

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 403**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2015 PCT/EP2015/063048**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15193167**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2015 E 15745404 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3157922**

54 Título: **Derivados de pirazolo-piridina como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

17.06.2014 GB 201410815

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FORD, DANIEL JAMES y
REUBERSON, JAMES THOMAS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 713 403 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolo-piridina como inhibidores de quinasa

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

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

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

20 El documento WO 2010/103130 describe una familia de oxazolo[5,4-*d*]pirimidina, tiazolo[5,4-*d*]pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina y derivados de purina que son activos en una variedad de ensayos, que incluye el ensayo de reacción de mezcla de linfocitos (MLR, por sus siglas en inglés), y se dice que son eficaces para el tratamiento de trastornos inmunes y autoinmunes, y de rechazo de trasplante de órganos y células. El documento WO 2011/147753 describe la misma familia de compuestos que tienen actividad antiviral significativa. Además, el documento WO 2012/035423 describe la misma familia de compuestos que tienen actividad anticancerígena significativa.

25 Los documentos WO 2013/024291, WO 2013/068458, WO 2014/053581 y la solicitud de patente internacional en tramitación con la presente PCT/EP2013/077846 (publicada el 26 de junio de 2014 como el documento WO 2014/096423) describen diversas series de derivados de pirimidina condensados que se dice que son beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios, autoinmunes y oncológicos adversos, en el tratamiento de enfermedades virales, y en el manejo de rechazo de trasplante de órganos y células.

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

30 El documento WO 99/51582 describe una clase de compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno que se dice que tienen una actividad de inhibición de la fosforilación de un receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés).

El documento de patente US-A-2013/0203768 describe ciertos compuestos de N-heteroarilo que se dice que son agentes antiparasitarios.

35 El documento de patente europea EP-A-1772454 y el documento de patente US-A-2004/0106635 describen compuestos heterocíclicos que se dice que tienen actividad de bloqueo de los canales de potasio de baja conductancia (SK, por sus siglas en inglés).

40 El documento WO 2009/089359 describe ciertas 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinas sustituidas en la posición 4 que se dice que son inhibidores de las proteínas quinasas CHK1 y/o CHK2 útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

Ciertos derivados de pirazoloquinolina, que se dice que actúan como inhibidores de PDE10A, están descritos por G.D. Ho et al. en Bioorg. Medicina. Chem. Lett., 2012, 22, 1019-1022.

45 Ninguna de las técnicas anteriores disponibles hasta la fecha, sin embargo, describen o sugieren la clase estructural precisa de derivados de pirazolo[3,4-*b*]piridina, como se proporciona en la presente invención, que tienen actividad como inhibidores de PI4KIII β .

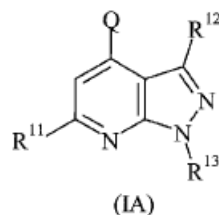
50 Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de la actividad de PI4KIII β , que inhiben la afinidad de la quinasa PI4KIII β humana (CI₅₀) a concentraciones de 50 μ M o menos, generalmente de 20 μ M o menos, generalmente de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (el experto en la técnica apreciará que una cifra de CI₅₀ *más baja* denota un compuesto *más activo*). Los compuestos de la invención pueden poseer al menos una afinidad selectiva 10 veces mayor, típicamente al menos una afinidad selectiva 20 veces mayor, adecuadamente al menos una afinidad selectiva 50 veces mayor, e idealmente una afinidad selectiva 100 veces mayor, para PI4KIII β humana en relación a otras quinasas humanas.

55 Ciertos compuestos de acuerdo con la presente invención son activos como inhibidores cuando se someten al ensayo de reacción de mezcla de linfocitos (MLR). El ensayo MLR es predictivo de inmunosupresión o inmunomodulación.

5 Por lo tanto, cuando ciertos compuestos de la presente invención se someten al ensayo MLR muestran un valor de Cl_{50} de 10 μM o menos, generalmente de 5 μM o menos, generalmente de 2 μM o menos, típicamente de 1 μM o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (de nuevo, el experto en la técnica apreciará que una cifra de Cl_{50} *más baja* denota un compuesto *más activo*).

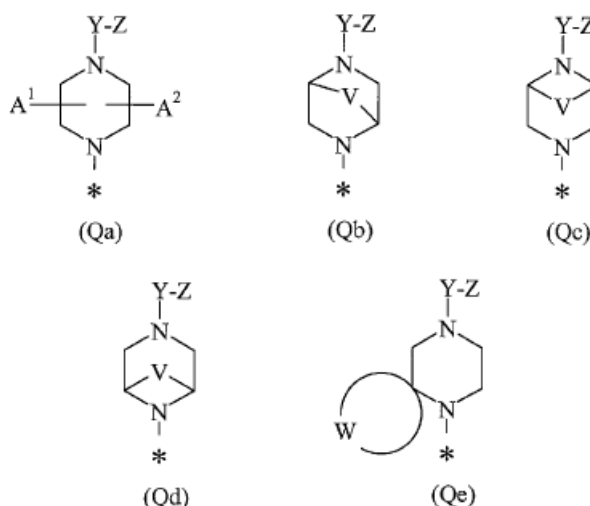
Los compuestos de la invención poseen ventajas notables en términos de su alta potencia, eficacia demostrable a dosis más bajas y valiosas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (que incluye la eliminación y la biodisponibilidad).

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



en donde

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



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

V representa $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$;

W representa el resto de un grupo cicloalquilo C_{3-7} ;

Y representa $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$ o $-C(O)C(O)-$;

20 Z representa arilo o heteroarilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, cianoalquilo(C_{1-6}), heterocicloalquilo(C_{3-7}), haloheterocicloalquilo(C_{3-7}), alquil(C_{1-6})heterocicloalquilo(C_{3-7}), alcocarbonil(C_{2-6})heterocicloalquilo(C_{3-7}), dihaloheterocicloalquilo(C_{3-7}), heterocicloalquil(C_{3-7})alquilo(C_{1-6}), alquil(C_{1-6})heterocicloalquil(C_{3-7})alquilo(C_{1-6}), heteroarilo, hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxiheterocicloalcoxi(C_{3-7}), alcocarbonil(C_{2-6})heterocicloalcoxi(C_{3-7}), heterocicloalquil(C_{3-7})alcoxi(C_{1-6}), ariloxi, haloariloxi, alcoxiariloxi(C_{1-6}), alquilenodioxo C_{1-3} , dihaloalquilenodioxo(C_{1-3}), arilcarboniloxi, alquiltio(C_{1-6}), alquilsulfino(C_{1-6}), alquilsulfonilo(C_{1-6}), amino, alquilamino(C_{1-6}), dialquilamino(C_{1-6}), dialquilamino(C_{1-6})alquilo (C_{1-6}), arilamino, alquil C_{2-6} -carbonilamino, alcocarbonilamino C_{2-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , heterocicloalquilcarbonilo C_{3-6} , carboxi, alcocarbonilo C_{2-6} , ariloxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo(C_{1-6}), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} y

30 dialquilaminosulfonilo(C_{1-6});

A^1 representa alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con $-OR^a$;

A^2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹¹ representa hidrógeno o amino;

R¹² representa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo C₁₋₆;

5 R¹³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

y R^a representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Cuando cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (IA) anteriores se dice que están opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, tales grupos estarán sin sustituir, o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

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

20 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (IA) anteriores. Dichos solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, p. ej. disolventes hidrocarbonados tales como benceno o tolueno; disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos tales como dietiléter o tetrahidrofurano; o disolventes de éster tales como acetato de etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de fórmula (IA) se pueden formar con agua, en cuyo caso serán hidratos.

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

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

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

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

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

Los grupos heterocicloalquilo adecuados, que pueden comprender análogos benzo-condensados de los mismos, incluyen oxetaniilo, azetidiniilo, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidiniilo, indoliniilo, tiazolidiniilo, imidazolidiniilo, tetrahidropiraniilo, cromanilo, piperidiniilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoliniilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoliniilo, piperaziniilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxaliniilo, homopiperaziniilo, morfoliniilo, benzoxaziniilo y tiomorfoliniilo.

Los ejemplos de grupos heterocicloalquenilo adecuados incluyen oxazoliniilo.

Los grupos heteroarilo adecuados incluyen furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidiniilo, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidiniilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiadiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinoliniilo, isoquinoliniilo, naftiridiniilo, piridaziniilo, cinoliniilo, ftalaziniilo, pirimidiniilo, quinazoliniilo, pirazinilo, quinoxaliniilo, pteridiniilo, triaziniilo y grupos cromeniilo.

50 El término "halógeno", como se utiliza en la presente memoria, pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

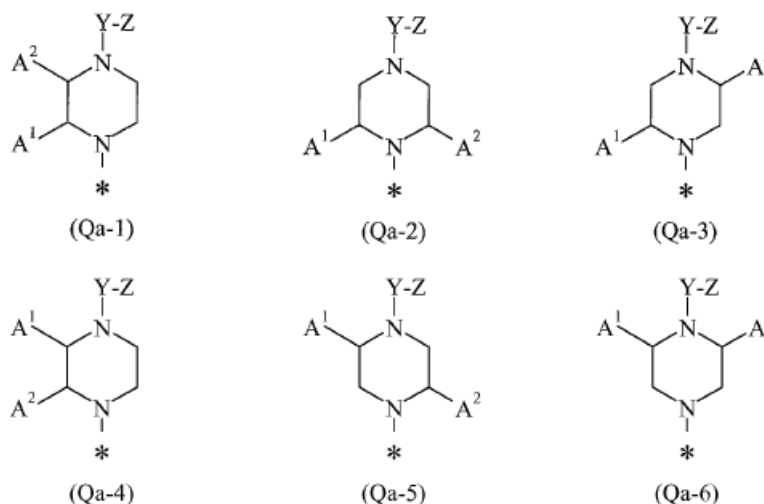
Cuando los compuestos de fórmula (IA) tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos de la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se debe entender que la invención se extiende a todos estos enantiómeros y

diastereómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. La fórmula (IA) y las fórmulas que se describen a continuación están destinadas a representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o demuestre lo contrario. Además, los compuestos de fórmula (IA) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros de ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) \leftrightarrow enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) o tautómeros de amida ($\text{NHC}=\text{O}$) \leftrightarrow hidroxiimina ($\text{N}=\text{COH}$). La fórmula (IA) y las fórmulas que se describen a continuación están destinadas a representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o demuestre lo contrario.

Se debe entender que cada átomo individual presente en la fórmula (IA), o en las fórmulas que se describen a continuación, puede estar presente en la forma de cualquiera de sus isótopos naturales, siendo preferido el isótopo o los isótopos más abundante o abundantes. Por lo tanto, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (IA), o en las fórmulas representadas a continuación, puede estar presente como un átomo de ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio), preferiblemente ^1H . De manera similar, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (IA), o en las fórmulas representadas a continuación, puede estar presente como un átomo de ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferiblemente ^{12}C .

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

Donde Q representa un grupo de fórmula (Qa) como se define anteriormente, este puede ser un grupo de fórmula (Qa-1), (Qa-2), (Qa-3), (Qa-4), (Qa-5) o (Qa-6):



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

Y, Z, A¹ y A² son como se definieron anteriormente.

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

En una segunda realización, Q representa un grupo de fórmula (Qa-2) como se define anteriormente.

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

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

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

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

En una realización, V representa $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. En un primer aspecto de esa realización, V representa $-\text{CH}_2-$. En un segundo aspecto de esa realización, V representa $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Donde Q representa un grupo de fórmula (Qb) y V representa $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, el resto bicíclico que contiene el número entero V es un sistema de anillos 2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptano. Donde Q representa un grupo de fórmula (Qc) o (Qd) y V representa $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, el resto bicíclico que contiene el número entero V es un sistema de anillos 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano.

En otra realización, V representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Cuando Q representa un grupo de fórmula (Qb) y V representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, el resto bicíclico que contiene el número entero V es un sistema de anillos 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano. Cuando Q

representa un grupo de fórmula (Qc) o (Qd) y V representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, el resto bicíclico que contiene el número entero V es un sistema de anillos 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano.

- 5 En una realización adicional, V representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Cuando Q representa un grupo de fórmula (Qb) y V representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, el resto bicíclico que contiene el número entero V es un sistema de anillos 6,8-diazabicyclo[3.2.2]nonano. Donde Q representa un grupo de fórmula (Qc) o (Qd) y V representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, el resto bicíclico que contiene el número entero V es un sistema de anillos 7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano.

