

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 248**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2015 PCT/IB2015/055951**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016 WO16020864**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2015 E 15750138 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3177608**

54 Título: **Inhibidores de proteína cinasa C y métodos para su uso**

30 Prioridad:

06.08.2014 US 201462033679 P

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

16.04.2020

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**LUZZIO, MICHAEL JOSEPH;
PAPILLON, JULIEN y
VISSER, MICHAEL SCOTT**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 754 248 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

Inhibidores de proteína cinasa C y métodos para su uso

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y sus tautómeros y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones de los nuevos compuestos junto con transportadores farmacéuticamente aceptables y a estos compuestos, ya sea solos o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, para su uso en la profilaxis o tratamiento del cáncer.

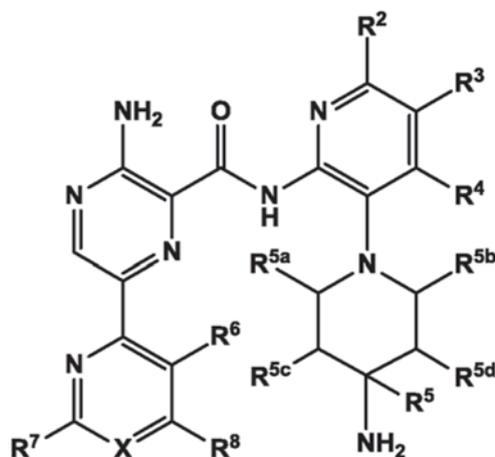
Antecedentes

El melanoma uveal es el tumor maligno intraocular primario más común en adultos. Se describen ciertos inhibidores de proteína cinasa en las Publicaciones Internacionales n.º WO 02/38561 y WO 2008/106692. Se ha demostrado que otro inhibidor de proteína cinasa C (PKC), sotrastaurina, tiene actividad contra ciertos isotipos de PKC y tan solo recientemente se ha demostrado que inhibe de manera selectiva el crecimiento de células de melanoma uveal que portan mutaciones GNAQ actuando de manera selectiva sobre las vías de PKC/ERK1/2 y PKC/NF-κB (véase X. Wu, et al en Mol. Cancer Ther., Vol. 11, páginas 1905-1914, 2012). Se encuentra en desarrollo un ensayo clínico que estudia el uso de sotrastaurina para tratar a pacientes que tienen melanoma uveal. Sin embargo, sigue habiendo una necesidad no satisfecha para proporcionar inhibidores de PKC de última generación para tratar el melanoma uveal que tengan eficacia mejorada a menores cantidades de dosis para lograr la regresión tumoral, una potencia mejorada, actividad hERG, absorción, tolerancia gastrointestinal y selectividad de cinasa.

El linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) representa el subtipo más común de melanoma maligno y es heterogéneo con respecto a su morfología, biología y presentación clínica. El inhibidor de PKC, sotrastaurina (AEB071), ha demostrado inhibir de manera selectiva el crecimiento de células de DLBCL mutantes para CD79 (véase T. Naylor, et al en Cancer Res., Vol. 71(7), 2643-2653, 2011). Además, el estudio sugirió que la sotrastaurina muestra una sinergia significativa cuando se combina con el inhibidor de mTOR, everolimus (Afinitor™). Se encuentra en desarrollo un ensayo clínico que estudia el uso de sotrastaurina para tratar a pacientes que tienen DLBCL que porten la mutación de CD79. Sin embargo, sigue habiendo una necesidad no satisfecha para proporcionar inhibidores de PKC de última generación para tratar el DLBCL que tengan eficacia mejorada a menores cantidades de dosis para lograr la regresión tumoral, una potencia mejorada, perfil PK, absorción, tolerancia gastrointestinal y selectividad de cinasa.

Sumario

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es N o CR;

R, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, ²H, halo, hidroxilo (-OH), alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃;

R⁵ es independientemente H, ²H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, alquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con F, OH, alcoxi C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃;

cada uno de R^{5a} y R^{5b} es independientemente H, ²H, alquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con

F, OH o alcoxi C₁₋₃, o R^{5a} y R^{5b} se unen para formar un grupo puente de metileno o etileno; cada uno de R^{5c} y R^{5d} es independientemente H, ²H, F, -OH, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con F, OH o alcoxi C₁₋₃, o R^{5c} y R^{5d} se unen para formar un grupo puente de metileno, etileno o -CH₂-O-;

- 5 cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente entre H, ²H, halo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con F, OH, alcoxi C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃; o en donde R⁶ y R⁸ opcionalmente forman un anillo carbocíclico o anillo heterobiccíclico parcialmente saturado con el anillo heteroarilo, dicho anillo carbocíclico o anillo heterobiccíclico opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados entre: ²H, halo, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

En una realización preferida,

X es N o CR;

- 15 R, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, ²H, halo, hidroxil (-OH), alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con de uno a dos de hidroxil, halo, alcoxi C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃; R⁵ es -H, ²H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, alquilo C₁₋₃, CH₂-O-alquilo C₁₋₃ o CH₂-O-haloalquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con F, OH, alcoxi C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃;
- 20 cada uno de R^{5a} y R^{5b} es independientemente H, ²H, alquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con F, OH o alcoxi C₁₋₃, o R^{5c} y R^{5d} se unen para formar un grupo puente de metileno o etileno; cada uno de R^{5c} y R^{5d} es independientemente H, ²H, F, -OH, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con F, OH o alcoxi C₁₋₃, o R^{5c} y R^{5d} se unen para formar un grupo puente de metileno, etileno o -CH₂-O-; y cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente entre H, ²H, halo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con F, OH, alcoxi C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃; o en donde R⁶ y R⁸ opcionalmente forman un anillo carbocíclico o anillo heterobiccíclico parcialmente saturado con el anillo heteroarilo, dicho anillo carbocíclico o anillo heterobiccíclico opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados entre: ²H, halo, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

- 30 En otros aspectos, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 35 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con la proteína cinasa C, específicamente trastornos relacionados con isoformas de proteína cinasa C alfa y/o theta (PKCα/θ).

- Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cánceres, incluyendo, por ejemplo, melanoma, melanoma maligno uveal, linfoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) y cánceres resistentes a ibrutinib.

- En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema inmunológico seleccionados entre enfermedades autoinmunes, reacciones alérgicas y rechazo de trasplante de tejidos.

45 Breve descripción de los dibujos

- La figura 1 resume que el ejemplo 2 reduce la proliferación en un 92,1 de xenoinjertos de melanoma uveal de una manera dependiente de la dosis, en comparación con sotraustaurina.
- 50 La figura 2 resume que el ejemplo 9 reduce la proliferación en un 92,1 de xenoinjertos de melanoma uveal de una manera dependiente de la dosis, en comparación con sotraustaurina.
- La figura 3 representa la reducción en el volumen tumoral con el paso del tiempo después de la administración del ejemplo 10 y el ejemplo 9, en comparación con el vehículo.

