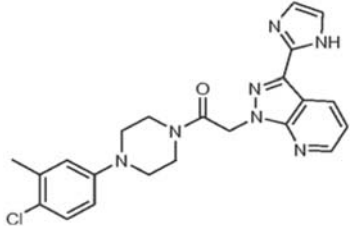
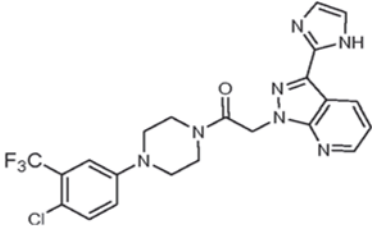
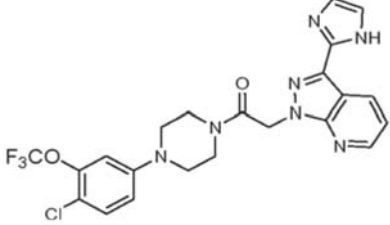
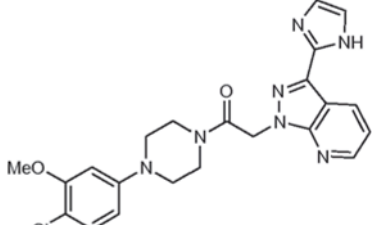
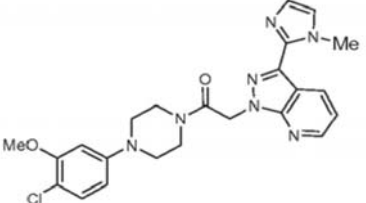
Se anestesió a ratas Lewis hembra (de aproximadamente 0,2 kilogramos) con isoflurano y se les inyectó adyuvante incompleto de Freund que contenía 2 mg/ml de colágeno de tipo II bovino en la base de la cola y en dos sitios en la espalda en los días 0 y 6 de este estudio de 17 días. Se dosifica a diario un compuesto candidato por vía subcutánea desde el día 0 hasta el día 17 a una dosis eficaz. Se tomaron mediciones del diámetro de la articulación del tobillo con un calibre y se toma como medida de eficacia la reducción en la inflamación de la articulación.

En la siguiente tabla se proporcionan las estructuras y la actividad para los compuestos representativos descritos en el presente documento. La actividad se proporciona a continuación para o bien el ensayo de quimiotaxis o bien el ensayo de unión como se ha descrito anteriormente: +,  $Cl_{50} > 12,5 \mu M$ ; ++,  $2500 \text{ nM} < Cl_{50} < 12,5 \mu M$ ; +++,  $1000 \text{ nM} < Cl_{50} < 2500 \text{ nM}$ ; y +++++,  $Cl_{50} < 1000 \text{ nM}$ .

5

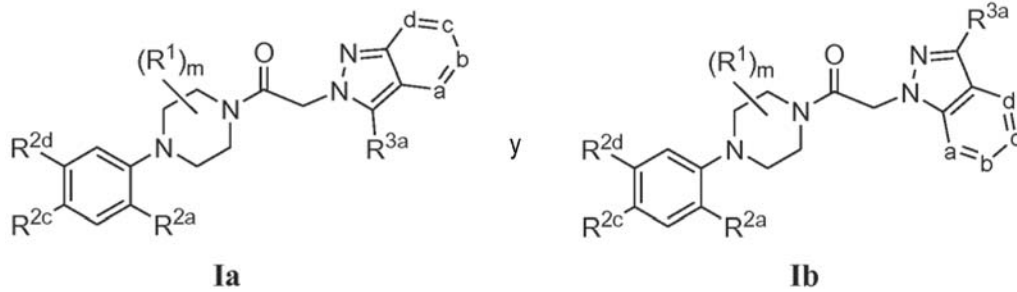
Tabla 2B

| Estructura   | Estructura  |
|--|---|
|  <p><b>1.065/++++</b></p>   |  <p><b>1.066/++++</b></p>   |
|  <p><b>1.067/++++</b></p>  |  <p><b>1.068/++++</b></p>  |
|  <p><b>1.069/++++</b></p> |  <p><b>1.070/++++</b></p> |
|  <p><b>1.071/++++</b></p> |  <p><b>1.072/++++</b></p> |
|  <p><b>1.073/++++</b></p> |  <p><b>1.074/++++</b></p> |

| Estructura   | Estructura   |
|--|--|
|  <p style="text-align: center;"><b>1.075/++++</b></p>   |  <p style="text-align: center;"><b>1.076/++++</b></p>  |
|  <p style="text-align: center;"><b>1.077/++++</b></p>   |  <p style="text-align: center;"><b>1.078/++</b></p>    |
|  <p style="text-align: center;"><b>1.079/++++</b></p>  |  <p style="text-align: center;"><b>1.080/++++</b></p> |
|  <p style="text-align: center;"><b>1.081/++++</b></p> |  |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o N-óxido del mismo, donde