- 10 Cuando Q representa un grupo de fórmula (Qe), el grupo cicloalquilo C_{3-7} del cual W es el resto, está espirocondensado al anillo adyacente de seis miembros que contiene dos átomos de nitrógeno. El grupo cíclico, del cual W es el resto, se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Adecuadamente, el grupo cíclico del cual W es el resto, es un grupo cicloalquilo C_{4-6} . En una realización particular, el grupo cíclico del cual W es el resto, es ciclobutilo.

Los valores seleccionados de Y incluyen $-\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$.

- 15 En una primera realización, Y representa $-\text{C}(\text{O})-$. En una segunda realización, Y representa $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$. En una tercera realización, Y representa $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$.

En una primera realización, Z representa arilo opcionalmente sustituido. En una segunda realización, Z representa heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 20 Los valores típicos de Z incluyen fenilo, furilo, benzofurilo, tienilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, benzotiadiazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y quinoxalinilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes.

Los valores ilustrativos de Z incluyen fenilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, piridinilo y pirazinilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes.

- 25 Los valores adecuados de Z incluyen fenilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y piridinilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes.

En una realización, Z no está sustituido. En otra realización, Z está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, adecuadamente con uno o dos sustituyentes. En un aspecto de esa realización, Z está monosustituido. En otro aspecto de esa realización, Z está disustituido. En un aspecto adicional de esa realización, Z está trisustituido.

- 30 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en Z incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, dihaloheterocicloalquilo(C_{3-7}), alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi y dialquilamino(C_{1-6}).

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales en Z incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , dihaloheterocicloalquilo(C_{3-7}), alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi y trifluorometoxi.

- 35 Los ejemplos típicos de los sustituyentes específicos en Z incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, cianometilo, azetidino, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, fluoroazetidino, fluoropirrolidinilo, metilpiperazinilo, terc-butoxicarbonilpiperazinilo, difluoroazetidino, difluoropirrolidinilo, difluoropiperidinilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo, metilpiperazinilmetilo, pirazolilo, imidazolilo, hidroxilo, oxo, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, terc-butoxicarbonilazetidino, terc-butoxicarbonilpirrolidinilo, tetrahidrofuranilmetoxi, morfolinilmetoxi, fenoxi, clorofenoxi, metoxifenoxi, etilendioxo, difluorometilendioxo, benzoiloxi, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, amino, metilamino, terc-butilamino, dimetilamino, dimetilaminometilo, fenilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidino, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos en Z incluyen flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, difluoroazetidino, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y dimetilamino.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes específicos en Z incluyen metilo, difluoroazetidino, metoxi, etoxi, isopropoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

- 50 Los valores seleccionados de Z incluyen fenilo, nitrofenilo, metilfenilo, etilfenilo, cianometilfenilo, morfolinilfenilo, pirazolilfenilo, imidazolilfenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, morfoliniletoxifenilo, etilendioxifenilo, difluorometilendioxifenilo, benzoiloxifenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, aminocarbonilfenilo, (cloro)(metil)fenilo, dimetilfenilo, (metil)(trifluorometil)fenilo, bis(trifluorometil)fenilo, (fluoropirrolidinil)(metil)fenilo, (metil)(pirrolidinilmetil)fenilo, (metil)(morfolinilmetil)fenilo, (metil)(metilpiperazinilmetil)fenilo, (fluoro)(metoxi)fenilo, (cloro)(metoxi)fenilo, (ciano)(metoxi)fenilo, (metoxi)(metil)fenilo, (metoxi)(trifluorometil)fenilo, dimetoxifenilo,
- 55

(difluorometoxi)(metil)fenilo, (metil)(trifluorometoxi)fenilo, (metil)(oxetanilo)fenilo, (azetidilo)fenilo, (terc-butoxicarbonilazetidilo)fenilo, (metil)(tetrahydrofuranilmetoxi)fenilo, (metil)(morfoliniletoxi)fenilo, (dimetilaminometil)(metil)fenilo, trimetoxifenilo, metilfurilo, metoxibenzofurilo, tienilo, indolilo, metilindolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, indazolilo, metilindazolilo, dimetilisoxazolilo, tiazolilo, metiltiazolilo, *terc*-butiltiazolilo, etoxicarboniltiazolilo, benzotiazolilo, metoxibenzotiazolilo, metilimidazolilo, benzimidazolilo, metilbencimidazolilo, trifluorometilbencimidazolilo, piperidinilmetilbencimidazolilo, morfolinilmetilbencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, benzotiadiazolilo, piridinilo, cloropiridinilo, metil-piperazinilpiridinilo, metoxipiridinilo, dimetilpiridinilo, (metil)(trifluorometil)-piridinilo, (azetidil)(metil)piridinilo, (metil)(pirrolidinil)piridinilo, (metil)(piperazinil)piridinilo, (fluoroazetidil)(metil)piridinilo, (fluoropirrolidinil)(metil)piridinilo, (metil)(metilpiperazinil)piridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpiperazinil)-(metil)piridinilo, (difluoroazetidil)(metil)piridinilo, (difluoropirrolidinil)(metil)piridinilo, (difluoropiperidinil)(metil)piridinilo, (metil)(pirrolidinilmetil)piridinilo, (metil)(morfolinilmetil)piridinilo, (metil)(metilpiperazinilmetil)piridinilo, (hidroxi)(metil)piridinilo, (dimetil)(oxo)piridinilo, (cloro)(metoxi)piridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, (metoxi)(trifluorometil)piridinilo, dimetoxipiridinilo, (etoxi)(metil)piridinilo, (isopropoxi)(metil)piridinilo, (difluorometoxi)(metil)piridinilo, (metil)(trifluoroetoxi)piridinilo, (metil)(tetrahydrofuranilo)piridinilo, (metil)(pirrolidinilo)piridinilo, (*terc*-butoxicarbonilacetidinilo)(metil)piridinilo, (*terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo)(metil)piridinilo, (metil)(metilamino)piridinilo, (dimetilamino)(metil)piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, metoxipiridazinilo, pirimidinilo, (difluoroazetidil)(metil)pirimidinilo, metoxipirimidinilo, (metoxi)(metil)pirimidinilo, (dimetilamino)(metil)pirimidinilo, pirazinilo, metoxipirazinilo, (metoxi)(metil)pirazinilo y quinoxalinilo. Los valores adicionales incluyen (isopropoxi)(metil)fenilo, (bromo)(metoxi)piridinilo, (ciano)(metoxi)piridinilo y (dimetilamino)(metil)pirazinilo.

Los valores representativos de Z incluyen: (metoxi)(metil)fenilo, (isopropoxi)(metil)fenilo, (difluorometoxi)(metil)fenilo, (metil)(trifluorometoxi)fenilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, (difluoroazetidil)(metil)piridinilo, (cloro)(metoxi)piridinilo, (bromo)(metoxi)piridinilo, (ciano)(metoxi)piridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, (metoxi)(trifluorometil)piridinilo, dimetoxipiridinilo, (etoxi)(metil)piridinilo, (isopropoxi)(metil)piridinilo, (difluorometoxi)(metil)piridinilo, (dimetilamino)(metil)piridinilo y (dimetilamino)(metil)pirazinilo.

Los valores típicos de Z incluyen: (metoxi)(metil)fenilo, (difluorometoxi)(metil)fenilo, (metil)(trifluorometoxi)fenilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, (difluoroazetidil)(metil)piridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, (etoxi)(metil)piridinilo, (isopropoxi)(metil)piridinilo y (difluorometoxi)(metil)piridinilo.

En una primera realización, Z representa (metoxi)(metil)fenilo. En un primer aspecto de esa realización, Z representa 4-metoxi-2-metilfenilo. En un segundo aspecto de esa realización, Z representa 4-metoxi-3-metilfenilo.

En una segunda realización, Z representa (difluorometoxi)(metil)fenilo, especialmente 4-(difluorometoxi)-2-metilfenilo.

En una tercera realización, Z representa (metil)(trifluorometoxi)fenilo, especialmente 2-metil-4-(trifluorometoxi)fenilo.

En una cuarta realización, Z representa imidazo[1,2-*a*]piridinilo, especialmente imidazo-[1,2-*a*]piridin-8-ilo.

En una quinta realización, Z representa (difluoroazetidil)(metil)piridinilo, especialmente 6-(3,3-difluoroazetidil-1-il)-2-metilpiridin-3-ilo.

En una sexta realización, Z representa (metoxi)(metil)piridinilo. En un primer aspecto de esa realización, Z representa 6-metoxi-2-metilpiridin-3-ilo. En un segundo aspecto de esa realización, Z representa 6-metoxi-5-metilpiridin-3-ilo.

En una séptima realización, Z representa dimetoxipiridinilo, especialmente 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo.

En una octava realización, Z representa (etoxi)(metil)piridinilo, especialmente 6-etoxi-2-metilpiridin-3-ilo.

En una novena realización, Z representa (isopropoxi)(metil)piridinilo, especialmente 6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-ilo.

En una décima realización, Z representa (difluorometoxi)(metil)piridinilo, especialmente 6-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-ilo.

En una undécima realización, Z representa (isopropoxi)(metil)fenilo, especialmente 4-isopropoxi-2-metilfenilo.

En una duodécima realización, Z representa (cloro)(metoxi)piridinilo, especialmente 6-cloro-5-metoxipiridin-2-ilo.

En una decimotercera realización, Z representa (bromo)(metoxi)piridinilo, especialmente 6-bromo-5-metoxipiridin-2-ilo.

En una decimocuarta realización, Z representa (ciano)(metoxi)piridinilo, especialmente 6-ciano-5-metoxipiridin-2-ilo.

En una decimoquinta realización, Z representa (metoxi)(trifluorometil)piridinilo, especialmente 5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-ilo.

En una decimosexta realización, Z representa (dimetilamino)(metil)piridinilo, especialmente 6-(dimetilamino)-2-metilpiridin-3-ilo.

En una decimoséptima realización, Z representa (dimetilamino)(metil)pirazinilo, especialmente 5-(dimetilamino)-3-metilpirazin-2-ilo.

- 5 En una primera realización, A¹ representa alquilo C₁₋₆ no sustituido, típicamente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, especialmente metilo o etilo. En una segunda realización, A¹ representa alquilo C₁₋₆ monosustituido con -OR^a, especialmente hidroxietilo.

Los valores seleccionados de A¹ incluyen metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, -CH₂OR^a y -CH₂CH₂OR^a.

Los valores ilustrativos de A¹ incluyen metilo, etilo y -CH₂CH₂OR^a.

Los valores particulares de A¹ incluyen metilo, etilo e hidroxietilo.

- 10 Un primer valor particular de A¹ es metilo.

Un segundo valor particular de A¹ es etilo.

Un tercer valor particular de A¹ es hidroxietilo, especialmente 2-hidroxietilo.

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

- 15 Los valores seleccionados de A² incluyen hidrógeno y metilo.

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

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

En una primera realización, R¹¹ es hidrógeno. En una segunda realización, R¹¹ es -NH₂.

Adecuadamente, R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

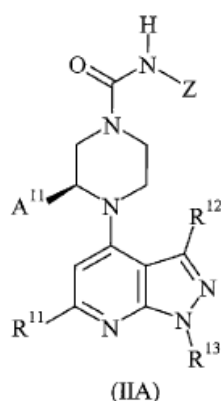
- 20 Los valores adecuados de R¹² incluyen hidrógeno, trifluorometilo y metilo.

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

Los valores adecuados de R¹³ incluyen hidrógeno y metilo.

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

- 25 Una subclase de compuestos según la invención está representada por los compuestos de fórmula (IIA), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde

A¹¹ representa alquilo C₁₋₆ o -CH₂CH₂OR^a; y

- 30 Z, R¹¹, R¹², R¹³ y R^a son como se han definido anteriormente.

En una primera realización, A¹¹ representa alquilo C₁₋₆, típicamente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, especialmente metilo o etilo. En una segunda realización, A¹¹ representa -CH₂CH₂OR^a.

Los valores seleccionados de A¹¹ incluyen metilo, etilo, isopropilo, isobutilo y -CH₂CH₂OR^a.

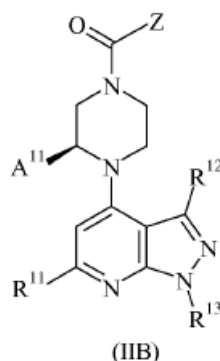
Los valores particulares de A¹¹ incluyen metilo, etilo y 2-hidroxiethyl.

Un primer valor particular de A¹¹ es metilo.

Un segundo valor particular de A¹¹ es etilo.

- 5 Un tercer valor particular de A¹¹ es 2-hidroxiethyl.

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



en donde Z, A¹¹, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definieron anteriormente.