55 Descripción detallada

- La expresión "alquilo" se refiere a grupos alquilo que no contienen heteroátomos. Así, la expresión incluye grupos alquilo de cadena lineal tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. La expresión también incluye isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal, que incluyen, pero sin limitación, los siguientes que se proporcionan a modo de ejemplo: -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)-CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃) y otros. La expresión también incluye grupos alquilo cíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo y dichos anillos sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal y ramificada como se han definido anteriormente. Por lo tanto, el término

"grupo alquilo C₁₋₁₂" incluye grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios y grupos alquilo terciarios. Los grupos alquilo incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y grupos alquilo cíclicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, "alquilo C₁₋₆" incluye grupos alquilo de cadena lineal o ramificada tanto sustituidos como sin sustituir que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo C₁₋₆ representativos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *tert*-butilo, neopentilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares. Los grupos alquilo C₁₋₆ pueden estar sustituidos, tal como con grupos halo, hidroxilo, amino, nitro y/o ciano y similares.
- 10 Los grupos haloalquilo C₁₋₃ e hidroxialquilo C₁₋₃ incluyen clorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, fluorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, hidroximetilo, hidroxietilo y similares. Otros restos alquilo C₁₋₃ sustituidos adecuados incluyen, por ejemplo, aralquilo, aminoalquilo, aminoaralquilo, carbonilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, aralquilcarbonilaminoalquilo, aminoalcoxialquilo y arilaminoalquilo.

- 15 Tal como se usa en el presente documento, "alcoxi C₁₋₆" como se usa en el presente documento se refiere al radical RO-, en donde R es alquilo C₁₋₆. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi C₁₋₆ incluyen metoxi, etoxi, t-butoxi, trifluorometoxi y similares.

- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a grupos cloro, bromo, fluoro y yodo. "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi C₁₋₃ sustituido con uno o más átomos de halógeno. Hidroxilo se refiere al grupo -OH.

- 25 En el presente documento "amino" se refiere al grupo -NH₂. En el presente documento la expresión "alquilamino C₁₋₃" se refiere al grupo -NRR' en donde cada uno de R y R' se selecciona independientemente entre hidrógeno o un alquilo C₁₋₃. En el presente documento el término "arilamino" se refiere al grupo -NRR' en donde R es arilo C₆₋₁₀, incluyendo fenilo, y R' es hidrógeno, un alquilo C₁₋₃ o arilo C₆₋₁₀, incluyendo fenilo. En el presente documento el término "aralquilamino" se refiere al grupo -NRR' en donde R es un aralquilo y R' es hidrógeno, un alquilo C₁₋₃, un arilo, incluyendo fenilo, o un aralquilo.

- 30 El término "alcoxialquilo" se refiere al grupo -alk₁-O-alk₂ en donde alk₁ es alquilo C₁₋₃ y alk₂ es alquilo C₁₋₃. El término "ariloxialquilo" se refiere al grupo -alquil C₁₋₃-O-arilo, en donde arilo es arilo C₆₋₁₀, incluyendo fenilo. El término "aralcoxialquilo" se refiere al grupo -alquilenil-O-aralquilo, en donde aralquilo es un aralquilo inferior.

- 35 En el presente documento el término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)-NH₂. En el presente documento "aminocarbonilo sustituido" se refiere al grupo -CO-NHR- o -C(O)-NRR' en donde R es alquilo C₁₋₃ o arilo C₆₋₁₀ y R' es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o arilo C₆₋₁₀. En algunas realizaciones, R y R', junto con el átomo N unido a ellos pueden tomarse juntos para formar un grupo "heterocicloalquilcarbonilo". El término "carboxiamido" también se refiere al grupo -CONH₂. En el presente documento la expresión "carboxiamida sustituida" se refiere al grupo -CO-NHR- o -CO-NRR' en donde R es alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀ o y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados
- 40 entre N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionado cada uno de manera independiente entre el grupo que consiste en: H, ²H, halo, CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃ y R' es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀ o y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionado cada uno de manera independiente entre el grupo que consiste en: H, ²H, halo, CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃. En el presente documento el término "arilaminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)-NRR' en donde R es un arilo y R' es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o arilo. En el presente documento el término "aralquilaminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)-NRR' en donde R es aralquilo y R' es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, arilo, fenilo o aralquilo.

- 50 En el presente documento el término "aminosulfonilo" se refiere al grupo -SO₂-NH₂. En el presente documento "aminosulfonilo sustituido" se refiere al grupo -SO₂-NHR- o SO₂-NRR' en donde R es alquilo C₁₋₃ o arilo C₆₋₁₀ y R' es hidrógeno o un alquilo C₁₋₃ o arilo C₆₋₁₀. El término "sulfonamido" se refiere al grupo -SONH₂. En el presente documento el término "sulfonamida sustituida" se refiere al grupo -SO-NHR- o -SO-NRR' en donde R es alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀ o y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclilo
- 55 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionado cada uno de manera independiente entre el grupo que consiste en: H, ²H, halo, CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃ y R' es hidrógeno o un alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀ o y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionado cada uno de manera independiente entre el grupo que consiste en: H, ²H, halo, CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃.
- 60 En el presente documento el término "aralquilaminosulfonilarilo" se refiere al grupo -aril-S(O)₂-NH-aralquilo.

- El término "carbonilo" se refiere al grupo divalente -C(O)-. "Carboxi" se refiere a -C(=O)-OH. "Alcoxicarbonilo" se refiere a éster -C(=O)-OR en donde R es alquilo C₁₋₃. "Cicloalquiloxycarbonilo" se refiere a -C(=O)-OR en donde R es cicloalquilo. El término "ariloxycarbonilo" se refiere a -C(=O)-OR en donde R es arilo. El término "heterocicliloxycarbonilo" se refiere a -C(=O)-OR en donde R es heterociclilo.

En el presente documento el término "aralcoxicarbonilo" se refiere al grupo $-(C=O)-O$ -aralquilo, en donde el aralquilo es aralquilo C₁₋₃.

5 En el presente documento el término "sulfonilo" se refiere al grupo $-SO_2-$. En el presente documento el término "sulfanilo" se refiere al grupo $-S-$. "Alquilsulfonilo" se refiere a un sulfonilo sustituido de estructura $-SO_2R-$ en el que R es alquilo C₁₋₃. "Alquilsulfanilo" se refiere a un sulfanilo sustituido de estructura $-SR-$ en el que R es alquilo C₁₋₃. Por lo tanto, los grupos alquilsulfonilo y alquilsulfanilo inferior habituales empleados en compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, metilsulfonilo y metilsulfanilo (es decir, en donde R es metilo), etilsulfonilo y etilsulfanilo (es decir, en donde R es etilo), propilsulfonilo y propilsulfanilo (es decir, en donde R es propilo) y similares. En el presente documento el término "arilsulfonilo" se refiere al grupo $-SO_2$ -arilo. En el presente documento el término "aralquilsulfonilo" se refiere al grupo $-SO_2$ -aralquilo, en el que el aralquilo es aralquilo C₁₋₃. En el presente documento el término "sulfonamido" se refiere a $-SO_2NH_2$.

15 Como alternativa, el término "amido" se refiere a $-C(=O)NH_2$ y "carbonilamino" se refiere al grupo divalente $-NH-C(=O)-$ en el que el átomo de hidrógeno del nitrógeno de la amida del grupo carbonilamino puede estar sustituido con un alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, aralquilo o y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en: H, ²H, halo, CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃. Dichos grupos incluyen restos tales como ésteres de carbamato ($-NH-C(O)-O-R$) y amidas $-NH-C(O)-R$, en donde R es un alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₈ o arilo C₆₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, incluyendo fenilo, aralquilo o y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionado cada uno de manera independiente entre el grupo que consiste en: H, ²H, halo, CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃.