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>S(O)<sub>3</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>OR<sup>a</sup>, -COR<sup>a</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, X<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, X<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -X<sup>1</sup>COR<sup>a</sup>, X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y -X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, donde X<sup>1</sup> es alquileno C<sub>1-4</sub> y cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, u opcionalmente R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo; y donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes R<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>m</sup>, -OC(O)NHR<sup>m</sup>, -OC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>m</sup>, -S(O)R<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>m</sup>, -C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)R<sup>m</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(O)NHR<sup>m</sup>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(=NR<sup>m</sup>)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(=NR<sup>m</sup>)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>C(=NR<sup>m</sup>)NH(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=NR<sup>m</sup>)NH(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=NR<sup>m</sup>)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>m</sup>)NH<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>m</sup>)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>m</sup>)NH(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NHR<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>C(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>m</sup>, -N(R<sup>m</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -NR<sup>m</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>m</sup>, donde cada R<sup>m</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido; el subíndice m es un número entero de 0 a 4;

R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(O)R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>e</sup>, -R<sup>e</sup>, -C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>C(NOR<sup>c</sup>)R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(NR<sup>c</sup>V)=NV, -X<sup>2</sup>N(V)C(R<sup>c</sup>)=NV, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CN, -X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -X<sup>2</sup>S(O)<sub>3</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -O-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>c</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -NR<sup>c</sup>C(NHR<sup>e</sup>)=NH, -NR<sup>c</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NR<sup>e</sup>, -NH-C(NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>)=NH, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -NR<sup>c</sup>C(S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>c</sup>, -O-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup> y -NR<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; donde

dentro de cada uno de R<sup>2a</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup>, X<sup>2</sup> es alquileno C<sub>1-4</sub> y cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, u opcionalmente, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo; y cada R<sup>e</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub>, alquino C<sub>2-8</sub>, arilo y heteroarilo, y cada uno de R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> está opcionalmente adicionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -OR<sup>n</sup>, -OC(O)NHR<sup>n</sup>, -OC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sup>n</sup>, -S(O)R<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sup>n</sup>, -C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)R<sup>n</sup>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>C(O)NHR<sup>n</sup>, -NHC(O)NHR<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>C(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(O)N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -NR<sup>n</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>n</sup>, -N(R<sup>n</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>n</sup>, donde cada R<sup>n</sup> es independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido; y donde V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -R<sup>c</sup>, -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup> y -NO<sub>2</sub>;

cada uno de los vértices de anillo a, b, c y d en las fórmulas Ia e Ib se selecciona independientemente entre N y C(R<sup>4a</sup>), y de uno a dos de dichos vértices de anillo es N; y

R<sup>3a</sup> es un grupo imidazol-2-ilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -R<sup>h</sup>, -SR<sup>f</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup> y -X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;

R<sup>4a</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>f</sup>, -R<sup>h</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>, -NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH, -C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, S(O)<sub>3</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -N<sub>3</sub>, -C(C=NOR<sup>f</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>C(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, -X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CN, -X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>, -X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -

55

$X^3C(O)R^f$ ,  $-X^3OC(O)NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^gC(O)R^f$ ,  $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-X^3NR^f-C(O)NR^fR^g$ ,  $-X^3NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-X^3NR^hC(NH_2)=NH$ ,  $-X^3NH-C(NH_2)=NR^h$ ,  $-X^3NH-C(NHR^h)=NH$ ,  $-X^3S(O)R^h$ ,  $-X^3S(O)_2R^h$ ,  $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-Y$ ,  $-X^3Y$ ,  $-X^3N_3$ ,  $-C(O)NR^fS(O)R^h$ ,  $-P=O(OR^f)(OR^g)$ ,  $-X^3C(O)NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-X^3C(O)NR^fS(O)R^h$  y  $-X^3P=O(OR^f)(OR^g)$ , donde Y es un anillo de arilo, de heteroarilo o de heterocicloalquilo de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-R^h$ ,  $-SR^f$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-NR^gC(O)R^f$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $S(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^fS(O)_2R^h$  y  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ ; y donde cada  $X^3$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquileo  $C_{1-4}$ , alquilenilo  $C_{2-4}$  y alquinileno  $C_{2-4}$  y cada  $R^f$  y  $R^g$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , arilo, heteroarilo, aril-alquilo  $C_{1-4}$  y ariloxi-alquilo  $C_{1-4}$ , o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo, y cada  $R^h$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , arilo, heteroarilo, aril-alquilo  $C_{1-4}$  y ariloxi-alquilo  $C_{1-4}$ , donde las porciones alifáticas de  $X^3$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  y  $R^h$  están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en  $-OH$ ,  $-OR^o$ ,  $-OC(O)NHR^o$ ,  $-OC(O)N(R^o)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^o$ ,  $-S(O)R^o$ ,  $-S(O)_2R^o$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^o$ ,  $-S(O)_2N(R^o)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^o$ ,  $-NR^oS(O)_2R^o$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^o$ ,  $-C(O)N(R^o)_2$ ,  $-C(O)R^o$ ,  $-NHC(O)R^o$ ,  $-NR^oC(O)R^o$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NHR^o$ ,  $-NHC(O)NHR^o$ ,  $-NR^oC(O)N(R^o)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^o)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^o$ ,  $-NHCO_2R^o$ ,  $-NR^oCO_2R^o$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^o$ ,  $-N(R^o)_2$ ,  $-NR^oS(O)NH_2$  y  $-NR^oS(O)_2NHR^o$ , donde  $R^o$  es alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde

(a)

(i)  $R^1$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-X^1CO_2R^a$ ,  $-X^1SO_2R^a$ ,  $-X^1OR^a$ ,  $-COR^a$ ,  $-CONR^aR^b$ ,  $-X^1NR^aR^b$ ,  $-X^1NR^aCOR^b$ ,  $-X^1CONR^aR^b$ ,  $X^1S(O)_2NR^aR^b$  y  $X^1S(O)_2R^a$ , donde  $X^1$  es alquileo  $C_{1-4}$  y cada  $R^a$  y  $R^b$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ , y donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes  $R^1$  están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en  $-OH$ ,  $-OR^m$ ,  $-OC(O)NHR^m$ ,  $-OC(O)N(R^m)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^m$ ,  $-S(O)R^m$ ,  $-S(O)_2R^m$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^m$ ,  $-S(O)_2N(R^m)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^m$ ,  $-NR^mS(O)_2R^m$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^m$ ,  $-C(O)N(R^m)_2$ ,  $-C(O)R^m$ ,  $-NHC(O)R^m$ ,  $-NR^mC(O)R^m$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^mC(O)NH_2$ ,  $-NR^mC(O)NHR^m$ ,  $-NHC(O)NHR^m$ ,  $-NR^mC(O)N(R^m)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^m)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^m$ ,  $-NHCO_2R^m$ ,  $-NR^mCO_2R^m$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^m$ ,  $-N(R^m)_2$ ,  $-NR^mS(O)NH_2$  y  $-NR^mS(O)_2NHR^m$ , donde cada  $R^m$  es independientemente un alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido;

$R^{2a}$ ,  $R^{2c}$  y  $R^{2d}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, heteroarilo,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-S(O)R^e$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-R^e$ ,  $-C(NOR^c)R^d$ ,  $-C(NR^cV)=NV$ ,  $-N(V)C(R^c)=NV$ ,  $-X^2C(NOR^c)R^d$ ,  $-X^2C(NR^cV)=NV$ ,  $-X^2N(V)C(R^c)=NV$ ,  $-X^2NR^cR^d$ ,  $-X^2SR^c$ ,  $-X^2CN$ ,  $-X^2NO_2$ ,  $-X^2CO_2R^c$ ,  $-X^2CONR^cR^d$ ,  $-X^2C(O)R^c$ ,  $-X^2OC(O)NR^cR^d$ ,  $-X^2NR^dC(O)R^c$ ,  $-X^2NR^dC(O)_2R^e$ ,  $-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $-X^2NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-X^2NR^cC(NH_2)=NH$ ,  $-X^2NH-C(NH_2)=NR^e$ ,  $-X^2NH-C(NHR^e)=NH$ ,  $-X^2S(O)R^e$ ,  $-X^2S(O)_2R^e$ ,  $-X^2NR^cS(O)_2R^e$ ,  $-X^2S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-X^2N_3$ ,  $-OR^c$ ,  $-SR^c$ ,  $-R^e$ ,  $-NR^dC(O)R^c$ ,  $-NR^dC(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-X^2OR^c$ ,  $-O-X^2OR^c$ ,  $-X^2NR^cR^d$ ,  $-O-X^2NR^cR^d$  y  $-NR^d-X^2CO_2R^c$ ; donde dentro de cada uno de  $R^{2a}$ ,  $R^{2c}$  y  $R^{2d}$ ,  $X^2$  es alquileo  $C_{1-4}$  y cada  $R^c$  y  $R^d$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , u opcionalmente,  $R^c$  y  $R^d$  cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo; y cada  $R^e$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , arilo y heteroarilo, y cada uno de  $R^c$ ,  $R^d$  y  $R^e$  está opcionalmente adicionalmente sustituido con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en  $-OH$ ,  $-OR^n$ ,  $-OC(O)NHR^n$ ,  $-OC(O)N(R^n)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^n$ ,  $-S(O)R^n$ ,  $-S(O)_2R^n$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^n$ ,  $-S(O)_2N(R^n)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^n$ ,  $-NR^nS(O)_2R^n$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^n$ ,  $-C(O)N(R^n)_2$ ,  $-C(O)R^n$ ,  $-NHC(O)R^n$ ,  $-NR^nC(O)R^n$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^nC(O)NH_2$ ,  $-NR^nC(O)NHR^n$ ,  $-NHC(O)NHR^n$ ,  $-NR^nC(O)N(R^n)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^n)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^n$ ,  $-NHCO_2R^n$ ,  $-NR^nCO_2R^n$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^n$ ,  $-N(R^n)_2$ ,  $-NR^nS(O)NH_2$  y  $-NR^nS(O)_2NHR^n$ , donde cada  $R^n$  es independientemente un alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido; y donde V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en  $-R^c$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2R^e$  y  $-NO_2$ ;