- 10 Los nuevos compuestos específicos según la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los ejemplos adjuntos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de diversas dolencias humanas. Estas incluyen trastornos inflamatorios, autoinmunes y oncológicos; enfermedades virales y malaria; y rechazo de trasplantes de órganos y células.

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

- 25 Los trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyen trastornos proliferativos, especialmente cáncer, en animales, que incluye los mamíferos, especialmente los humanos. Las categorías particulares de cáncer incluyen neoplasia hematológica (que incluye leucemia y linfoma) y neoplasia no hematológica (que incluye cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mieloide o linfoide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica/linfoide crónica (LLC), leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmacitoma, leucemia de células grandes inmunoblásticas, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de la zona marginal. Las variedades de neoplasias no hematológicas incluyen cáncer de próstata, pulmón, mama, recto, colon, ganglio linfático, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello uterino, cerebro, piel, huesos, estómago y músculos.

- 35 Las enfermedades virales incluyen infecciones causadas por varias familias de virus, entre ellas *Retroviridae*, *Flaviviridae*, *Picornaviridae*. Varios géneros dentro de la familia *Retroviridae* incluyen *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* y *Spumavirus*. Los miembros del género *Lentivirus* incluyen el virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) y el virus de inmunodeficiencia humana 2 (VIH-2). Varios géneros dentro de la familia *Flaviviridae* incluyen *Flavivirus*, *Pestivirus*, *Hepacivirus* y *Virus de Hepatitis G*. Los miembros del género *Flavivirus* incluyen el virus de la fiebre del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus de la encefalitis del Nilo Occidental y el virus de la encefalitis japonesa. Los miembros del género *Pestivirus* incluyen el virus de la diarrea viral bovina (BVDV, por sus siglas en inglés), el virus de la peste porcina clásica y el virus de la enfermedad de la frontera 2 (BDV-2, por sus siglas en inglés). Los miembros del género *Hepacivirus* incluyen el virus

de la hepatitis C (VHC). Los miembros del género del *Virus de la Hepatitis G* incluyen el virus de la hepatitis G. Varios géneros dentro de la familia *Picornaviridae* incluyen *Aphthovirus*, *Avihepatovirus*, *Cardiovirus*, *Enterovirus*, *Erbovirus*, *Hepatovirus*, *Kobuvirus*, *Parechovirus*, *Sapelovirus*, *Senecavirus*, *Teschovirus* y *Tremovirus*. Los miembros del género *Enterovirus* incluyen poliovirus, virus coxsackie A, virus coxsackie B y rinovirus.

El rechazo de trasplante de órganos incluye el rechazo de órganos o células transplantados o injertados (tanto aloinjertos como xenoinjertos), que incluye la enfermedad de reacción de injerto contra huésped. El término "órgano" como se utiliza en la presente memoria significa todos los órganos o partes de órganos en mamíferos, particularmente los humanos, que incluye riñón, pulmón, médula ósea, cabello, córnea, ojo (vítreo), corazón, válvula cardíaca, hígado, páncreas, vasos sanguíneos, piel, músculo, hueso, intestino y estómago. El término "rechazo" como se utiliza en la presente memoria significa todas las reacciones del cuerpo del receptor o del órgano trasplantado que finalmente conducen a la muerte celular o tisular en el órgano trasplantado, o afectan de forma adversa la capacidad funcional y la viabilidad del órgano trasplantado o del receptor. En particular, esto significa reacciones de rechazo agudas y crónicas.

El rechazo de trasplante de células incluye el rechazo de trasplantes de células y el xenotrasplante. El principal obstáculo para el xenotrasplante es que incluso antes de que se activen los linfocitos T (responsables del rechazo de los aloinjertos), se activa el sistema inmunitario innato (especialmente los linfocitos B independientes de T y los macrófagos). Esto provoca dos tipos de rechazo, agudo severo y temprano, conocido como rechazo hiperagudo y rechazo vascular respectivamente. Los fármacos inmunosupresores convencionales, incluida la ciclosporina A, son ineficaces en el xenotrasplante. Los compuestos de acuerdo con la presente invención no están sujetos a este inconveniente. La capacidad de los compuestos de esta invención para suprimir la producción de xeno-anticuerpos independientes de T así como la activación de macrófagos se puede demostrar por su capacidad para prevenir el rechazo de xenoinjerto en ratones atímicos, deficientes en T que reciben injertos xenogénicos de corazón de hámster.

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

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

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de unión (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (p. ej., almidón de patata o glicolato sódico); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales tampón, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea apropiado.

Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Los compuestos de fórmula (IA) se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, p. ej. mediante inyección en bolo o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma farmacéutica de dosis unitaria, p. ej. en ampollas de vidrio o recipientes multidosis, p. ej. viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización, conservación y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (IA) también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación o por inyección intramuscular.

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

Las composiciones se pueden presentar, si se desea, en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración.

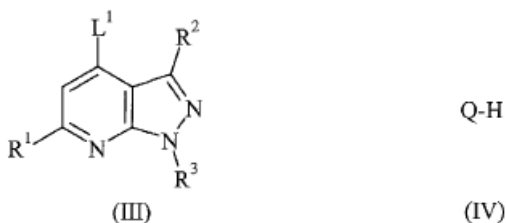
5 Para la administración tópica, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite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

15 Para la administración oftálmica, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, ya sea con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo nitrato fenilmercúrico, cloruro de benzilalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente, para la administración oftálmica, los compuestos se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

20 Para administración rectal, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y así se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

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

30 Los compuestos de fórmula (IA) anteriores se pueden preparar mediante un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):



en donde

R¹, R² y R³ corresponden a R¹¹, R¹² y R¹³ respectivamente;

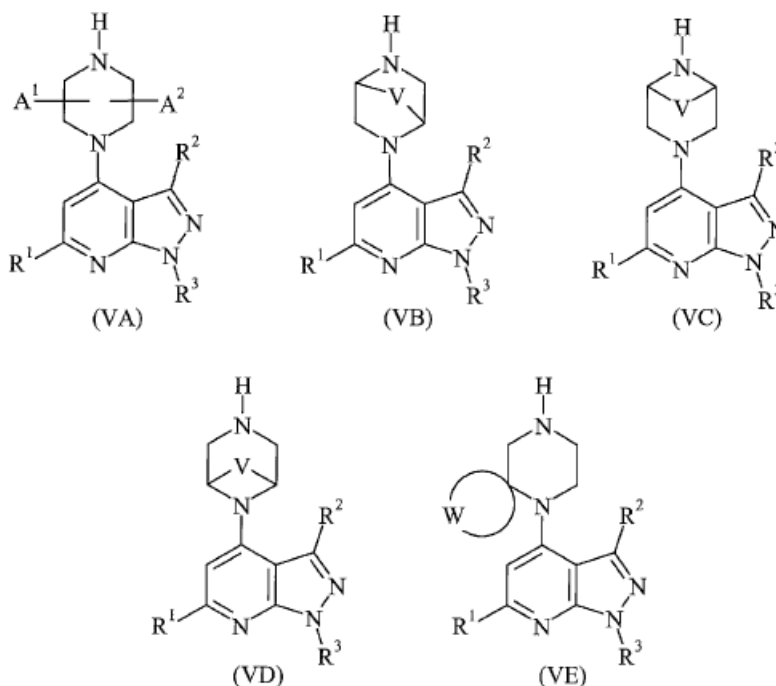
Q, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen anteriormente; y

35 L¹ representa un grupo saliente adecuado.

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

- 30 La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura adecuada, p. ej. a temperatura ambiente o a una temperatura en la región de 0°C, en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes. Tal disolvente o disolventes se pueden seleccionar típicamente según sea apropiado de un disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, un disolvente clorado tal como diclorometano, un disolvente que contiene nitrilo como acetonitrilo y un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida. La reacción se puede realizar opcionalmente en presencia de una base, p. ej. una base orgánica tal como diisopropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina.

- 35 Alternativamente, los compuestos de fórmula (IA) anteriores en los que Y representa -C(O)NH- se pueden preparar mediante un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VA), (VB), (VC), (VD) o (VE) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula Z-NH₂, en donde Z es como se define anteriormente, en

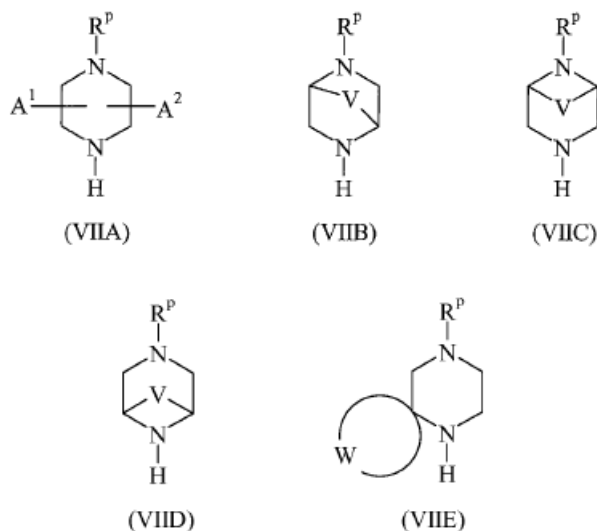
presencia de trifosgeno o 1,1'-carbonildiimidazol.

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

5 Alternativamente, los compuestos de fórmula (IA) anteriores en donde Y representa $-C(O)NH$, se pueden preparar mediante un método de dos etapas que comprende: (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula $Z-NH_2$, en donde Z es como se define anteriormente, con cloroformiato de fenilo; y (ii) hacer reaccionar el material así obtenido con un compuesto de fórmula (VA), (VB), (VC), (VD) o (VE) como se define anteriormente.

10 La etapa (i) del método anterior se efectúa convenientemente a una temperatura adecuada, p. ej. a temperatura ambiente o a una temperatura en la región de $0^\circ C$, en un disolvente adecuado, p. ej. un disolvente de éter cíclico tal como tetrahidrofurano o un disolvente clorado tal como diclorometano, típicamente en presencia de una base, p. ej. una base orgánica tal como piridina o trietilamina. La etapa (ii) se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, p. ej. un disolvente de sulfóxido, tal como dimetilsulfóxido, o un disolvente que contiene nitrilo, tal como acetonitrilo, o un alcohol (C_{1-4}), tal como etanol, típicamente en presencia de una base, p. ej. una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

15 Los compuestos intermedios de fórmula (VA), (VB), (VC), (VD) o (VE) anteriores se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE):



20 en donde V, W, A^1 y A^2 son como se definen anteriormente, y R^p representa hidrógeno o un grupo protector de N; seguido, según sea necesario, por la eliminación del grupo protector de N, R^p .

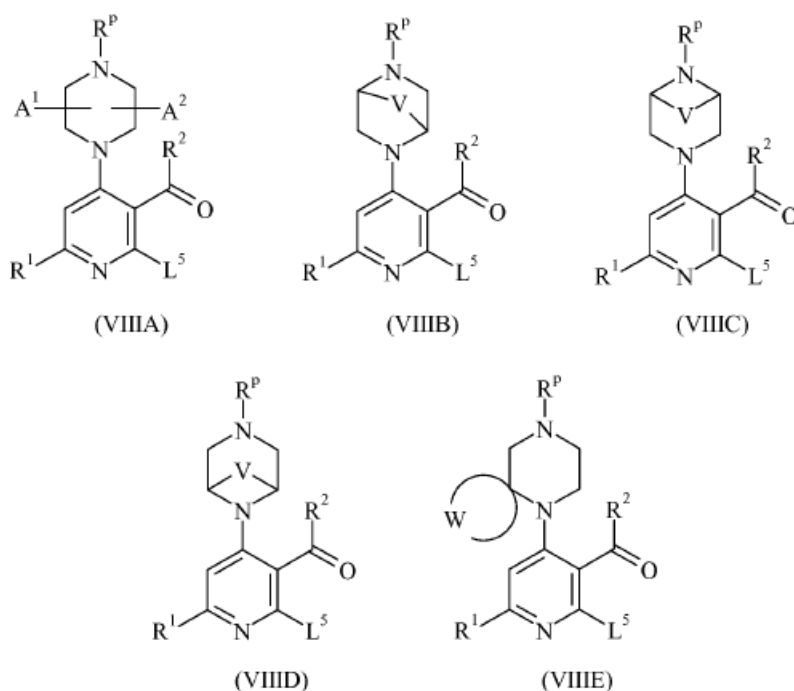
En una realización, el grupo protector de N, R^p , es típicamente terc-butoxicarbonilo (BOC).

En otra realización, el grupo protector de N, R^p , es típicamente bencilo.