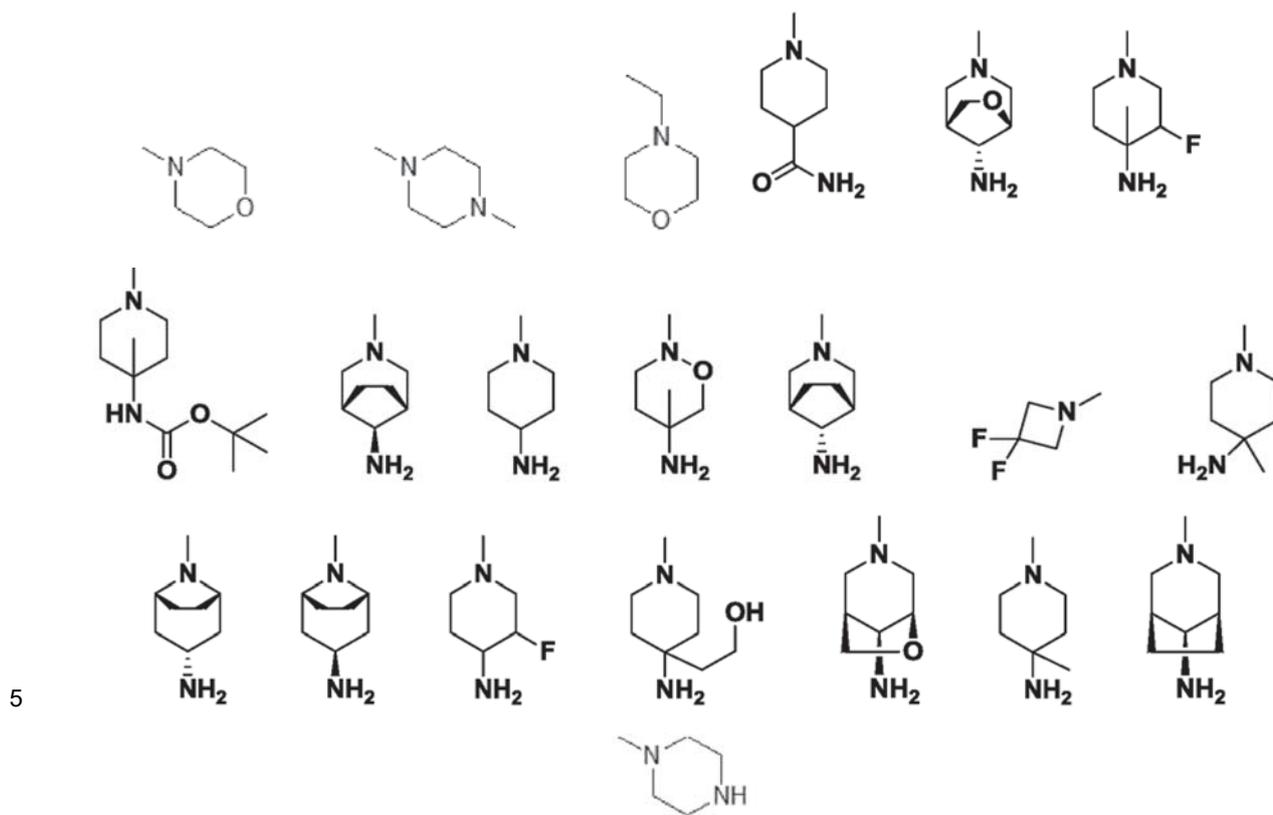
25 El término "cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un sustituyente alquilo C₃₋₈ mono o policíclico, heterocíclico o carbocíclico. Los sustituyentes cicloalquilo habituales tienen de 3 a 8 átomos de cadena principal (es decir, anillo) en los que cada átomo de cadena principal es un carbono o un heteroátomo. En el presente documento el término "heterocicloalquilo" se refiere a sustituyentes cicloalquilo que tienen de 1 a 5 y más habitualmente de 1 a 4 heteroátomos en la estructura del anillo. Los heteroátomos adecuados empleados en los compuestos de la presente invención son nitrógeno, oxígeno y azufre. Los restos heterocicloalquilo representativos incluyen, por ejemplo, morfolino, piperazinilo, piperidinilo y similares. Los grupos carbocicloalquilo son grupos cicloalquilo en los que todos los átomos del anillo son carbono. Cuando se usa junto con sustituyentes cicloalquilo, en el presente documento el término "policíclico" se refiere a estructuras cíclicas de alquilo condensadas y no condensadas. El término "carbocíclico o carbociclilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado condensado a otro anillo carbocíclico, anillo arilo, anillo heterocíclico o anillo heteroarilo. El grupo cicloalquilo está sustituido o sin sustituir.

40 El término "heterociclo sustituido" o "grupo heterocíclico" o "heterociclilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier anillo de 3 o 4 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo de 5, 6 o 7 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde el anillo de 5 miembros tiene 0-1 dobles enlaces y los anillos de 6 y 7 miembros tienen 0-1 dobles enlaces o anillos condensados que tienen 0-2 dobles enlaces; en donde el átomo de nitrógeno y azufre opcionalmente puede oxidarse; en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden cuaternizarse e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está condensado a un anillo de benceno o a otro anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros definido de manera independiente anteriormente y se denomina anillo heterobicíclico o grupo heterobicíclico. El grupo heterociclilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionado cada uno de manera independiente entre el grupo que consiste en: H, ²H, halo, CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃.

50 Por lo tanto, el término "heterociclo" incluye anillos en los que el nitrógeno es el heteroátomo así como anillos parcial y completamente saturados. Los heterociclos ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo: piperidinilo, piperazinilo, 1,2-oxazinano, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, N-metil piperazinilo y morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido.

55 Los restos heterocíclicos pueden estar sin sustituir o monosustituidos o disustituidos con diversos sustituyentes seleccionados de manera independiente entre hidroxilo, halo, oxo ($C=O$), alquilimino ($RN=$, en donde R es un grupo alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃), amino, alquilamino C₁₋₃, dialquilamino C₁₋₃, acilaminoalquilo, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo o haloalquilo C₁₋₃.

60 Los grupos heterocíclicos (heterociclilo) pueden estar unidos en diversas posiciones como será evidente para los expertos en las técnicas de la química orgánica y medicinal junto con la divulgación en el presente documento. Los ejemplos representativos de los grupos heterociclilo, heterobiciclilo y heterociclilo sustituido usados de acuerdo con la invención se enumeran a continuación:



10 El término "arilo C₆₋₁₀" se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y policíclicos opcionalmente sustituidos que tienen de 6 a 10 o de 3 a 14 carbonos o heteroátomos de cadena principal y que incluyen tanto grupos arilo carbocíclicos como grupos arilo heterocíclicos. Los grupos arilo carbocíclicos son grupos arilo C₆₋₁₀ en los que todos los átomos del anillo en el anillo aromático son carbono. Los restos de arilo C₆₋₁₀ ejemplares empleados como sustituyentes en los compuestos de la presente invención incluyen fenilo, naftilo, isonaftilo y similares.

15 "Aralquilo" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo arilo C₆₋₁₀. Típicamente, los grupos aralquilo empleados en los compuestos de la presente invención tienen de 1 a 6 átomos de carbono incorporados dentro de la porción alquilo del grupo aralquilo. Los grupos aralquilo adecuados empleados en los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, bencilo, picolilo y similares.