cada uno de los vértices de anillo a, b, c y d en las fórmulas Ia e Ib se selecciona independientemente entre N y  $C(R^{4a})$ , y de uno a dos de dichos vértices de anillo es N;

$R^{3a}$  está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-R^h$ ,  $-SR^f$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-NR^gC(O)R^f$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $S(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^fS(O)_2R^h$  y  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ ;

$R^{4a}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $-OR^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-SR^f$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^gC(O)R^f$ ,  $-NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-NR^fC(O)NR^fR^g$ ,  $-NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-NR^hC(NH_2)=NH$ ,  $-NH-C(NH_2)=NR^h$ ,  $-NH-C(NHR^h)=NH$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $S(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-N_3$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3OC(O)R^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3SR^f$ ,  $-X^3CN$ ,  $-X^3NO_2$ ,  $-X^3CO_2R^f$ ,  $-X^3CONR^fR^g$ ,  $-X^3C(O)R^f$ ,  $-X^3OC(O)NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^gC(O)R^f$ ,  $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-X^3NR^fC(O)NR^fR^g$ ,  $-X^3NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-X^3NR^hC(NH_2)=NH$ ,  $-X^3NH-C(NH_2)=NR^h$ ,  $-X^3NH-C(NHR^h)=NH$ ,  $-X^3S(O)R^h$ ,  $-X^3S(O)_2R^h$ ,

$X^3NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-Y$ ,  $-X^3Y$  y  $-X^3N_3$ , donde Y es un anillo de arilo, de heteroarilo o de heterocicloalquilo de cinco a diez miembros, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-R^h$ ,  $-SR^f$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-NR^gC(O)R^f$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $S(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3NR^fS(O)_2R^h$  y  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ ; y

donde cada  $X^3$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquileo  $C_{1-4}$ , alquenileno  $C_{2-4}$  y alquinileno  $C_{2-4}$  y cada  $R^f$  y  $R^g$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , arilo, heteroarilo, aril-alquilo  $C_{1-4}$  y ariloxi-alquilo  $C_{1-4}$ , o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de cinco o seis miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo, y cada  $R^h$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquenilo  $C_{2-8}$ , alquinilo  $C_{2-8}$ , arilo, heteroarilo, aril-alquilo  $C_{1-4}$  y ariloxi-alquilo  $C_{1-4}$ , donde las porciones alifáticas de  $X^3$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  y  $R^h$  están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en  $-OH$ ,  $-OR^o$ ,  $-OC(O)NHR^o$ ,  $-OC(O)N(R^o)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^o$ ,  $-S(O)R^o$ ,  $-S(O)_2R^o$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^o$ ,  $-S(O)_2N(R^o)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^o$ ,  $-NR^oS(O)_2R^o$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^o$ ,  $-C(O)N(R^o)_2$ ,  $-C(O)R^o$ ,  $-NHC(O)R^o$ ,  $-NR^oC(O)R^o$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NHR^o$ ,  $-NHC(O)NHR^o$ ,  $-NR^oC(O)N(R^o)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^o)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^o$ ,  $-NHCO_2R^o$ ,  $-NR^oCO_2R^o$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^o$ ,  $-N(R^o)_2$ ,  $-NR^oS(O)NH_2$  y  $-NR^oS(O)_2NHR^o$ , donde  $R^o$  es alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido; y/o

(ii) en la fórmula Ib,  $R^{2a}$  es H,  $R^{2c}$  es cloro,  $R^{2d}$  es metoxi, m es 0, a es N, c es CH o N, y b y d son CH; o