25 La reacción entre el compuesto (III) y el compuesto (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) o (VIIE) se realiza convenientemente en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre los compuestos (III) y (IV).

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

En un procedimiento alternativo, los compuestos intermedios de fórmula (VA), (VB), (VC), (VD) o (VE) anteriores se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula R^3-NHNH_2 con un compuesto de fórmula (VIII A), (VIII B), (VIII C), (VIID) o (VIIE):



en donde V, W, A¹, A², R¹, R², R³ y R^p son como se definen anteriormente, y L⁵ representa un grupo saliente adecuado; seguido, según sea necesario, por la eliminación del grupo protector de N, R^p.

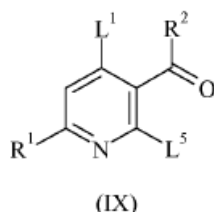
- 5 El grupo saliente L⁵ es típicamente un átomo de halógeno, p. ej. cloro.

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej. un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano, típicamente en presencia de una base, p. ej. una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

- 10 Donde el grupo protector de N, R^p, es BOC, la eliminación subsiguiente del grupo BOC se puede conseguir típicamente mediante tratamiento con un ácido, p. ej. un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético. Alternativamente, el grupo BOC se puede eliminar mediante tratamiento con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y 2,6-lutidina, típicamente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej. un disolvente clorado tal como diclorometano.

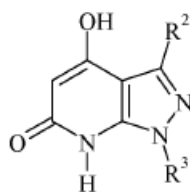
- 15 Donde el grupo protector de N, R^p, es bencilo, la eliminación subsiguiente del grupo bencilo se puede conseguir típicamente mediante hidrogenación catalítica. Adecuadamente, se emplearán condiciones de hidrogenación por transferencia. Un catalizador de hidrogenación adecuado de uso en este procedimiento puede ser un catalizador de metal de transición tal como paladio sobre carbono. La reacción se realizará convenientemente a temperatura ambiente o elevada en presencia de hidrógeno gaseoso o un donante de hidrógeno tal como formiato de amonio.

- 20 Los compuestos intermedios de fórmula (VIII A), (VIII B), (VIII C), (VIII D) o (VIII E) anteriores se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII A), (VII B), (VII C), (VII D) o (VII E) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (IX):



en donde R¹, R², L¹ y L⁵ son como se definen anteriormente; bajo condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (III) y el compuesto (VII A), (VII B), (VII C), (VII D) o (VII E).

- 25 Los compuestos intermedios de fórmula (III) anteriores en donde R¹ y L¹ son ambos cloro se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula (X):



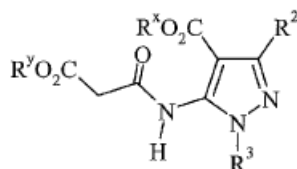
(X)

en donde R^2 y R^3 son como se definen anteriormente; con un agente de cloración.

Un agente de cloración adecuado para uso en el procedimiento anterior es dicloruro fenilfosfónico.

- 5 La reacción se efectúa convenientemente mezclando los reactivos a una temperatura elevada.

Los compuestos intermedios de fórmula (X) anteriores se pueden preparar mediante ciclación de un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

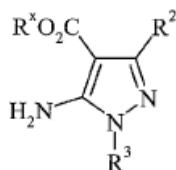
- 10 en donde R^2 y R^3 son como se definen anteriormente, y R^x y R^y representan independientemente alquilo(C_{1-4}); seguido de desesterificación y descarboxilación.

Adecuadamente, R^x representa metilo o etilo, especialmente etilo.

Adecuadamente, R^y representa metilo o etilo, especialmente etilo.

- 15 La ciclación se puede efectuar tratando el compuesto (XI) con una base fuerte como el hidruro de sodio. La desesterificación y descarboxilación subsiguientes se pueden lograr mediante el tratamiento del material así obtenido con una base, típicamente un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio.

Los compuestos intermedios de fórmula (XI) anteriores en donde R^y es etilo se pueden preparar haciendo reaccionar malonato de dietilo con un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

en donde R^2 , R^3 y R^x son como se definen anteriormente.

- 20 La reacción se efectúa convenientemente mezclando los reactivos a una temperatura elevada.

Cuando no estén disponibles comercialmente, los materiales de partida de fórmula (IV), (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID), (VIIE), (IX) y (XII) se pueden preparar mediante métodos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos, o mediante métodos estándar bien conocidos de la técnica.

- 25 Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (IA) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los métodos anteriores se puede convertir posteriormente, cuando sea apropiado, en un compuesto adicional de fórmula (IA) mediante técnicas conocidas en la técnica. A modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (IA) que comprende un resto N-BOC se puede convertir en el compuesto correspondiente que comprende un resto N-H mediante tratamiento con un ácido, p. ej. un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

- 30 Un compuesto en donde R^1 representa halógeno, p. ej. el cloro se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R^1 representa amino ($-NH_2$) en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con bencilamina; y (ii) eliminación del resto bencilo del material obtenido de ese modo mediante hidrogenación catalítica.

Un compuesto de fórmula (IA) en donde R^{13} representa hidrógeno se puede convertir en el compuesto correspondiente

en donde R¹³ representa alquilo C₁₋₆, p. ej. metilo, mediante tratamiento con un haluro de alquilo C₁₋₆, p. ej. yodometano, generalmente en presencia de una base, adecuadamente una base inorgánica fuerte, p. ej. hidruro de sodio.

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

10 Cuando los métodos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (IA), este se puede producir a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros utilizando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Así, por ejemplo, derivados diastereoméricos, p. ej. las sales se pueden producir mediante reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (IA), p. ej. un racemato y un compuesto quiral apropiado, p. ej. una base quiral. Los diastereómeros se pueden separar después mediante cualquier medio conveniente, por ejemplo, mediante cristalización, y el enantiómero deseado recuperado, p. ej. mediante tratamiento con un ácido en el caso donde el diastereómero es una sal. En otro método de resolución, un racemato de fórmula (IA) se puede separar utilizando HPLC quiral. Además, si se desea, se puede obtener un enantiómero particular utilizando un intermedio quiral apropiado en uno de los métodos descritos anteriormente. Alternativamente, se puede obtener un enantiómero particular realizando una biotransformación enzimática específica de enantiómero, p. ej. una hidrólisis de éster utilizando una esterasa, y después purificar solo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del éster antípoda sin reaccionar. La cromatografía, la recristalización y otros procedimientos de separación convencionales también se pueden utilizar con productos intermedios o productos finales cuando se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

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

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

Los compuestos según esta invención inhiben potentemente la actividad de la PI4KIIIβ humana.

Ensayo de inhibición enzimática de PI4KIIIβ

Procedimiento A

- 35 Los compuestos se sometieron a ensayo utilizando reactivos de Invitrogen y Promega. Los compuestos se seleccionaron en DMSO al 1% (final) como diluciones triples en serie a partir de una concentración de partida de 20 μM. El reactivo 2,5X PI4Kβ, la mezcla 2,5X sustrato de quinasa lipídica PI/ATP y los compuestos 5X se prepararon en Tris 20 mM pH 7,5, EGTA 0,5 mM, DTT 2 mM, MgCl₂ 5 mM, 0,4% de Triton. La reacción de quinasa final de 25 μl consistió en: PI4Kβ 4 nM, sustrato de quinasa lipídica PI 100 μM (ambos Invitrogen) y compuesto. La concentración final de ATP en el ensayo fue de 10 μM. Los reactivos de detección consistieron en reactivo ADP-Glo™ y reactivo de detección ADP-Glo™ (Promega).

- 45 En pocas palabras, el compuesto se añadió a PI4Kβ seguido de la adición de la mezcla de sustrato de quinasa lipídica PI/ATP. La mezcla de reacción se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadió el reactivo ADP-Glo™ y la placa se incubó durante 40 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición de reactivo de detección ADP-Glo™. La placa se incubó durante 120 minutos más y se leyó en un lector de placas de luminiscencia. Los datos se ajustaron con XLfit de IDBS utilizando el número de modelo 205.

Procedimiento B

- 50 Los compuestos se sometieron a ensayo utilizando un ensayo PI4Kbeta Adapta. Los compuestos se seleccionaron en DMSO al 1% (final) como diluciones triples en serie a partir de una concentración de partida de 10 μM. La mezcla 2X PI4KB (PI4K beta)/sustrato de quinasa lipídica PI se preparó en HEPES 50 mM pH 7,5, 0,1% de CHAPS, EGTA 1 mM, MgCl₂ 4 mM. La reacción de quinasa final de 10 ml consistió en 7,5-60 ng de PI4Kβ, y 100 μM de sustrato de quinasa lipídica PI en HEPES 32,5 mM pH 7,5, 0,05% de CHAPS, EGTA 0,5 mM, MgCl₂ 2 mM. La concentración final de ATP en el ensayo fue de 10 μM. La mezcla de detección consistió en EDTA (30 mM), anticuerpo Eu-anti-ADP (6 nM) y trazador de ADP. La mezcla de detección contenía la concentración EC60 de trazador para ATP 5-150 μM.

- 55 En pocas palabras, se añadió ATP al compuesto, seguido de la adición de una mezcla de PI4Kβ/sustrato de quinasa lipídica PI. La placa se agitó durante 30 segundos para mezclarla, después se centrifugó brevemente. La mezcla de reacción se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadió la mezcla de detección, después la placa

se agitó y se centrifugó. La placa se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente y se leyó en un lector de placas de fluorescencia. Los datos se ajustaron con *XLfit* de IDBS utilizando el número de modelo 205.

- 5 Cuando se sometieron al ensayo anterior (Procedimiento A o Procedimiento B), se encontró que todos los compuestos de los ejemplos adjuntos poseen valores de CI_{50} para la inhibición de la actividad de la PI4KIII β humana de 50 μ M o mejor.

Ciertos compuestos de acuerdo con esta invención son inhibidores potentes cuando se miden en el ensayo MLR que se describe a continuación.

El ensayo de reacción de mezcla de linfocitos (MLR)

- 10 Se aislaron células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs, por sus siglas en inglés) a partir de capas leucoplaquetarias, obtenidas de donantes de sangre sanos mediante centrifugación en gradiente de densidad Ficoll (Lymphoprep, Axis-Shield PoC AS, Oslo, Noruega). Las células de la interfase Ficoll-plasma se lavaron tres veces y se utilizaron como células "respondedoras". Se trataron células RPMI 1788 (ATCC, N° CCL-156) con mitomicina C (Kyowa, Nycomed, Bruselas, Bélgica) y se utilizaron como células "estimuladoras". Las células respondedoras (0,12 x 10⁶), las células estimuladoras (0,045 x 10⁶) y los compuestos (en diferentes concentraciones) se cocultivaron durante 6 días en medio RPMI 1640 (BioWhittaker, Lonza, Bélgica) suplementado con 10% de suero de ternero fetal, 100 U/mL de geneticina (Gibco, LifeTechnologies, R.U.). Las células se cultivaron por triplicado en placas de microtitulación de cultivo de tejido de 96 pocillos de fondo plano (TTP, Suiza). Después de 5 días, las células se pulsaron con 1 μ Ci de metil-³H timidina (MP Biomedicals, EE.UU.), se recolectaron 18 h después en papel de filtro de vidrio y se contabilizaron. Los valores de proliferación se expresaron como cuentas por minuto (cpm), y se convirtieron en % de inhibición con respecto a un ensayo MLR blanco (idéntico pero sin añadir compuesto). Se determinó la CI_{50} a partir de un gráfico con al menos cuatro puntos, obtenido cada uno a partir de la media de 2 experimentos. El valor de CI_{50} representa la menor concentración de compuesto de ensayo (expresada en μ M) que da como resultado un 50% de inhibición del MLR.
- 25 Se encontró que determinados compuestos de los Ejemplos adjuntos generan valores de CI_{50} en el ensayo de MLR de 10 μ M o mejores.