20 El término "heteroarilo" se refiere a sistema de anillos carbocíclico de 5-10 miembros, incluyendo sistemas de anillos condensados, que tienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo que consiste en: O, N y S. Dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes. En el presente documento el término "heteroarilo" también se refiere a grupos arilo C₆₋₁₀ que tienen de 1 a 4 heteroátomos como átomos del anillo en un anillo aromático siendo el resto de los átomos del anillo átomos de carbono. Los

25 sustituyentes de ejemplo incluyen, pero sin limitación: halo, CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionado cada uno de manera independiente entre el grupo que consiste en: halo, CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃. Los grupos heteroarilo representativos incluyen, por ejemplo, los que se muestran a continuación. Los heteroarilos representativos

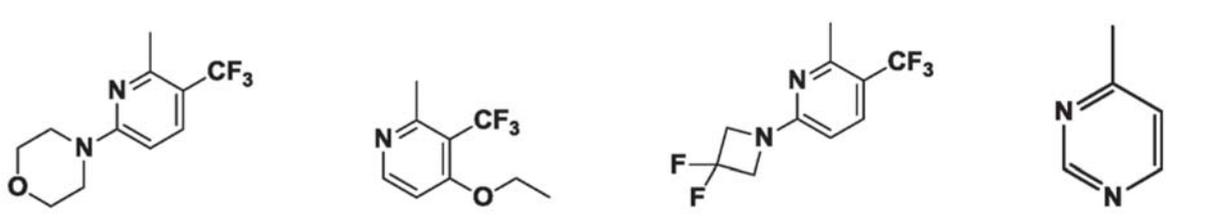
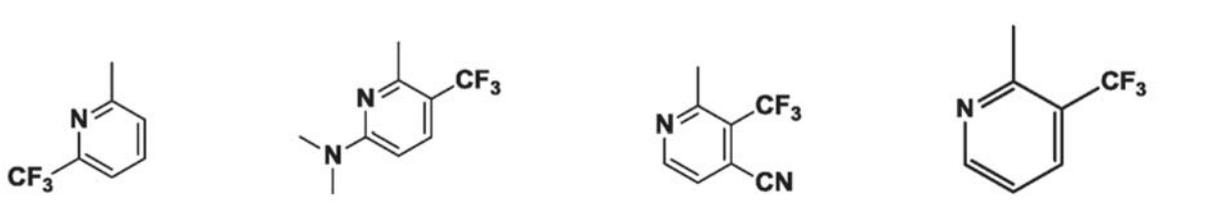
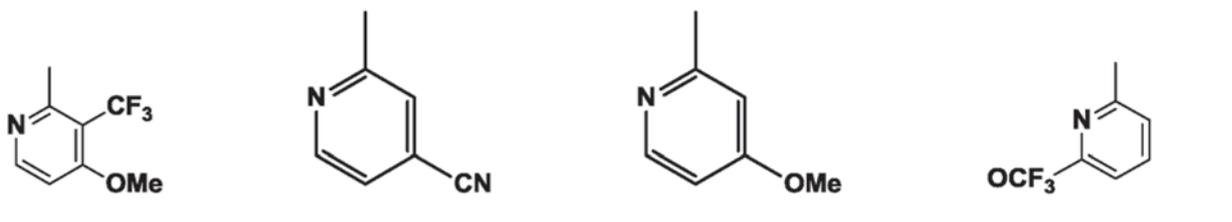
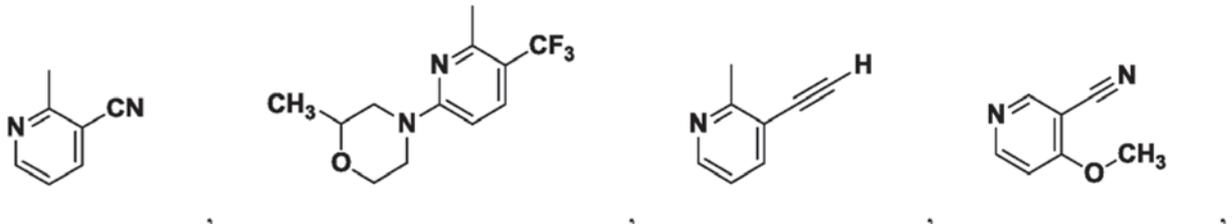
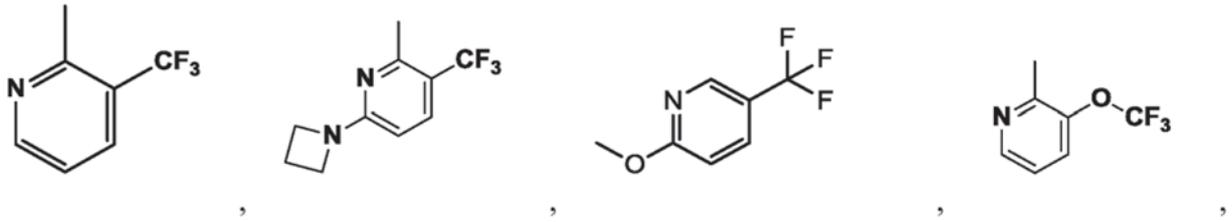
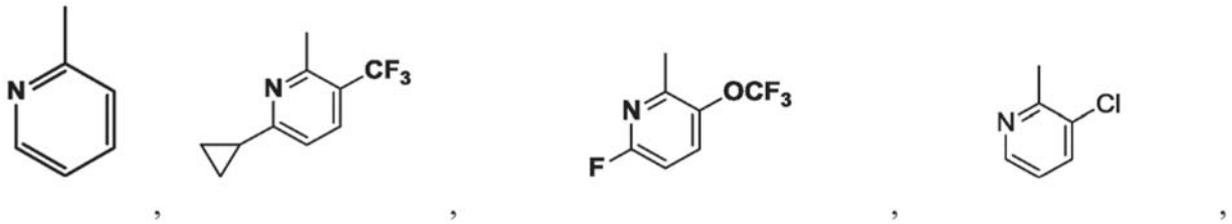
30 incluyen, por ejemplo, imidazolilo, piridinilo (también denominado aspiridilo), pirazinilo, azetidino, tiazolilo, triazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, azetidino, N-metilazetidino, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, triazolilo, benzotienilo diazapiro, pirrolo, pirrolidino, pirrolidino, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazoilo, imidazolinilo, imidazolidinilo y benzoxazolilo. El heteroarilo

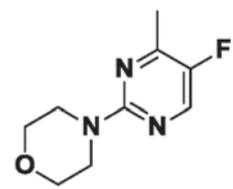
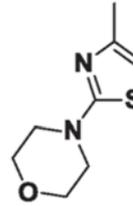
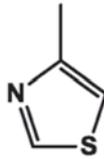
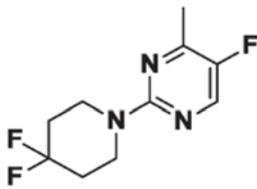
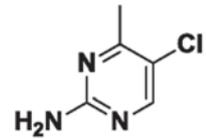
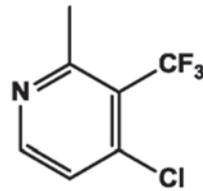
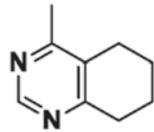
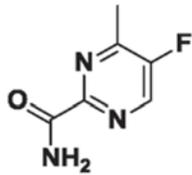
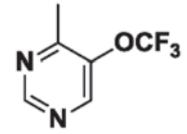
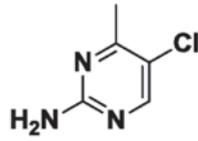
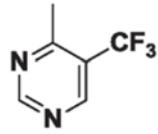
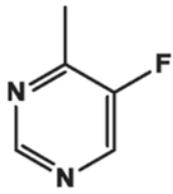
35 está sin sustituir o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionado cada uno de manera independiente entre el grupo que consiste en: H, ²H, halo, alquilo C₂₋₃, alqueno C₂₋₃, CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, CONH₂, CONH alquilo C₁₋₃, CONH arilo C₆₋₁₀, SO₂NH₂, SO₂NH alquilo C₁₋₃, SO₂NH arilo C₆₋₁₀ y heterociclilo de 4-7 miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que

40 consiste en: H, ²H, halo, CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃.