(b) cada  $R^1$  es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-COR^a$ ,  $-X^1CO_2R^a$ ,  $-X^1SO_2R^a$ ,  $-X^1S(O)_3R^a$  y  $-X^1OR^a$ , donde las porciones alifáticas de cada uno de dichos sustituyentes  $R^1$  están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en  $-OH$ ,  $-OR^m$ ,  $-OC(O)NHR^m$ ,  $-OC(O)N(R^m)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^m$ ,  $-S(O)R^m$ ,  $-S(O)_2R^m$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^m$ ,  $-S(O)_2N(R^m)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^m$ ,  $-NR^mS(O)_2R^m$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^m$ ,  $-C(O)N(R^m)_2$ ,  $-C(O)R^m$ ,  $-NHC(O)R^m$ ,  $-NR^mC(O)R^m$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^mC(O)NH_2$ ,  $-NR^mC(O)NHR^m$ ,  $-NHC(O)NHR^m$ ,  $-NR^mC(O)N(R^m)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^m)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^m$ ,  $-NHCO_2R^m$ ,  $-NR^mCO_2R^m$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^m$ ,  $-N(R^m)_2$ ,  $-NR^mS(O)NH_2$  y  $-NR^mS(O)_2NHR^m$ , donde cada  $R^m$  es independientemente un alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido;

$R^{2a}$  es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, heteroarilo,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-S(O)R^e$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_3R^e$ ,  $-R^e$ ,  $-C(NOR^c)R^d$ ,  $-C(NR^cV)=NV$ ,  $-N(V)C(R^c)=NV$ ,  $-X^2C(NOR^c)R^d$ ,  $-X^2C(NR^cV)=NV$ ,  $-X^2N(V)C(R^c)=NV$ ,  $-X^2NR^cR^d$ ,  $-X^2SR^c$ ,  $-X^2CN$ ,  $-X^2NO_2$ ,  $-X^2CO_2R^c$ ,  $-X^2CONR^cR^d$ ,  $-X^2C(O)R^c$ ,  $-X^2OC(O)NR^cR^d$ ,  $-X^2NR^dC(O)R^c$ ,  $-X^2NR^dC(O)_2R^e$ ,  $-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $-X^2NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-X^2NR^cC(NH_2)=NH$ ,  $-X^2NH-C(NH_2)=NR^e$ ,  $-X^2NH-C(NHR^e)=NH$ ,  $-X^2S(O)R^e$ ,  $-X^2S(O)_2R^e$ ,  $-X^2S(O)_3R^c$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-X^2S(O)_2NR^cR^d$  y  $-X^2N_3$ ;

$R^{2c}$  y  $R^{2d}$  son cada uno sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OR^c$ ,  $-SR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-R^e$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-NR^dC(O)R^c$ ,  $-NR^dC(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-X^2OR^c$ ,  $-O-X^2OR^c$ ,  $-X^2NR^cR^d$ ,  $-O-X^2NR^cR^d$  y  $-NR^d-X^2CO_2R^c$ ;

$R^{3a}$  está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-R^h$ ,  $-SR^f$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-NR^gC(O)R^f$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $S(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$  y  $-S(O)_2NR^fR^g$ ;

cada sustituyente  $R^{4a}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $-OR^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-SR^f$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^gC(O)R^f$ ,  $-NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-NR^fC(O)NR^fR^g$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $S(O)_2R^h$ ,  $S(O)_3R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$ ,  $-S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-X^3OR^f$ ,  $-X^3NR^fR^g$ ,  $-X^3SR^f$ ,  $-X^3S(O)_2R^h$ ,  $-X^3S(O)_3R^f$ ,  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-X^3CN$ ,  $-C(C=NOR^f)NR^fR^g$ ,  $X^3SO_3R^f$ ,  $-X^3CO_2R^f$ ,  $-X^3CONR^fR^g$ ,  $-X^3C(O)R^f$ ,  $-X^3NR^gC(O)R^f$ ,  $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ ,  $-Y$ ,  $-X^3Y$  y  $X^3N_3$ , donde Y se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo de arilo de cinco o seis miembros, un anillo de heteroarilo de cinco o seis miembros y un anillo de heterocicloalquilo de tres a ocho miembros, donde dicho grupo Y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-R^h$ ,  $-SR^f$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-NR^gC(O)R^f$ ,  $-S(O)R^h$ ,  $S(O)_2R^h$ ,  $-NR^fS(O)_2R^h$  y  $-S(O)_2NR^fR^g$ ;

donde cada  $X^3$  es independientemente alquileo  $C_{1-4}$ , y cada  $R^f$  y  $R^g$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ , y cada  $R^h$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ , donde las porciones alifáticas de  $X^3$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  y  $R^h$  están opcionalmente adicionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en  $-OH$ ,  $-OR^o$ ,  $-OC(O)NHR^o$ ,  $-OC(O)N(R^o)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^o$ ,  $-S(O)R^o$ ,  $-S(O)_2R^o$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^o$ ,  $-S(O)_2N(R^o)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^o$ ,  $-NR^oS(O)_2R^o$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^o$ ,  $-C(O)N(R^o)_2$ ,  $-C(O)R^o$ ,  $-NHC(O)R^o$ ,  $-NR^oC(O)R^o$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NHR^o$ ,  $-NHC(O)NHR^o$ ,  $-NR^oC(O)N(R^o)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^o)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^o$ ,  $-NHCO_2R^o$ ,  $-NR^oCO_2R^o$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^o$ ,  $-N(R^o)_2$ ,  $-NR^oS(O)NH_2$  y  $-NR^oS(O)_2NHR^o$ , donde cada  $R^o$  es independientemente un alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, donde