Ejemplos

Abreviaturas

THF: tetrahidrofurano	MeOH: metanol
DMA: <i>N,N</i> -dimetilacetamida	DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida
DCM: diclorometano	DIPEA: <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
EtOH: etanol	EtOAc: acetato de etilo
AcOH: ácido acético	DMSO: dimetil sulfóxido
Et ₃ N: trietilamina	IMS, por sus siglas en inglés: licor metilado industrial
h: hora	r.t., por sus siglas en inglés: temperatura ambiente
MS, por sus siglas en inglés: espectrometría de masas	M: masa
RT, por sus siglas en inglés: tiempo de retención	
LCMS, por sus siglas en inglés: espectrometría de masas de cromatografía líquida	
HPLC: cromatografía líquida de alta resolución	

- 30 Métodos analíticos

Método 1

Alto pH (aproximadamente pH 9,5)

ES 2 713 403 T3

Columna: Waters XBridge, C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm
 Disolvente A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de disolución de amoniaco
 Disolvente B: acetonitrilo + 5% de disolvente A + 0,1% de disolución de amoniaco

Programa de gradiente

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

5 Método 2

Alto pH (aproximadamente pH 9,5)

Columna: Waters XBridge, C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm
 Disolvente A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1% de disolución de amoniaco
 Disolvente B: acetonitrilo + 5% de disolvente A + 0,1% de disolución de amoniaco

Programa de gradiente

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

10 Producto intermedio 1

5-[(3-etoxi-3-oxopropanoil)amino]-1-metilpirazol-4-carboxilato de etilo

Una solución de 5-amino-1-metilpirazol-4-carboxilato de etilo (5 g, 29,6 mmol) en malonato de dietilo (9 ml, 59,2 mmol) se calentó a una temperatura de 180°C durante la noche, después durante 6 horas más a una temperatura de 200°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró *al vacío*, después se purificó mediante cromatografía de fase normal (SiO₂, 50% de EtOAc/heptano a 100% de EtOAc), para producir el *compuesto del título* (4,12 g, 49%) como un aceite amarillo pálido que cristaliza en reposo. δ_H (CDCl₃) 9,70 (br s, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,27 (2 x q, J 6,8 Hz, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 1,32 (2 x t, J 7,4 Hz, 6H).

15

Producto intermedio 2

4-hidroxi-1-metil-7H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

20 A una solución del *producto intermedio 1* (4,12 g, 14,56 mmol) en DMA (50 ml) a una temperatura de 0°C (baño de hielo) se añadió NaH (60% de suspensión en aceite mineral, 1,3 g, 32,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, después se calentó a una temperatura de 100°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en éter dietílico, después el sólido amarillo se recogió por filtración. El sólido se disolvió en agua (20 ml) y se añadió solución acuosa de NaOH 2N (7,3 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Se añadió una alícuota adicional de NaOH sólido (2 equivalentes) y la mezcla se calentó durante 6 h más. Después de este tiempo, se añadió otra alícuota de NaOH sólido (2 equivalentes) y la mezcla de reacción se calentó durante otras 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (10 ml) y se

25

acidificó a pH 5 con HCl concentrado. El precipitado formado se filtró a vacío y se secó en horno durante la noche, para producir el *compuesto del título* (2,08 g, 87%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 11,40 (br s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,42 (br s, 1H), 3,75 (s, 3H).

5 Producto intermedio 3

4,6-dicloro-1metilpirazolo[3,4-*b*]piridina

Se añadió dicloruro fenilfosfónico (1,03 ml, 7,32 mmol) al *producto intermedio 2* sólido (0,2 g, 1,22 mmol) y la mezcla se calentó a una temperatura de 170°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en hielo con agitación, después la mezcla se basificó con amoníaco acuoso. El precipitado se recogió por filtración a vacío y se secó durante la noche en un horno de vacío, para producir el *compuesto del título* (0,17 g, 69%) como un sólido gris. δ_{H} (CDCl₃) 8,04 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,11 (s, 3H).

Producto intermedio 4

4-[(2S)-4-bencil-2-metilpiperazin-1-il]-6-cloro-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridina

A una solución de clorhidrato de (3S)-1-bencil-3-metilpiperazina (0,53 g, 2,29 mmol) en n-butanol (2,6 ml) se añadió DIPEA (1,6 ml, 9,35 mmol) e *producto intermedio 3* (0,47 g, 2,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 140°C durante 21 h, después durante 3 días más a una temperatura de 150°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200, EtOAc/heptano 9:1, después EtOAc/heptano 5:1) para producir el *compuesto del título* (0,08 g, 10%) como un aceite marrón. δ_{H} (CDCl₃) 7,88 (s, 1H), 7,30-7,60 (m, 5H), 6,24 (s, 1H), 4,25-4,40 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 3H), 2,92-3,00 (m, 1H), 2,76-2,79 (m, 1H), 2,38 (d, J 3,7 Hz, 1H), 2,25 (aparente t, J 3,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J 6,5 Hz, 3H).

Producto intermedio 5

N-bencil-4-[(2S)-4-bencil-2-metilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-6-amina

El *producto intermedio 4* (0,12 g, 0,33 mmol), bencilamina (1,5 ml) y aditivo de hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio (2 gotas) se colocaron en un tubo apto para microondas y se calentaron a una temperatura de 170°C durante 4 h utilizando un iniciador Biotage 60 (300 W). La mezcla se calentó a continuación a una temperatura de 185°C durante 2 h, después a una temperatura de 195°C durante 2,5 h. Se añadió EtOAc, después la mezcla se lavó con agua (x 2) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200, EtOAc) para producir el *compuesto del título* (0,1 g, 70%) como una goma verde pálida. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 427, RT 2,29 minutos (método 1).

Producto intermedio 6

4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-6-amina

A una solución de *producto intermedio 5* (0,1 g, 0,24 mmol) en IMS (5 ml) se añadió 5% de Pd/C (0,02 g) y formato de amonio (10 equivalentes, 0,15 g). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 85°C durante la noche, después se enfrió, se filtró a través de Celite, se enjuagó con metanol y se concentró *al vacío*. La goma resultante se trituró con éter dietílico para dar el *compuesto del título* (0,034 g, 58%) como un sólido blanco. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 247,12, RT 1,04 minutos (método 1).

Producto intermedio 7

40 Hidrocloruro de 1-metil-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]pirazolo[3,4-*b*]piridina

El *producto intermedio 4* (0,6 g, 1,67 mmol) se disolvió en EtOH (5 ml) y se añadió 10% de Pd/C (0,018 g). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de Celite y la mezcla se concentró *al vacío*. La espuma resultante se trituró con DCM, para producir el *compuesto del título* (0,280 g, 71,8%) como un sólido blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9,34 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 6,49 (d, 1H, J 5,7 Hz), 5,76 (s, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,39-3,26 (m, 1H), 3,19-3,07 (m, 1H), 1,30 (d, 3H, J 7,0 Hz).

Producto intermedio 8

4-[(2S)-4-bencil-2-etilpiperazin-1-il]-6-cloro-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridina

(3S)-1-bencil-3-etilpiperazina (9,8 mmol, 2,0 g) e *producto intermedio 3* en 1-butanol (20 mL) con DIPEA (29 mmol, 5 ml) se calentó a una temperatura de 190°C durante 15 días. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó sobre sílice, con un EtOAc en gradiente de isohexano, para dar el *compuesto del título* (1,5 g, 41%) como un aceite. LCMS (ES+) 370 [M+H]⁺, RT 2,59 minutos (método 1).

Producto intermedio 9

N-bencil-4-[(2*S*)-4-bencil-2-etilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-6-amina

5 El *producto intermedio 8* (1,5 g, 4,06 mmol) se suspendió en bencilamina (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 200°C durante 24 h en un horno de microondas Biotage Initiator Plus. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Tras la concentración *al vacío*, el aceite altamente móvil se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando un gradiente de EtOAc de 20-100% en hexano, para dar el *compuesto del título* (1,8 g, 100%). LCMS (ES+) 441 [M+H]⁺, RT 1,68 minutos (método 1).

10 Producto intermedio 10

4-[(2*S*)-2-etilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-6-amina

15 El *producto intermedio 9* (1,2 g, 2,7 mmol) se disolvió en EtOH (5 mL) y se añadió 10% de Pd/C (0,03 g). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de Celite y la solución resultante se concentró *al vacío*. El residuo se volvió a disolver en ácido acético y se agitó a una temperatura de 50°C bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Al enfriar, el catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de Celite. La mezcla resultante se concentró *al vacío* para dar el *compuesto del título* (0,71 g, 100%) como un aceite amarillo. LCMS (ES+) 261 [M+H]⁺, RT 0,9 minutos (método 1).

Producto intermedio 11

(3*S*)-4-(2-cloro-3-formilpiridin-4-il)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 Se suspendió (3*R*)-3-etilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,1 g, 5,1 mmol) en 1-butanol (8,1 g, 110 mmol) y DIPEA (1,3 g, 10 mmol) y 2,4-dicloropiridina. Se añadió 3-carbaldehído (0,90 g, 5,1 mmol). La suspensión se calentó a una temperatura de 70°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando un gradiente de EtOAc/hexano, para dar el *compuesto del título* (0,45 g, 25%) como un aceite amarillo. LCMS (ES+) 354 [M+H]⁺, RT 1,47 minutos (método 1).

25 Producto intermedio 12

(3*S*)-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 El *producto intermedio 11* (0,4 g, 1,13 mmol) se disolvió en THF (8,8 g) y se añadió DIPEA (0,29 g, 2,26 mmol), seguido de metilhidrazina (0,062 g, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 70°C durante la noche, después se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en AcOH y se calentó a una temperatura de 50°C durante 4 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se suspendió entre DCM y una solución acuosa de NaOH 2M. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, después se filtraron y se concentraron *al vacío*. El aceite de color marrón resultante se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando un gradiente de EtOAc/hexano, para dar el *compuesto del título* (0,2 g, 51,2%). LCMS (ES+) 346 [M+H]⁺, RT 1,42 minutos (método 1).

35 Producto intermedio 13

Dihidrocloruro de 4-[(2*S*)-2-etilpiperazin-1-il]-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridina

El *producto intermedio 12* (0,2 g, 0,58 mmol) se disolvió en EtOH (4 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 mmol). La mezcla de reacción se dejó reposar durante 1 h, después se concentró *al vacío*, para producir el *compuesto del título* (0,18 g, 100,0%) en forma de un vidrio incoloro. LCMS (ES+) 246 [M+H]⁺, RT 1,06 minutos (método 1).

40 Producto intermedio 14

(3*S*)-4-(2-cloro-3-formilpiridin-4-il)-3-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 El (3*S*)-3-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,48 g, 2,08 mmol) se suspendió en 1-butanol (8,1 g) y DIPEA (0,54 g, 4,17 mmol). Se añadió 2,4-dicloro-piridina-3-carbaldehído (0,37 g, 2,08 mmol) y la suspensión se calentó a una temperatura de 70°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando un gradiente de EtOAc/hexano, para dar el *compuesto del título* (0,2 g, 25,9%) como un aceite amarillo. LCMS (ES +) 370 [M + H]⁺, RT 1.31 minutos (método 1).

Producto intermedio 15

(3*S*)-3-(2-hidroxietil)-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 El *producto intermedio 14* (0,2 g, 0,54 mmol) se disolvió en THF (8,8 g) y se añadió DIPEA (0,14 g, 1,08 mmol), seguido de metilhidracina (0,03 g, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 70°C durante la noche, después se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en AcOH y se calentó a una temperatura de 50°C durante 4 h.

Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se suspendió entre DCM y una solución acuosa de NaOH 2M. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM, después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El aceite de color marrón resultante se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando un gradiente de EtOAc/hexano, para dar el *compuesto del título* (0,16 g, 79,3%). LCMS (ES+) 362 [M+H]⁺, RT 1,27 minutos (método 1).

Producto intermedio 16

Dihidrocloruro de 2- [(2S)-1-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazin-2-il]etanol

El *producto intermedio 15* (0,16 g, 0,43 mmol) se disolvió en EtOH (5 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 mmol). La mezcla de reacción se dejó reposar durante 1 h, después se concentró *al vacío*, para producir el *compuesto del título* (0,14 g, 99,98%). LCMS (ES+) 262 [M+H]⁺, RT 0,91 minutos (método 1).

Producto intermedio 17

6-metil-5-nitro-2-(prop-2-iloxi)piridina

A una solución de 6-metil-5-nitropiridin-2-ol (1,5 g, 9,7 mmol) en DMF (8 ml) se añadió Cs₂CO₃ (6,2 g, 19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió metanosulfonato de isopropilo (2,68 g, 19 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 80°C durante 2 h, después se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua, después se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200), utilizando 5% de EtOAc en hexano como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (1,2 g, 63%). δ_H (DMSO-d₆) 8,33 (d, J 8,98 Hz, 1H), 6,79 (d, J 8,98 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,11-1,38 (m, 6H).

Producto intermedio 18

2-metil-6-(prop-2-iloxi)piridin-3-amina

A una disolución agitada de *producto intermedio 17* (1,2 g, 6,1 mmol) en MeOH (20 mL) a una temperatura de 0°C se añadió zinc (1,99 g, 30 mmol) y formiato de amonio (1,89 g, 30 mmol) poco a poco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con agua, después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200), utilizando 20% de EtOAc en hexano como eluyente, para proporcionar un sólido que se lavó adicionalmente con pentano para producir el *compuesto del título* (0,7 g, 70%). δ_H (DMSO-d₆) 6,94 (d, J 8,53 Hz, 1H), 6,32 (d, J 8,53 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,20 (d, J 6,28 Hz, 6H).