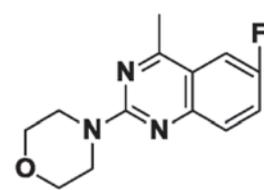
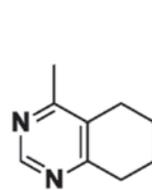
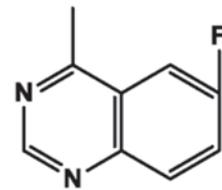
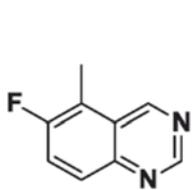
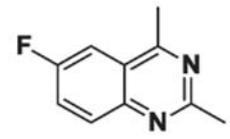
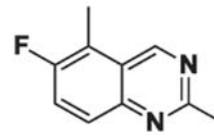
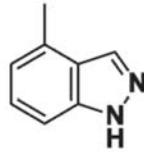
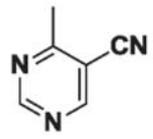
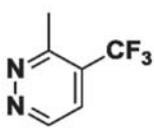
Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos adicionalmente y pueden estar unidos en diversas posiciones como será evidente para los expertos en las técnicas de la química orgánica y medicinal junto con la divulgación en el

presente documento. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo y heteroarilo sustituido usados de acuerdo con la invención se enumeran a continuación:

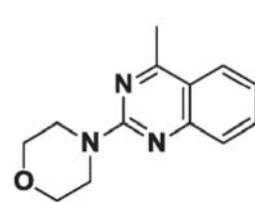
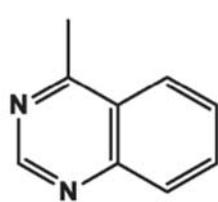
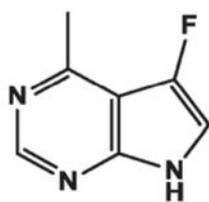
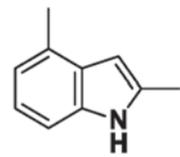
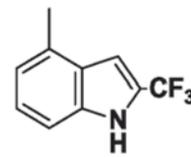
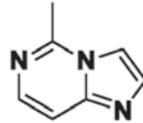
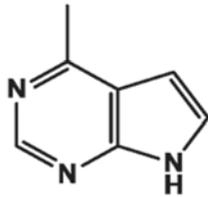
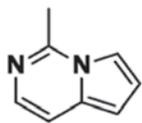


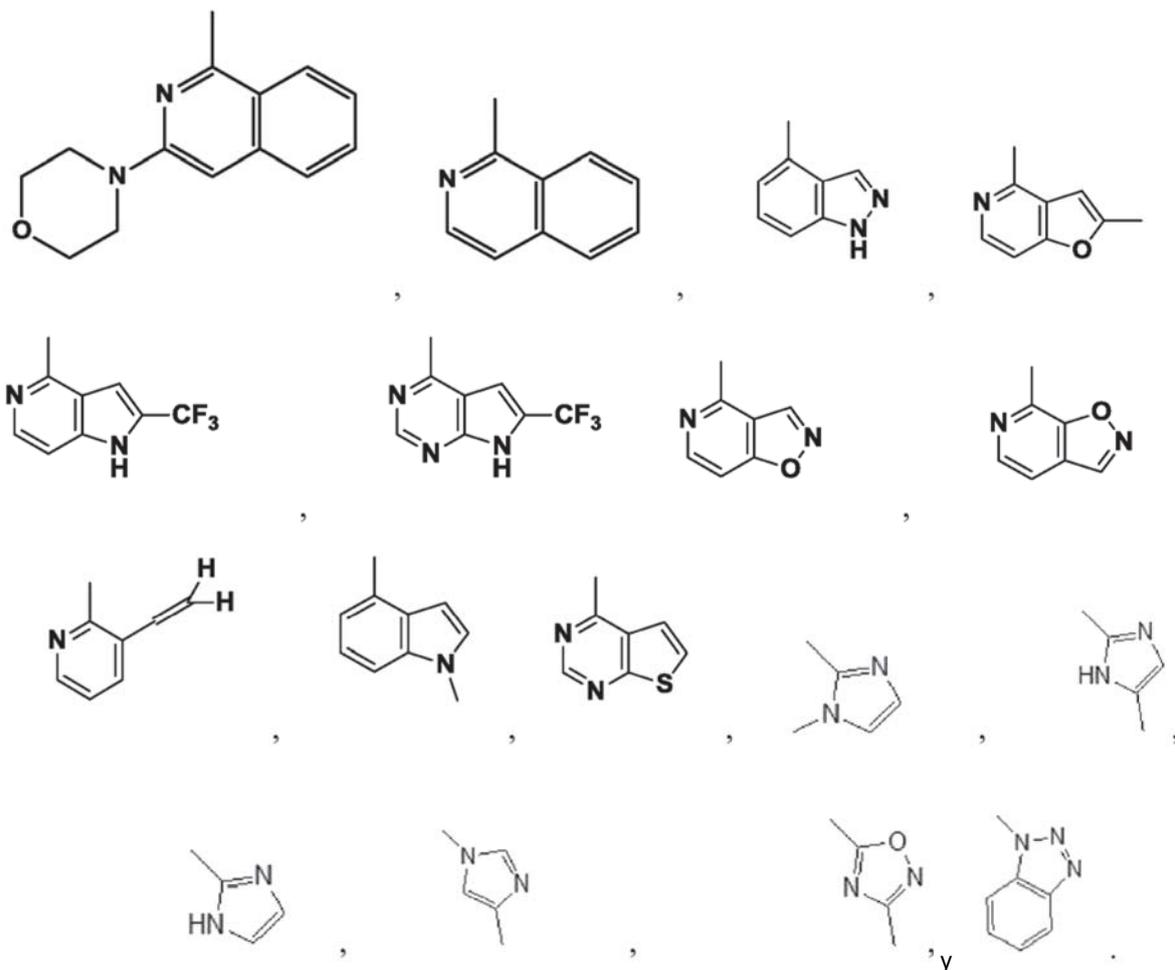


5



10





5

10 "Opcionalmente sustituido" o "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno con un radical monovalente o divalente. Los grupos de sustitución adecuados incluyen, por ejemplo, H, ²H, halo, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alqueno C₂₋₃, CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, CONH₂, CONHalquilo C₁₋₃, CONHarilo C₆₋₁₀, SO₂NH₂, SO₂NHalquilo C₁₋₃, SO₂NHarilo C₆₋₁₀ y heterociclilo de 4-7 miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en: H, ²H, halo, CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃; y similares.

20

El grupo de sustitución puede a su vez estar sustituido. El grupo sustituido en el grupo de sustitución puede ser carboxilo, halo; nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, aminocarbonilo, -SR, tioamido, -SO₃H, -SO₂R o cicloalquilo C₃₋₈, en donde R es habitualmente hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₃.

25

Cuando el sustituyente sustituido incluye un grupo de cadena lineal, la sustitución puede tener lugar tanto en la cadena (por ejemplo, 2-hidroxipropilo, 2-aminobutilo y similares) o en el extremo de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxietilo, 3-cianopropilo y similares). Los sustituyentes sustituidos pueden ser disposiciones de cadena lineal, ramificada o cíclicas de carbonos o heteroátomos unidos covalentemente.