(a) el anillo condensado de seis miembros que tiene vértices a, b, c y d es:

(i) una piridina condensada, un anillo de pirimidina condensado, o un N-óxido del mismo; o

(ii) un anillo de pirazina condensado, o un N-óxido del mismo; o

(iii) un anillo de piridazina condensado, o un N-óxido del mismo; y/o

(b) cada  $R^{4a}$  es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-C(O)OR^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-S(O)_3R^f$ ,  $S(O)_3R^h$ ,  $-X^3C(O)_2R^f$ ,  $X^3S(O)_3R^f$ ,  $-S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ ,  $X^3NR^fR^g$ ,  $NR^gC(O)R^f$ ,  $X^3N_3$  e Y, donde Y es un anillo de cinco a seis miembros, un anillo de heteroarilo de cinco o seis miembros o un anillo de heterocicloalquilo de tres a ocho miembros seleccionado entre el grupo que consiste en homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, piranilo, tetrahidrofurano, piperazinilo, fenilo, piridilo, oxazolilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-R^h$ ,  $-CN$ , donde cada  $R^f$  y  $R^g$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ , y cada  $R^h$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ , donde las porciones alifáticas de  $R^f$ ,  $R^g$  y  $R^h$  están opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en  $-OH$ ,  $-OR^o$ ,  $-OC(O)NHR^o$ ,  $-OC(O)N(R^o)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^o$ ,  $-S(O)R^o$ ,  $-S(O)_2R^o$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^o$ ,  $-S(O)_2N(R^o)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^o$ ,  $-NR^oS(O)_2R^o$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^o$ ,  $-C(O)N(R^o)_2$ ,  $-C(O)R^o$ ,  $-NHC(O)R^o$ ,  $-NR^oC(O)R^o$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NHR^o$ ,  $-NHC(O)NHR^o$ ,  $-NR^oC(O)N(R^o)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^o)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^o$ ,  $-NHCO_2R^o$ ,  $-NR^oCO_2R^o$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^o$ ,  $-N(R^o)_2$ ,  $-NR^oS(O)NH_2$  y  $-NR^oS(O)_2NHR^o$ , donde  $R^o$  es alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido; y/o  
(c) m es 0-2 o 0-1.

#### 4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde

(a) uno de dichos grupos  $R^{4a}$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-Y$  y  $-X^3-Y$ , donde Y se selecciona entre el grupo que consiste en homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, piranilo, tetrahidrofurano, piperazinilo, fenilo, tienilo, furano, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, piridizino, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y oxadiazolilo, que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-COR^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^h$  y  $-CN$ , donde cada uno de  $R^f$  y  $R^g$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y haloalquilo  $C_{1-8}$ , y cada  $R^h$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y haloalquilo  $C_{1-8}$ ; opcionalmente donde Y se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, oxazolilo, pirimidinilo, oxadiazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OR^f$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-COR^f$ ,  $-CO_2R^f$ ,  $-CONR^fR^g$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^h$  y  $-CN$ , donde cada uno de  $R^f$  y  $R^g$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y haloalquilo  $C_{1-8}$ , y cada  $R^h$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y haloalquilo  $C_{1-8}$ ; o  
(b)

(i) m es 0 o 1; y  $R^{2a}$  es hidrógeno; y/o

(ii) al menos uno de dichos sustituyentes  $R^{4a}$  se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y haloalquilo  $C_{1-4}$ , donde las porciones alifáticas están opcionalmente sustituidas con uno a tres miembros seleccionados entre el grupo que consiste en  $-OH$ ,  $-OR^o$ ,  $-OC(O)NHR^o$ ,  $-OC(O)N(R^o)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR^o$ ,  $-S(O)R^o$ ,  $-S(O)_2R^o$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^o$ ,  $-S(O)_2N(R^o)_2$ ,  $-NHS(O)_2R^o$ ,  $-NR^oS(O)_2R^o$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^o$ ,  $-C(O)N(R^o)_2$ ,  $-C(O)R^o$ ,  $-NHC(O)R^o$ ,  $-NR^oC(O)R^o$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NH_2$ ,  $-NR^oC(O)NHR^o$ ,  $-NHC(O)NHR^o$ ,  $-NR^oC(O)N(R^o)_2$ ,  $-NHC(O)N(R^o)_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^o$ ,  $-NHCO_2R^o$ ,  $-NR^oCO_2R^o$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^o$ ,  $-N(R^o)_2$ ,  $-NR^oS(O)NH_2$  y  $-NR^oS(O)_2NHR^o$ , donde cada  $R^o$  es independientemente un alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido; opcionalmente