Producto intermedio 19

N-[2-metil-6-(prop-2-iloxi)piridin-3-il]carbamato de fenilo

A una solución de *producto intermedio 18* (0,1 g, 0,6 mmol) en THF (5 ml) a una temperatura de 0°C se añadió piridina (0,06 g, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió cloroformiato de fenilo (0,1 g, 0,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, después se concentró *al vacío*, para proporcionar el *compuesto del título* (0,24 g, 70%). δ_H (DMSO-d₆) 9,51 (s, 1H), 7,71-7,09 (m, 5H), 6,66 (m, 2H), 5,35-5,12 (m, 1H), 2,37 (d, J 3,4 Hz, 3H), 1,37 -1,12 (m, 6H).

Producto intermedio 20

N-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo

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

Producto intermedios 21 a 36

A una solución (baño de hielo) enfriada de la amina apropiada (1 mmol) en THF (50 ml) se añadió piridina (1,1 equivalentes), seguido de cloroformiato de fenilo (1 equivalente) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Cuando la LCMS confirmó la conversión completa de la amina en el carbamato deseado, la mezcla de reacción se inactivó con agua. El *compuesto del título* se recogió después por filtración, o se extrajo en DCM, se separó en fases y se concentró *al vacío*, y se utilizó sin purificación adicional.

Compuesto intermedio	Nombre	Datos de LCMS		
		RT	[M+H] ⁺	Método
21	<i>N</i> -[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-carbamato de fenilo	2,26	312,2	1
22	<i>N</i> -[6-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-il]carbamato de fenilo	0,98	295,2	1
23	<i>N</i> -(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo	1,45	273	1
24	<i>N</i> -(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-8-il)carbamato de fenilo	-	254,1	1
25	<i>N</i> -[4-(difluorometoxi)-2-metilfenil]-carbamato de fenilo	1,45	294	1
26	<i>N</i> -(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-carbamato de fenilo	1,38	259	1
27	<i>N</i> -[6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metil-piridin-3-il]carbamato de fenilo	1,34	320,2	1
28	<i>N</i> -(2,6-dimetoxipiridin-3-il)carbamato de fenilo	1,44	275	1
29	<i>N</i> -[5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de fenilo	2,14	313	2
30	<i>N</i> -(4-isopropoxi-2-metilfenil)carbamato de fenilo	2,20	286	2
31	<i>N</i> -(4-metoxi-2-metilfenil)carbamato de fenilo	1,87	258	2
32	<i>N</i> -(4-metoxi-3-metilfenil)carbamato de fenilo	2,02	258	2
33	<i>N</i> -[6-(dimetilamino)-2-metilpiridin-3-il]-carbamato de fenilo	1,79	272	2
34	<i>N</i> -[5-(dimetilamino)-3-metilpirazin-2-il]-carbamato de fenilo	2,07	273	2
35	<i>N</i> -(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-carbamato de fenilo	2,72	325	2
36	<i>N</i> -(6-cloro-5-metoxipiridin-2-il)-carbamato de fenilo	2,78	279	2

Producto intermedio 37

3-metoxi-6-nitropicolinonitrilo

- 5 A una solución agitada de 2-bromo-3-metoxi-6-nitropiridina (1,5 g, 6,46 mmol) en DMF (20 ml) se añadió cianuro de zinc (1,16 g, 12,9 mmol) a r.t.. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 120°C durante 4 h, después se paró la reacción con H₂O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), después la capa orgánica se lavó con H₂O (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró *al vacío*. El sólido obtenido se trituró en pentano para proporcionar el *compuesto del título* (0,9 g, 78%) como un sólido.
- 10 δ_{H} (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,65 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* 9,2 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H).

Producto intermedio 38

6-amino-3-metoxipicolinonitrilo

- 15 A una solución agitada de *producto intermedio 37* (0,9 g, 5,02 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió polvo de hierro (0,56 g, 10,04 mmol) y AcOH (0,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 90°C durante 3 h, después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo bruto se disolvió en EtOAc (25 ml), después la capa orgánica se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío* para proporcionar el *compuesto del título* (600 mg, 80%) como un semisólido. δ_{H} (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7,51 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 150, RT 1,75 minutos (método 2).

20 Producto intermedio 39

N-(6-ciano-5-metoxipiridin-2-il)carbamato de fenilo

- 25 A una solución agitada de *producto intermedio 38* (0,6 g, 4,02 mmol) en THF (10 ml), mantenida a una temperatura de 0°C, se añadió piridina (0,48 ml, 6,04 mmol), seguido de cloroformiato de fenilo (0,75 g, 4,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (0,6 g, 54%). δ_{H} (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10,94 (s, 1H), 8,08 (d, *J* 9,3 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* 9,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* 7,7 Hz, 2H), 7,24 (dd, *J* 25,7, 7,7 Hz, 3H), 3,94 (s, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 270,0, RT 2,38 minutos (método 2).

Ejemplo 1

(3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida

5 A una suspensión de *producto intermedio* 6 (0,045 g, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se añadieron DIPEA (0,08 mmol) e isocianato de 4-metoxi-2-metilfenilo (0,028 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió otra alícuota de isocianato de 4-metoxi-2-metilfenilo (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, después el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice malla 100-200, EtOAc/MeOH 9:1), para producir el *compuesto del título* (0,029 g, 38%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 7,83 (s, 1H), 7,00 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* 2,8 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* 8,7 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 4,25-4,27 (m, 1H), 4,06-4,10 (m, 1H), 3,90-3,92 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,07-3,31 (m, 5H), 2,10 (s, 3H), 1,08 (d, *J* 6,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 410, RT 1,44 minutos (método 2).

Ejemplo 2

(3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida

15 A una solución de *producto intermedio* 6 (0,12 g, 0,49 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (170 mL, 0,98 mmol), seguido de *producto intermedio* 20 (0,11 g, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, para producir el *compuesto del título* (0,068 g, 34%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,14 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, *J* 8,6 Hz), 6,61 (d, 1H, *J* 8,5 Hz), 5,95 (s, 2H), 5,61 (s, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,13 (dd, 1H, *J* 12,4, 0,4 Hz), 3,99 (d, 1H, *J* 13,2 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,40-3,14 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, *J* 6,5 Hz). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 411, RT 1,3 minutos (método 2).

Ejemplo 3

(3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-[6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida

25 A una solución de *producto intermedio* 6 (0,12 g, 0,49 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (170 mL, 0,98 mmol), seguido de *producto intermedio* 27 (0,155 g, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, para producir el *compuesto del título* (0,08 g, 30%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,00 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, *J* 8,5 Hz), 6,32 (d, 1H, *J* 8,5 Hz), 5,87 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,49-4,22 (m, 4H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,90 (d, 1H, *J* 13,2 Hz), 3,68 (s, 3H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,31-3,18 (m, 3H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,04 (d, 3H, *J* 6,5 Hz). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 472, RT 1,5 minutos (método 2).

Ejemplo 4

(3S)-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

35 El *producto intermedio* 7 (0,08 g, 0,35 mmol) se disolvió en acetonitrilo (7,81 g) y se añadió el *producto intermedio* 20 (0,09 g, 0,35 mmol), seguido de DIPEA (0,09 g, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 h, después se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (0,07 g, 51%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* 8,5, 0,2 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* 5,8 Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,12 (d, *J* 12,7 Hz, 1H), 4,04-3,85 (m, 5H), 3,81 (s, 3H), 3,52-3,37 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,20 (d, *J* 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 396, RT 1,39 minutos (método 2).

Ejemplo 5

(3S)-*N*-[6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

45 El *producto intermedio* 7 (0,08 g, 0,35 mmol) se añadió a acetonitrilo (7,81 g) y se añadió DIPEA (0,09 g, 0,69 mmol), seguido de *producto intermedio* 27 (0,11 g, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 h, después se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (0,04 g, 30%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,24 (s, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,36 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 6,44-6,37 (m, 2H), 4,57-4,42 (m, 1H), 4,33 (t, *J* 12,5 Hz, 4H), 4,17-3,84 (m, 6H), 3,53-3,35 (m, 2H), 3,29-3,18 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,20 (d, *J* 6,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 457, RT 1,56 minutos (método 2).

Ejemplo 6

(3S)-*N*-[6-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-il]-3-metil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

El *producto intermedio* 7 (0,06 g, 0,21 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml), después se añadió DIPEA (0,05 g, 0,41 mmol) e *producto intermedio* 22 (0,07 g, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C

durante 1 h, después se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando un gradiente de DCM/MeOH/Et₃N (0-10% de MeOH). Después de la liofilización, se aisló el *compuesto del título* (0,06 g, 67,8%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,34 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,12 (d, J 5,6 Hz, 1H), 7,83-7,47 (m, 2H), 6,89 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 4,03-3,87 (m, 5H), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,34-3,25 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,24 (m, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 432, RT 1,68 minutos (método 2).

Ejemplo 7

(3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-[6-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida

El *producto intermedio 6* (0,04 g, 0,16 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se añadió el *producto intermedio 22* (0,052 g, 0,18 mmol), seguido de DIPEA (0,069 g, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 h, después se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando un gradiente de DCM/MeOH (0-5% de MeOH), para producir el *compuesto del título* (0,046 g, 63,3%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83-7,46 (m, 2H), 6,89 (d, J 8,5 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,61 (s, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 4,14 (dd, J 12,6, 0,6 Hz, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,39 (dd, J 13,3, 3,5 Hz, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,13 (d, J 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 447, RT 1,58 minutos (método 2).

Ejemplo 8

(3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida

El *producto intermedio 6* (0,05 g, 0,2 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se añadió el *producto intermedio 24* (0,05 g, 0,20 mmol), seguido de DIPEA (0,069 g, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 40°C durante 2 h, después se dejó enfriar y se concentró *al vacío*. El residuo se recogió en DCM y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, después se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La concentración *al vacío* dio un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando un gradiente de DCM/MeOH (0-5% de MeOH), para producir el *compuesto del título* (0,061 g, 74%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,33 (s, 1H), 8,20 (dd, J 6,7, 0,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J 1,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J 1,0 Hz, 1H), 6,85 (t, J 7,1 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,97 (d, J 12,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,53-3,34 (m, 3H), 1,17 (d, J 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 406, RT 1,33 minutos (método 2).

Ejemplo 9

(3S)-3-etil-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

El *producto intermedio 13* (0,05 g, 0,18 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió el *producto intermedio 20* (0,05 g, 0,19 mmol), seguido de DIPEA (0,069 g, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 h, después se concentró *al vacío* y se repartió entre DCM y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se cargó directamente en una columna de sílice y se purificó utilizando un gradiente de DCM/MeOH (0-5% de MeOH). El material recuperado se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título* (0,012 g, 16,0%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, J 5,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,61 (dd, J 8,5, 0,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J 5,8 Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,12 (d, J 12,7 Hz, 1H), 4,04-3,85 (m, 5H), 3,81 (s, 3H), 3,52-3,37 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,55-1,44 (m, 1H), 0,91 (t, J 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 410, RT 1,22 minutos (método 2).

Ejemplo 10

(3S)-3-(2-hidroxietil)-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

El *producto intermedio 16* se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió el *producto intermedio 20* (0,047 g, 0,1847 mmol), seguido de DIPEA (0,065 g, 0,5037 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 h, después se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (0,035 g, 49,61%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,32 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, J 5,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J 5,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,42-4,41 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,59-3,44 (m, 3H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,92-1,70 (m, 2H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 426, RT 1,10 minutos (método 2).

Ejemplo 11

(3S)-*N*-[4-(difluorometoxi)-2-metilfenil]-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

El *producto intermedio 13* (0,05 g, 0,18 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió el *producto intermedio 25*, seguido de DIPEA (0,069 g, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 h, después se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (0,025 g, 32%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,20 (m, 2H), 8,11 (d, J 5,7 Hz, 1H), 7,35-6,93 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 6,43 (d, J 5,8 Hz, 1H), 4,26-4,06 (m, 3H), 3,97-3,89 (m, 4H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,18 (s, 3H),

1,77-1,57 (m, 2H), 0,92 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 445, RT 1,88 minutos (método 2).