30

El término "²H" se refiere a un isótopo pesado de hidrógeno que también se denomina deuterio (D). Se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con cinco grupos flúor o un átomo de halógeno sustituido con otro átomo de halógeno). Dichos patrones de sustitución no permitidos son bien conocidos por el experto en la técnica.

35

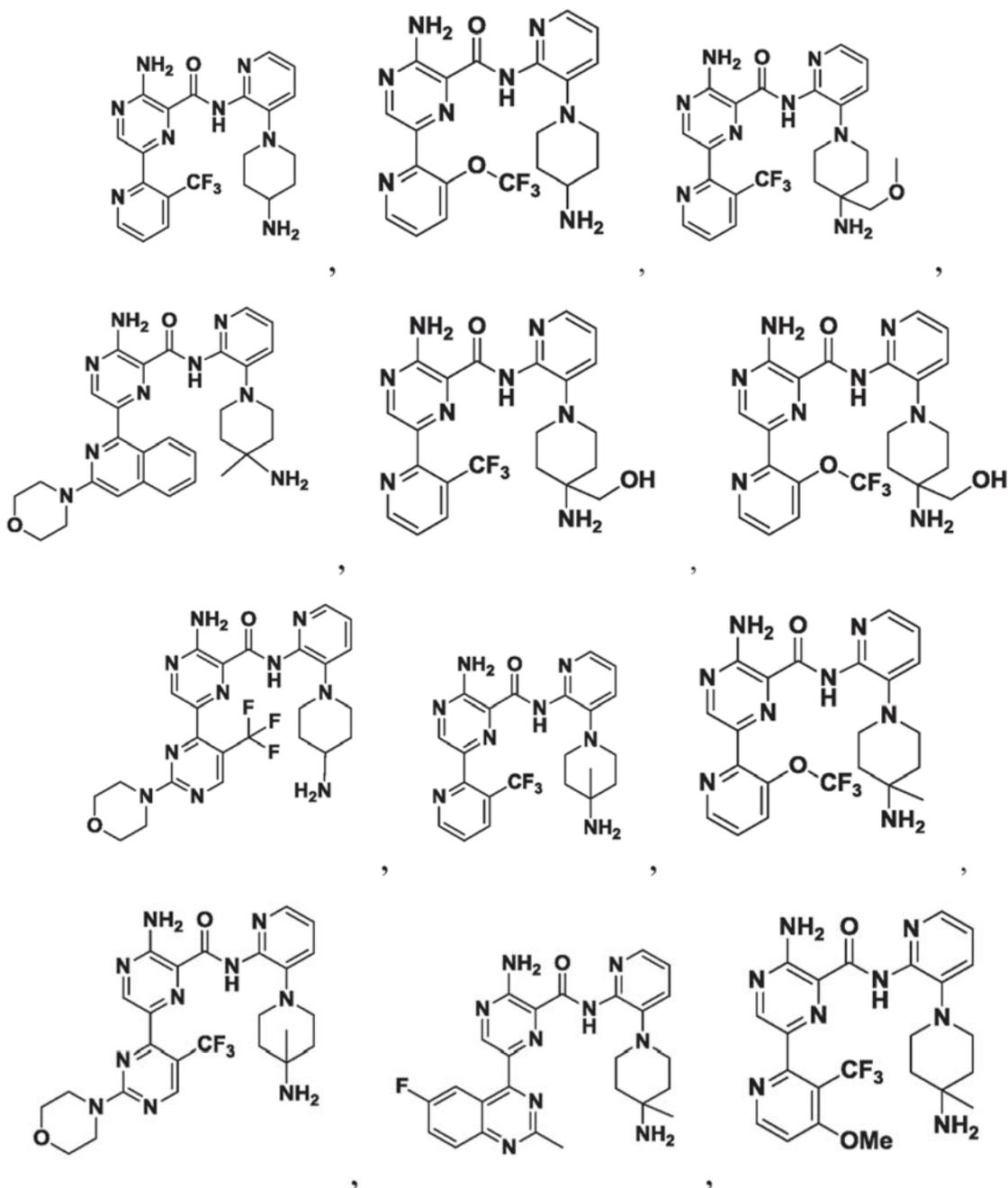
Los compuestos de la invención, o sus tautómeros, así como las sales farmacéuticamente aceptables, pueden comprender átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica. Dichos átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica pueden dar como resultado que los compuestos de la invención existan como enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, tales como en formas (R) o (S). Como resultado, todos esos posibles isómeros, estereoisómeros individuales en sus formas ópticamente puras, mezclas de los mismos, mezclas racémicas (o "racematos"), mezclas de diastereómeros, así como diastereómeros puros de los compuestos de la invención están incluidos dentro de la presente invención. Los términos

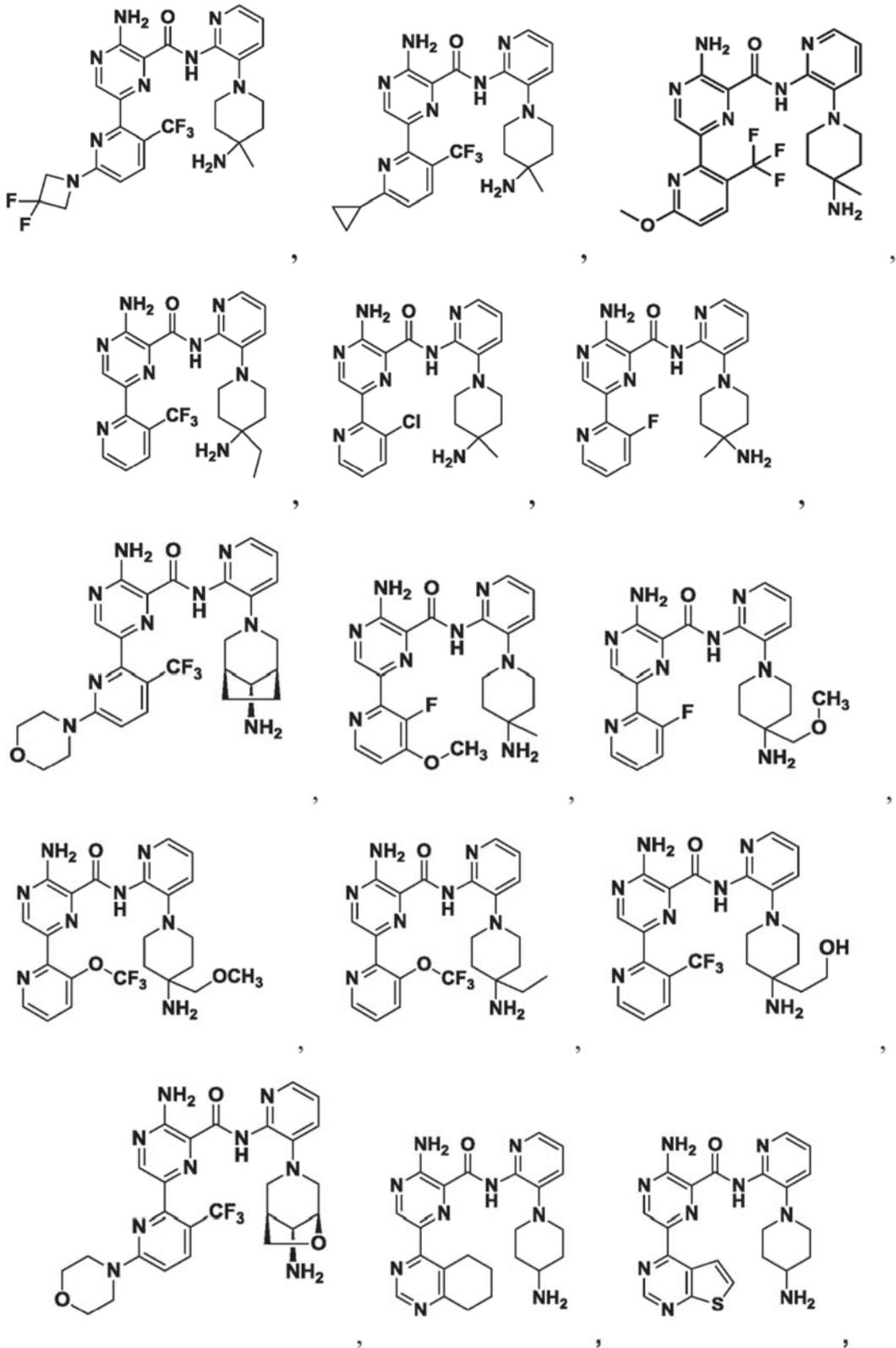
- configuración "S" y "R", tal como se usa en el presente documento, son como se definen por la IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45:13-30 (1976). Los términos α y β se emplean para las posiciones en el anillo de los compuestos cíclicos. El lado α del plano de referencia es el lado en el que se encuentra el sustituyente preferido en la posición numérica más baja. A los sustituyentes que se encuentran en el lado opuesto del plano de referencia se les asigna un descriptor β . Cabe destacar que este uso difiere del de los estereoparentes cíclicos, en los que "α" significa "por debajo del plano" y denota la configuración absoluta. Los términos configuración α y β , tal como se usa en el presente documento, como se define por el CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987) párrafo 203.
- En otra realización, un compuesto o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismos se selecciona entre:
- 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinotiazol-4-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolin-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(1S,5R,8S)-8-amino-6-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoroquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3,6-bis(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, (\pm) 3-amino-N-(3-((cis)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinopirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-fluoroisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolinopiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-cloroisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(azetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoropirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(5-amino-6-((3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-amino-5-cloropirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-