donde  $R^{2c}$  se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-C(O)CH_3$  y  $-S(O)_2CH_3$  y, adicionalmente, opcionalmente  $R^{2d}$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-SR^c$ ,  $-O-X^2-OR^c$ ,  $-X^2-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-R^e$  y  $-OR^c$ ; o

(c)  $R^{2a}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, Br e I; o

(d)  $R^1$ , cuando está presente, se selecciona entre el grupo que consiste en  $-CO_2H$  o alquilo  $C_{1-4}$ , opcionalmente sustituido con  $-OH$ ,  $-OR^m$ ,  $-S(O)_2R^m$ ,  $-CO_2H$  y  $-CO_2R^m$ ; o

(e)  $R^{2c}$  se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-C(O)CH_3$  y  $-S(O)_2CH_3$ ; y/o  $R^{2d}$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-SR^c$ ,  $-O-X^2-OR^c$ ,  $-X^2-OR^c$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-R^e$  y  $-OR^c$ ; o

(f) cada uno de  $R^{2c}$  y  $R^{2d}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, F, Cl, Br, I y  $OR^c$ .

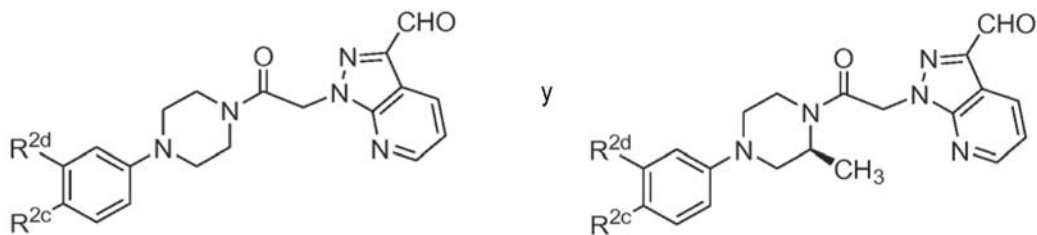




- 1-[4-[4-Cloro-2-fluoro-5-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona;  
 1-[4-(4-Cloro-3-metil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona;  
 1-[4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona;  
 2-[4-Amino-3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona;  
 2-[5-Cloro-3-(1H-imidazol-2-il)-indazol-1-il]-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona;  
 2-[6-Cloro-3-(1H-imidazol-2-il)-indazol-1-il]-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona; y
- 10 una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.
9. Un compuesto de la reivindicación 8, que es 2-[4-Amino-3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.
- 15 10. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:
- 1-[(S)-4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona;  
 1-[(S)-4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona;  
 1-[(R)-4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona;  
 1-[(S)-4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona;  
 1-[(R)-4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona;  
 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-1-((S)-4-(4-cloro-3-etoxifenil)-2-metilpiperazin-1-il)etanona; y  
 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-1-((S)-4-(3-(2-fluoroetoxi)-4-clorofenil)-2-metil-piperazin-1-il)etanona.
11. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquier reivindicación precedente;  
 opcionalmente donde dicha composición se forma como un dispositivo de endoprótesis vascular o de injerto de endoprótesis vascular.
12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un método para tratar enfermedades o afecciones mediadas por CCR1; opcionalmente donde:
- (a) dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 es una afección inflamatoria; o  
 (b) dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 es un trastorno de la regulación inmunitaria; o  
 (c) dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, esclerosis múltiple, rechazo de trasplante, reestenosis, dermatitis, eccema, urticaria, vasculitis, enfermedad inflamatoria del intestino, alergia alimentaria, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, psoriasis, lupus eritematoso, artrosis, ictus, restenosis y encefalomielititis; o  
 (d) la vía de administración es oral, parenteral, rectal, transdérmica, sublingual, nasal o tópica; o  
 (e) dicho compuesto se administra en combinación con un agente antiinflamatorio, un agente analgésico, un agente antiproliferativo, un inhibidor metabólico, un inhibidor de la migración de leucocitos o un inmunomodulador.
13. Uso de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un medicamento para su uso en un método para tratar enfermedades o afecciones mediadas por CCR1; en el que opcionalmente
- (a) dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 es una afección inflamatoria; o  
 (b) dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 es un trastorno de la regulación inmunitaria; o  
 (c) dicha enfermedad o afección mediada por CCR1 se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, esclerosis múltiple, rechazo de trasplante, reestenosis, dermatitis, eccema, urticaria, vasculitis, enfermedad inflamatoria del intestino, alergia alimentaria, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, psoriasis, lupus eritematoso, artrosis, ictus, restenosis y encefalomielititis; o  
 (d) la vía de administración es oral, parenteral, rectal, transdérmica, sublingual, nasal o tópica.