Ejemplo 12

(3S)-N-[4-(difluorometoxi)-2-metilfenil]-3-(2-hidroxi-etil)-4-(1-metilpirazolo-[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

5 El *producto intermedio* 16 (0,05 g, 0,17 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió el *producto intermedio* 25 (0,047 g, 0,18 mmol), seguido de DIPEA (0,065 g, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 h, después se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en DCM y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de cloruro de amonio, después se cargó directamente en una columna de sílice y se purificó, utilizando un gradiente de DCM/MeOH (0-5% de MeOH), para producir el *compuesto del título* (0,043 g, 55,9%) como un sólido blanco. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,32 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, *J* 5,7 Hz, 1H), 7,40-6,90 (m, 4H), 6,47 (d, *J* 5,8 Hz, 1H), 4,79 (t, *J* 4,7 Hz, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,20-3,95 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,57-3,22 (m, 5H), 2,16 (s, 3H), 1,92-1,70 (m, 2H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 461, RT 1,62 minutos (método 2).

Ejemplo 13

(3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-etil-N-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)piperazina-1-carboxamida

15 El *producto intermedio* 10 (0,05 g, 0,17 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió el *producto intermedio* 20 (0,048 g, 0,19 mmol), seguido de DIPEA (0,065 g, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 h, después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el *compuesto del título* (0,031 g, 43%) como un sólido blanco liofilizado. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,15 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,19-3,96 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,35-3,15 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,55-1,44 (m, 1H), 0,90 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 425, RT 1,38 minutos (método 2).

Ejemplo 14

(3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-N-[4-(difluorometoxi)-2-metilfenil]-3-etilpiperazina-1-carboxamida

25 El *producto intermedio* 10 (0,05 g, 0,17 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió el *producto intermedio* 25 (0,054 g, 0,19 mmol), seguido de DIPEA (0,065 g, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 h, después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el *compuesto del título* (0,04 g, 50%) como un sólido blanco liofilizado. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,15 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,31-7,01 (m, 3H), 6,97-6,82 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,19-3,98 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,35-3,15 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,69-1,55 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 1H), 0,89 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 460, RT 1,79 minutos (método 2).

Ejemplo 15

(3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-etil-N-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)piperazina-1-carboxamida

35 El *producto intermedio* 10 (0,075 g, 0,25 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió el *producto intermedio* 26 (0,072 g, 0,28 mmol), seguido de DIPEA (0,098 g, 0,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 h, después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el *compuesto del título* (0,075 g, 70%) como un sólido blanco liofilizado. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,50 (s, 1H), 8,02 (d, *J* 2,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,20-4,00 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,33-3,15 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 1H), 0,87 (m, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 425, RT 1,57 minutos (método 2).

Ejemplo 16

(3S)-N-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-3-metil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

45 El *producto intermedio* 7 (0,1 g, 0,37 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió el *producto intermedio* 26 (0,11 g, 0,41 mmol), seguido de DIPEA (0,15 g, 1,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 70°C durante 1 h, después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el *compuesto del título* (0,08 g, 50%) como un sólido blanco liofilizado. δ_{H} (DMSO-*d*₆) 8,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, *J* 5,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* 2,5 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* 5,7 Hz, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 4,04-3,88 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 3,52-3,44 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,20 (d, *J* 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 396, RT 1,57 minutos (método 2).

Ejemplo 17

50 (3S)-N-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

A una disolución de *producto intermedio* 7 (0,2 g, 0,86 mmol) en EtOH (5 ml) a una temperatura de 0°C se añadió DIPEA (0,33 g, 2,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió el *producto intermedio* 23

(0,235 g, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 80°C durante 3 h, después se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y se separó, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200), utilizando 3-5% de MeOH en DCM como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (0,13 g, 37%). δ_H (DMSO-d₆) 8,23 (s, 1H), 8,17-8,08 (m, 2H), 7,42 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,43 (d, J 5,7 Hz, 1H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,25 (q, J 7,0 Hz, 2H), 4,11 (dd, J 12,9, 4,3 Hz, 1H), 4,03-3,85 (m, 5H), 3,53-3,34 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,34-1,15 (m, 6H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 410,1 (método 2).

Ejemplo 18

10 (3S)-N-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-piperazina-1-carboxamida

A una disolución de *producto intermedio 13* (0,2 g, 0,81 mmol) en EtOH (5 ml) a una temperatura de 0°C se añadió DIPEA (0,31 g, 2,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió el *producto intermedio 23* (0,22 g, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 80°C durante 3 h, después se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y se separó, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200), utilizando 3-5% de MeOH en DCM como eluyente, para producir el *compuesto del título* (0,13 g, 38%). δ_H (DMSO-d₆) 8,21 (s, 1H), 8,18-8,07 (m, 2H), 7,41 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,42 (d, J 5,8 Hz, 1H), 4,31-4,04 (m, 5H), 3,94 (s, 4H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,35-3,18 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 2H), 1,30 (t, J 7,0 Hz, 3H), 0,90 (t, J 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+18]⁺ 441 (método 2).

20 Ejemplo 19

25 (3S)-3-metil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-N-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida

A una disolución de *producto intermedio 7* (0,15 g, 0,64 mmol) en EtOH (5 ml) a una temperatura de 0°C se añadió DIPEA (0,248 g, 1,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió el *producto intermedio 21* (0,192 g, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 80°C durante 3 h, después se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y se separó, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200), utilizando 3-5% de MeOH en DCM como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (0,1 g, 34%). δ_H (DMSO-d₆) 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, J 5,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J 2,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, J 8,7, 2,8 Hz, 1H), 6,43 (d, J 5,7 Hz, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 4,04-3,85 (m, 5H), 3,54-3,38 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,21 (d, J 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+1]⁺ 449,9 (método 2).

Ejemplo 20

30 (3S)-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-N-[2-metil-4-(trifluorometoxi)-fenil]piperazina-1-carboxamida

A una disolución de *producto intermedio 13* (0,15 g, 0,61 mmol) en EtOH (5 ml) a una temperatura de 0°C se añadió DIPEA (0,238 g, 1,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió el *producto intermedio 21* (0,190 g, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 80°C durante 3 h, después se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y se separó, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200), utilizando 3-5% de MeOH en DCM como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (0,1 g, 37%). δ_H (DMSO-d₆) 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, J 5,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J 2,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J 8,7, 2,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J 5,7 Hz, 1H), 4,27-4,05 (m, 3H), 3,94 (s, 4H), 3,55-3,43 (m, 1H), 3,36-3,21 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,78-1,52 (m, 2H), 0,90 (t, J 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+1]⁺ 463,1 (método 2).

Ejemplo 21

45 (3S)-N-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

A una disolución de *producto intermedio 7* (0,2 g, 0,86 mmol) en EtOH (5 ml) a una temperatura de 0°C se añadió DIPEA (0,45 ml, 2,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió el *producto intermedio 19* (0,25 g, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, después se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y se separó, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200), utilizando 5% de MeOH en DCM como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (0,16 g, 43%). δ_H (DMSO-d₆) 8,24 (s, 1H) 8,09-8,16 (m, 2H), 7,40 (d, J 8,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J 8,8 Hz, 1H), 6,43 (d, J 5,7 Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,46-4,54 (m, 1H), 4,11 (d, J 12,7 Hz, 1H), 3,81-4,02 (m, 4H), 3,36-3,51 (m, 2H), 3,20-3,32 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,27 (d, J 6,1 Hz, 6H), 1,21 (d, J 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 424, RT 1,76 minutos (método 2).

Ejemplo 22

55 (3S)-3-etil-N-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

A una disolución de *producto intermedio 13* (0,2 g, 0,81 mmol) en EtOH (5 ml) a una temperatura de 0°C se añadió

- DIPEA (0,42 ml, 2,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió el *producto intermedio 19* (0,23 g, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, después se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y se separó, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100:200), utilizando 5% de MeOH en DCM como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (0,16 g, 45%). δ_{H} (DMSO-d₆) 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J 6,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J 7,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J 8,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J 5,2 Hz, 1H), 5,16-5,25 (m, 1H), 4,05-4,28 (m, 4H), 3,90-3,98 (m, 4H), 3,48 (t, J 10,1 Hz, 1H), 3,19-3,30 (m, 1H), 2,23 (m, 3H), 1,54-1,78 (m, 2H), 1,23-1,32 (m, 6H), 0,90 (t, J 7,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 438, RT 1,90 minutos (método 2).
- 5
- 10 Ejemplo 23
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-(4-metoxi-3-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida
- Preparado a partir del *producto intermedio 6* y del *producto intermedio 32* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 7*, que produce el *compuesto del título* (20 mg, 20%) como un sólido blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 8,34 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 6,78-6,85 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,11 (d, J 12,49 Hz, 1H), 3,99 (d, J 13,39 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,07-3,20 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,20-1,30 (m, 1H), 1,09 (d, J 6,25 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 410,0, RT 1,92 minutos (método 2).
- 15
- Ejemplo 24
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-[5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida
- 20 Preparado a partir del *producto intermedio 6* y del *producto intermedio 29* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 7*, que produce el *compuesto del título* (120 mg, 42%) como un sólido blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 9,34 (s, 1H), 7,99 (d, J 9,32 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, J 9,32 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,25-4,39 (m, 1H), 4,16 (d, J 12,42 Hz, 1H), 4,04 (d, J 13,31 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (d, J 12,42 Hz, 1H), 3,13-3,25 (m, 3H), 1,08 (d, J 6,65 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 465,0, RT 2,11 minutos (método 2).
- 25
- Ejemplo 25
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-metil-*N*-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida
- Preparado a partir del *producto intermedio 6* y del *producto intermedio 21* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 7*, que produce el *compuesto del título* (70 mg, 25%) como un sólido blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 8,20 (s, 1H), 7,84-7,92 (m, 1H), 7,30 (d, J 8,87 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, J 8,43 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,27-4,38 (m, 1H), 4,13 (d, J 12,86 Hz, 1H), 3,98 (d, J 13,31 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,15-3,30 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,12 (d, J 6,21 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 464,0, RT 2,29 minutos (método 2).
- 30
- Ejemplo 26
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-[6-(dimetilamino)-2-metil-piridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida
- 35 Preparado a partir del *producto intermedio 6* y del *producto intermedio 33* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 7*, que produce el *compuesto del título* (61 mg, 35%) como un sólido blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 7,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,22 (d, J 8,87 Hz, 1H), 6,43 (d, J 8,87 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,30 (d, J 6,21 Hz, 1H), 4,12 (d, J 12,86 Hz, 1H), 3,97 (d, J 12,86 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,54 (d, J 11,98 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,10-3,19 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,11 (d, J 6,65 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 424,0, RT 1,85 minutos (método 2).
- 40
- Ejemplo 27
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-etil-*N*-[5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxamida
- Preparado a partir del *producto intermedio 10* y del *producto intermedio 29* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 13*, que produce el *compuesto del título* (50 mg, 27%) como un sólido blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 9,33 (s, 1H), 7,97 (d, J 9,17 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, J 9,17 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,11-4,24 (m, 2H), 4,03 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 3H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,38-1,53 (m, 1H), 0,84 (t, J 7,50 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 479,0, RT 2,47 minutos (método 2).
- 45
- Ejemplo 28
- 50 (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-etil-*N*-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida
- Preparado a partir del *producto intermedio 10* y del *producto intermedio 21* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 13*, que produce el *compuesto del título* (50 mg, 27%) como un sólido blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 8,22

(s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,29 (d, *J* 8,76 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, *J* 8,34 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,06-4,22 (m, 2H), 4,00 (br s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,18-3,30 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,57-1,74 (m, 1H), 1,43-1,53 (m, 1H), 0,88 (t, *J* 7,50 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 478,0, RT 2,63 minutos (método 2).

5 Ejemplo 29

(3S)-4-(amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-etil-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)piperazina-1-carboxamida

Preparado a partir del *producto intermedio 10* y del *producto intermedio 31* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 13*, que produce el *compuesto del título* (50 mg, 31%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,02 (d, *J* 8,52 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* 2,56 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* 8,52, 2,98 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,05-4,21 (m, 2H), 3,98 (br s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (d, *J* 12,36 Hz, 1H), 3,11-3,30 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,60-1,73 (m, 1H), 1,41-1,55 (m, 1H), 0,88 (t, *J* 7,46 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 424,0, RT 2,15 minutos (método 2).

Ejemplo 30

15 (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-[6-(dimetilamino)-2-metil-piridin-3-il]-3-etilpiperazina-1-carboxamida

Preparado a partir del *producto intermedio 10* y del *producto intermedio 33* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 13*, que produce el *compuesto del título* (60 mg, 33%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, *J* 8,87 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* 8,87 Hz, 1H), 5,88-5,97 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,06-4,19 (m, 2H), 3,98 (br s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,11-3,27 (m, 3H), 2,98 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,55-1,74 (m, 1H), 1,41-1,54 (m, 1H), 0,89 (t, *J* 7,32 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 438,0, RT 1,94 minutos (método 2).