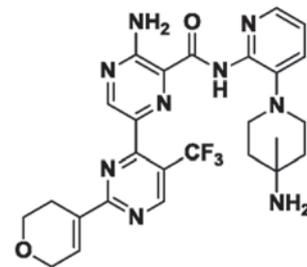
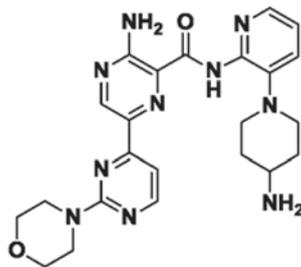
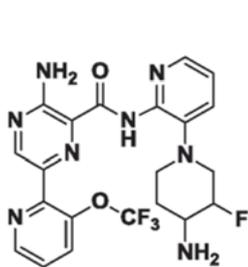
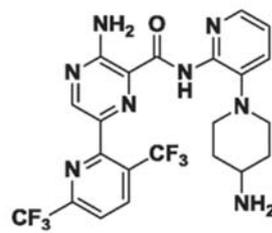
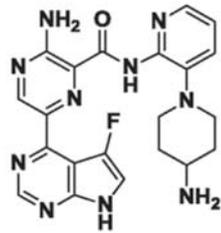
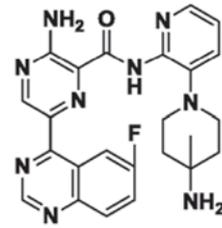
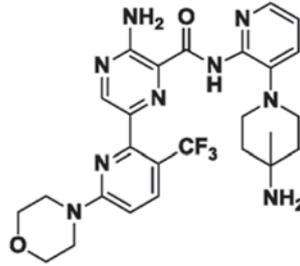
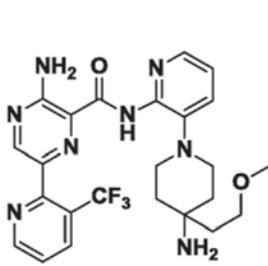
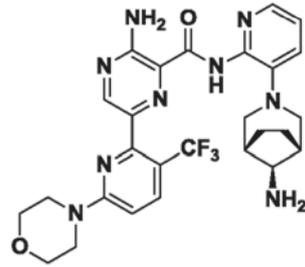
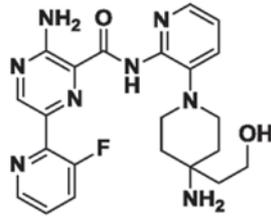
- 5 morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-10 (trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida y 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida.

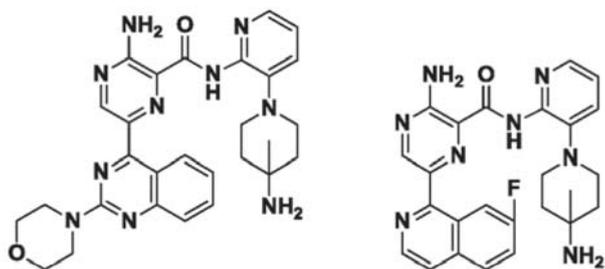
En otra realización, un compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre:

15

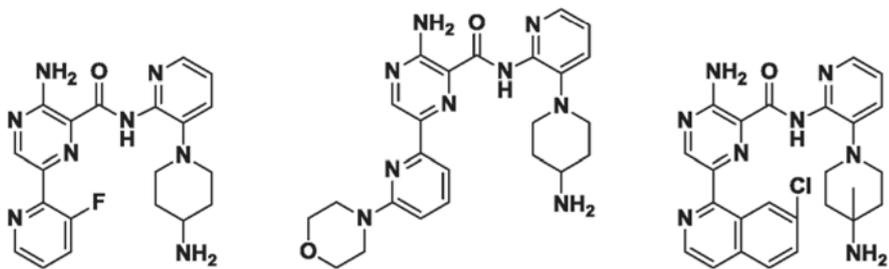
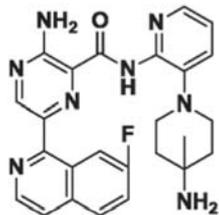