14. Un método para preparar un compuesto de la reivindicación 5, comprendiendo dicho método:

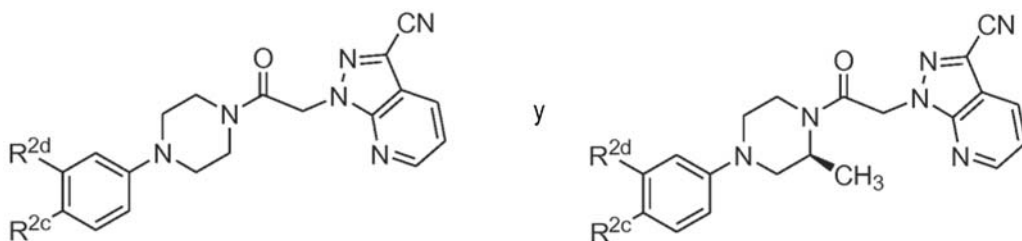
(a) poner en contacto un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



con un reactivo formador de imidazol en condiciones suficientes para formar dicho compuesto de la reivindicación 5; en el que opcionalmente

- 10 (i) dicho reactivo formador de imidazol se selecciona entre el grupo que consiste en glioxal o un equivalente de glioxal; o  
 (ii) dicho reactivo formador de imidazol es glioxal y dicha puesta en contacto es en presencia de acetato amónico; o

15 (b) poner en contacto un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

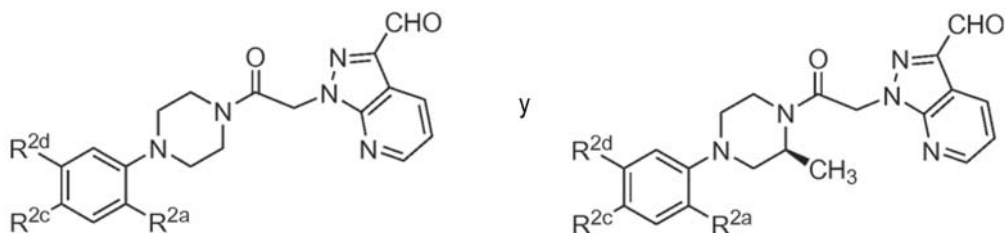


con etilendiamina para formar un producto de imidazolina; y oxidar dicho producto de imidazolina para formar dicho compuesto de la reivindicación 5;

opcionalmente donde dicha oxidación se realiza con un reactivo seleccionado entre el grupo que consiste en  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , reactivos de Swern y peryodinato de Dess-Martin.

25 15. Un método para preparar un compuesto de la reivindicación 6, comprendiendo dicho método:

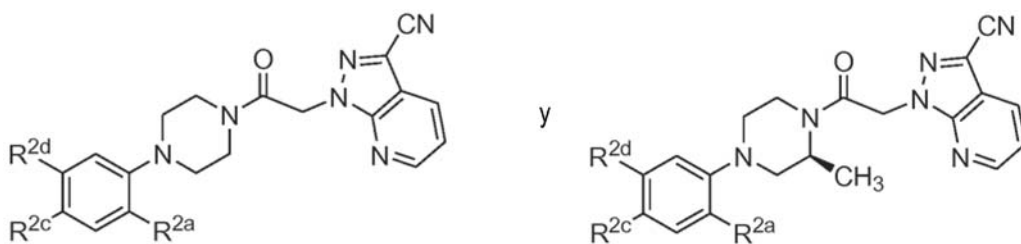
(a) poner en contacto un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



con un reactivo formador de imidazol en condiciones suficientes para formar dicho compuesto de la reivindicación 6; en el que opcionalmente

- 35 (i) dicho reactivo formador de imidazol se selecciona entre el grupo que consiste en glioxal o un equivalente de glioxal; o  
 (ii) dicho reactivo formador de imidazol es glioxal y dicha puesta en contacto es en presencia de acetato amónico; o

40 (b) poner en contacto un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



con etilendiamina para formar un producto de imidazolina; y oxidar dicho producto de imidazolina para formar dicho compuesto de la reivindicación 6;

- 5 opcionalmente donde dicha oxidación se realiza con un reactivo seleccionado entre el grupo que consiste en KMnO<sub>4</sub>, MnO<sub>2</sub>, PhI(OAc)<sub>2</sub>, reactivos de Swern y peryodinano de Dess-Martin.