Ejemplo 31

(3S)-3-etil-*N*-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-piperazina-1-carboxamida

25 Preparado a partir del *producto intermedio 13* y del *producto intermedio 30* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 22*, que produce el *compuesto del título* (100 mg, 35%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,20 (d, *J* 1,1 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* 5,7, 1,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,00 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 6,77-6,64 (m, 2H), 6,41 (d, *J* 5,7 Hz, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,25-4,05 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,45 (d, *J* 11,3 Hz, 1H), 3,34-3,17 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 2H), 1,24 (d, *J* 6,1 Hz, 6H), 0,86 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 437,05, RT 2,47 minutos (método 2).

Ejemplo 32

(3S)-3-etil-*N*-[5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-il]-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

30 Preparado a partir del *producto intermedio 13* y del *producto intermedio 29* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 22*, que produce el *compuesto del título* (80 mg, 45%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, *J* 5,32 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* 9,31 Hz, 1H), 7,76-7,84 (m, 1H), 6,41 (d, *J* 5,77 Hz, 1H), 4,06-4,32 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,50 (t, *J* 10,42 Hz, 1H), 3,30-3,29 (m, 3H), 1,45-1,73 (m, 2H), 0,86 (t, *J* 7,32 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 464,0, RT 2,25 minutos (método 2).

35 Ejemplo 33

(3S)-3-etil-*N*-(4-metoxi-3-metilfenil)-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-piperazina-1-carboxamida

40 Preparado a partir del *producto intermedio 13* y el *producto intermedio 32* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 22*, que produce el *compuesto del título* (200 mg, 78%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, *J* 5,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,82 (d, *J* 9,5 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* 5,8 Hz, 1H), 4,27-4,07 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,72-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 409, RT 2,02 minutos (método 2).

Ejemplo 34

(3S)-3-etil-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-piperazina-1-carboxamida

45 Preparado a partir del *producto intermedio 13* y del *producto intermedio 31* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 22*, que produce el *compuesto del título* (1,23 g, 56%) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, *J* 5,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,04 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* 2,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* 8,6, 3,0 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* 5,8 Hz, 1H), 4,25-4,06 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,33-3,21 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,77-1,56 (m, 2H), 0,91 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 409, RT 1,85 minutos (método 2).

Ejemplo 35

(3S)-N-[5-(dimetilamino)-3-metilpirazin-2-il]-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

- 5 Preparado a partir del *producto intermedio 13* y del *producto intermedio 34* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 22*, que produce el *compuesto del título* (100 mg, 38%) como un sólido blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,58 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,43 (d, *J* 5,7 Hz, 1H), 4,28-4,05 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 1H), 3,32 (s, 6H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 2H), 0,91 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 422,0, RT 1,57 minutos (método 2).

Ejemplo 36

- 10 (3S)-N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

- Preparado a partir del *producto intermedio 13* y del *producto intermedio 28* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 22*, que produce el *compuesto del título* (110 mg, 42%) como un sólido blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* 5,7 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 4,26-4,01 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 2H), 1,77-1,52 (m, 2H), 0,90 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 426,8, RT 1,80 minutos (método 2).
- 15

Ejemplo 37

(3S)-N-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

- 20 Preparado a partir del *producto intermedio 13* y del *producto intermedio 35* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 22*, que produce el *compuesto del título* (120 mg, 62%) como un sólido blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, *J* 5,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* 8,9 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* 5,8 Hz, 1H), 4,26-4,09 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,48 (t, *J* 12,7 Hz, 1H), 3,32-3,21 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H), 0,86 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 476,0, RT 2,18 minutos (método 2).

Ejemplo 38

(3S)-N-(6-cloro-5-metoxipiridin-2-il)-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

- 25 Preparado a partir del *producto intermedio 13* y del *producto intermedio 36* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 22*, que produce el *compuesto del título* (100 mg, 36%) como un sólido blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* 8,9 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* 5,7 Hz, 1H), 4,28-4,08 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,34-3,22 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 0,86 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 430,1, RT 2,34 minutos (método 2).

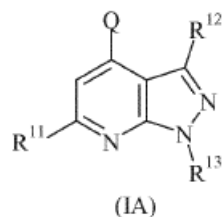
- 30 Ejemplo 39

(3S)-N-(6-ciano-5-metoxipiridin-2-il)-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida

- 35 Preparado a partir del *producto intermedio 13* y del *producto intermedio 39* según el procedimiento descrito para el *Ejemplo 22*, que produce el *compuesto del título* (140 mg, 82%) como un sólido blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9,58 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,79 (d, *J* 9,5 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* 5,8 Hz, 1H), 4,27-4,09 (m, 3H), 3,93 (s, 6H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 3H), 1,70-1,54 (m, 2H), 0,86 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) [M+H]⁺ 421,0, RT 2,30 minutos (método 2).

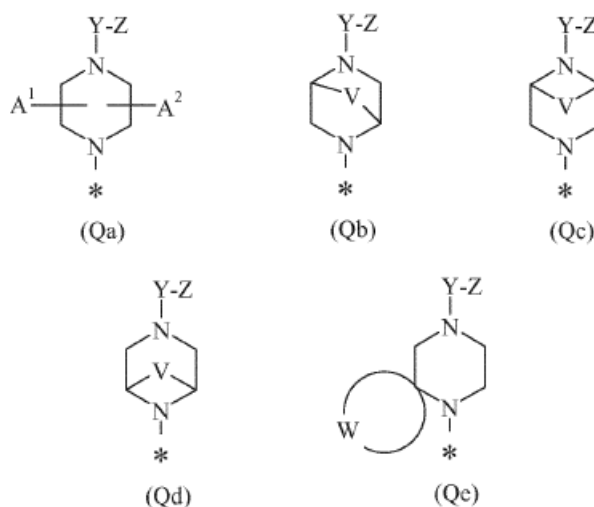
REIVINDICACIONES

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



5 en donde

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



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

V representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

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

Y representa $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$;

Z representa arilo o heteroarilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, cianoalquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo (C_{3-7}), halo-heterocicloalquilo (C_{3-7}), alquilo (C_{1-6}) heterocicloalquilo (C_{3-7}), alcoxycarbonilo (C_{2-6}) heterocicloalquilo (C_{3-7}), dihaloheterocicloalquilo (C_{3-7}), heterocicloalquilo (C_{3-7}) alquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-6}) heterocicloalquilo (C_{3-7}) alquilo (C_{1-6}), heteroarilo, hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-6} , difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi heterocicloalcoxi (C_{3-7}), alcoxycarbonil (C_{2-6}) heterocicloalcoxi (C_{3-7}), heterocicloalquil (C_{3-7}) alcoxi (C_{1-6}), ariloxi, haloariloxi, alcoxiariloxi (C_{1-6}), alquilendioxi C_{1-3} , dihaloalquilendioxi (C_{1-3}), arilcarboniloxi, alquilio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino (C_{1-6}), dialquilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-6}), arilamino, alquilcarbonilamino C_{2-6} , alcoxycarbonilamino C_{2-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo C_{2-6} , cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , heterocicloalquilcarbonilo C_{3-6} , carboxi, alcoxycarbonilo C_{2-6} , ariloxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo C_{1-6} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} y dialquilaminosulfonilo (C_{1-6});

A^1 representa alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con $-\text{OR}^a$;

25 A^2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

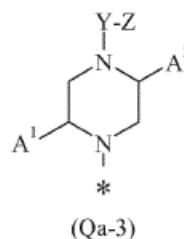
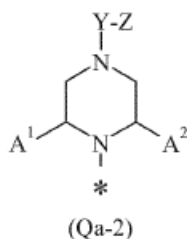
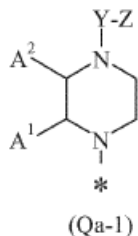
R^{11} representa hidrógeno o amino;

R^{12} representa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo C_{1-6} ;

R^{13} representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

R^a representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en donde Q representa un grupo de fórmula (Qa-1), (Qa-2) o (Qa-3):

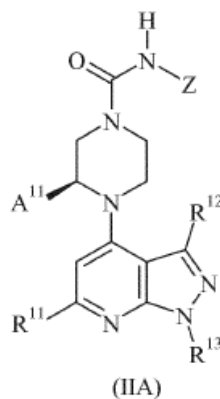


5

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

Y, Z y A¹ son como se definen en la reivindicación 1.

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



10

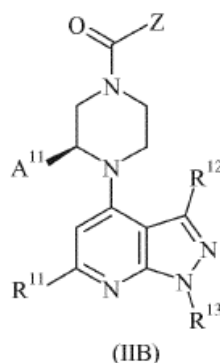
en donde

A¹¹ representa alquilo C₁₋₆ o -CH₂CH₂OR^a; y

Z, R¹¹, R¹², R¹³ y R^a son como se definen en la reivindicación 1.

15

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



en donde Z, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen en la reivindicación 1; y

A¹¹ es como se define en la reivindicación 3.

5. Un compuesto según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde A¹¹ representa metilo, etilo o 2-hidroxietilo.

20 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Z representa arilo o heteroarilo, cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, dihaloheterocicloalquilo(C₃₋₇), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi y dialquilamino(C₁₋₆).

- 5 7. Un compuesto según la reivindicación 6, en donde Z representa (metoxi)(metil)-fenilo, (isopropoxi)(metil)fenilo, (difluorometoxi)(metil)fenilo, (metil)-(trifluorometoxi)fenilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, (difluoroazetidil)(metil)piridinilo, (cloro)(metoxi)piridinilo, (bromo)(metoxi)piridinilo, (ciano)(metoxi)piridinilo, (metoxi)(metil)piridinilo, (metoxi)(trifluorometil)piridinilo, dimetoxipiridinilo, (etoxi)(metil)piridinilo, (isopropoxi)(metil)piridinilo, (difluorometoxi)(metil)-piridinilo, (dimetilamino)(metil)piridinilo o (dimetilamino)(metil)pirazinilo.
- 10 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R¹² representa hidrógeno o metilo.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R¹³ representa hidrógeno o metilo.
10. Un compuesto de fórmula (IA) como se define en la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes:
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 15 (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-[6-(3,3-difluoroazetidil-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- 20 (3S)-*N*-[6-(3,3-difluoroazetidil-1-il)-2-metilpiridin-3-il]-3-metil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-*N*-[6-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-il]-3-metil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida ;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-[6-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 25 (3S)-3-etil-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-3-(2-hidroxietil)-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-*N*-[4-(difluorometoxi)-2-metilfenil]-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-*N*-[4-(difluorometoxi)-2-metilfenil]-3-(2-hidroxietil)-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- 30 (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-etil-*N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-[4-(difluorometoxi)-2-metilfenil]-3-etilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-etil-*N*-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-*N*-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-3-metil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-*N*-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- 35 (3S)-*N*-(6-etoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-3-metil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-[2-metil-4-(trifluorometoxi)-fenil]piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-*N*-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- (3S)-3-etil-*N*-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;
- 40 (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-(4-metoxi-3-metilfenil)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-[5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-metil-*N*-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-

carboxamida;

(3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-[6-(dimetilamino)-2-metilpiridin-3-il]-3-metilpiperazina-1-carboxamida;

5 (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-etil-*N*-[5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxamida;

(3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-etil-*N*-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxamida;

(3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-3-etil-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)piperazina-1-carboxamida;

10 (3S)-4-(6-amino-1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-*N*-[6-(dimetilamino)-2-metilpiridin-3-il]-3-etilpiperazina-1-carboxamida;

(3S)-3-etil-*N*-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-piperazina-1-carboxamida;

(3S)-3-etil-*N*-[5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-il]-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;

(3S)-3-etil-*N*-(4-metoxi-3-metilfenil)-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;

(3S)-3-etil-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;

15 (3S)-*N*-[5-(dimetilamino)-3-metilpirazin-2-il]-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;

(3S)-*N*-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-piperazina-1-carboxamida;

(3S)-*N*-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida;

(3S)-*N*-(6-cloro-5-metoxipiridin-2-il)-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida; y

20 (3S)-*N*-(6-ciano-5-metoxipiridin-2-il)-3-etil-4-(1-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida.

11. Un compuesto de fórmula (IA) como se define en la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

25 12. Un compuesto de fórmula (IA) como se define en la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio, autoinmune u oncológico; una enfermedad viral o malaria; o rechazo de trasplante de órganos o células.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IA) como se define en la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.