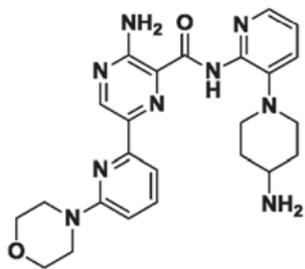




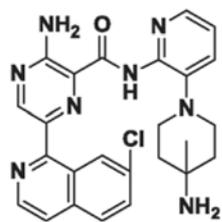
,



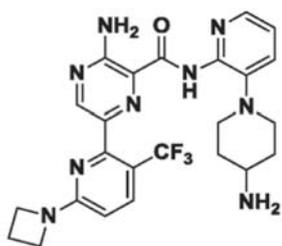
,



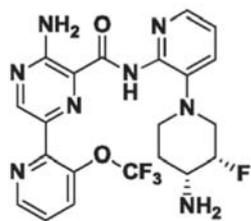
,



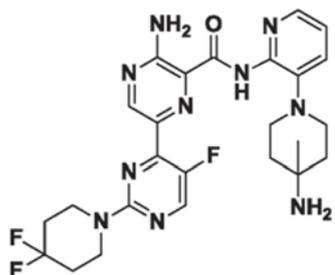
,



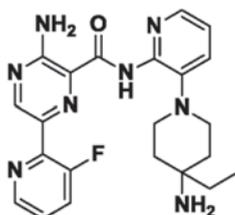
,



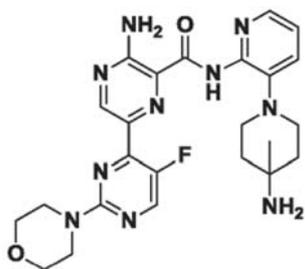
,



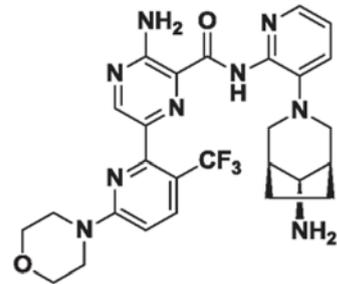
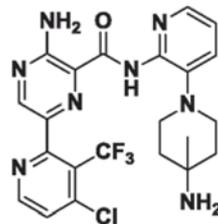
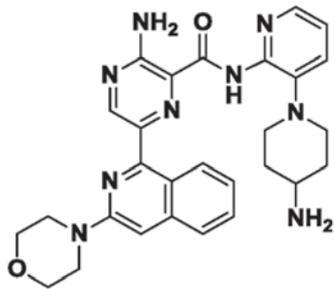
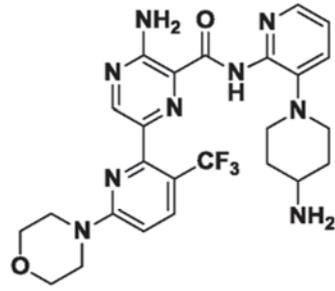
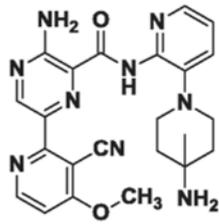
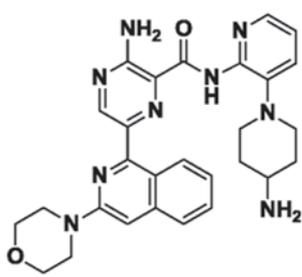
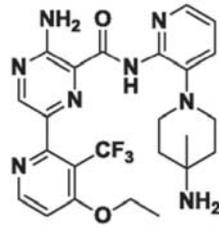
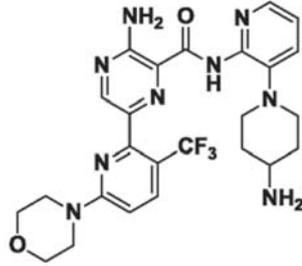
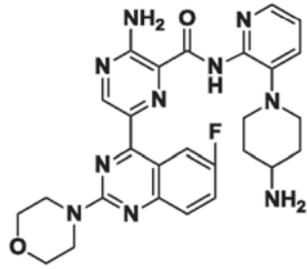
,

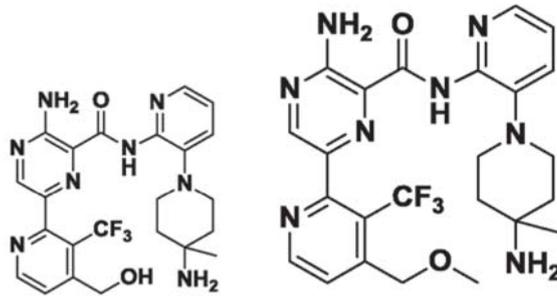
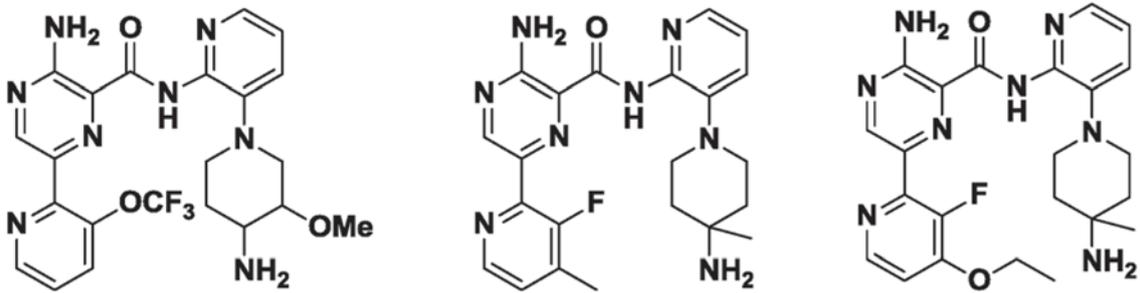
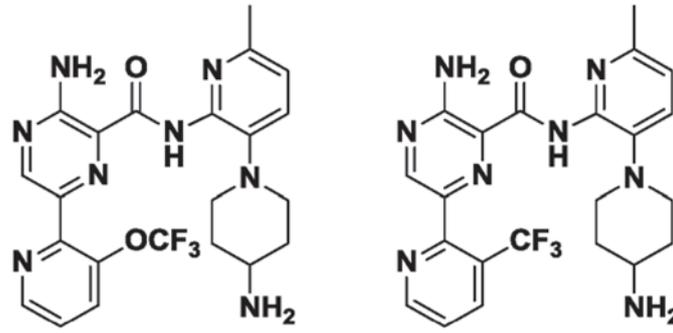


,

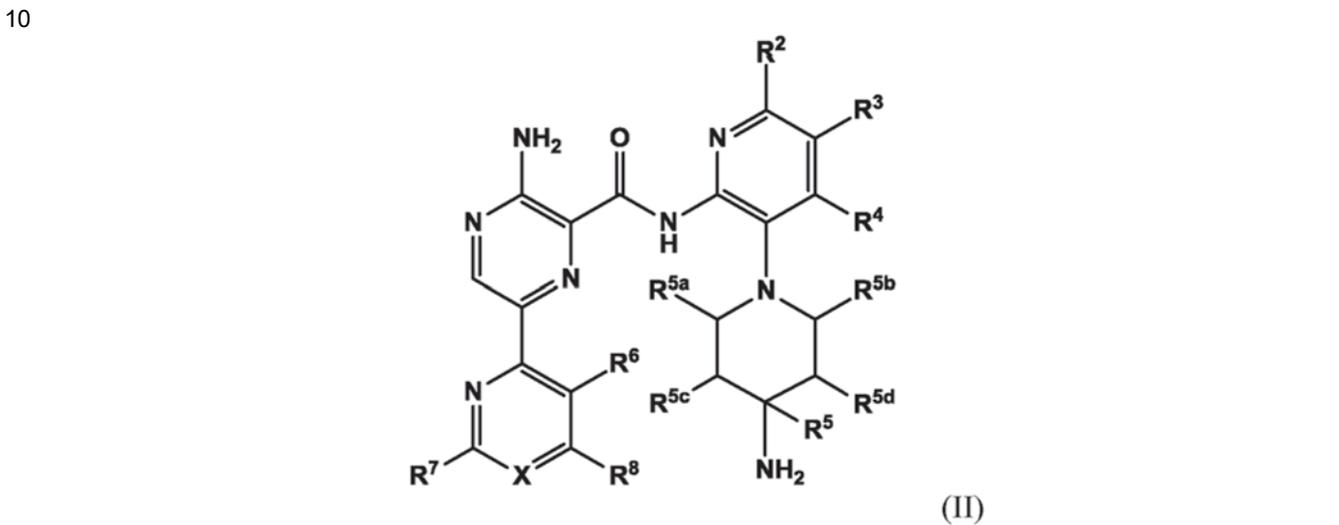


,





5 y
 La invención proporciona compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o ésteres que tienen restos potenciadores de la solubilidad de la fórmula (II), tal como se ha definido anteriormente:



En una realización separada, se proporcionan compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos de la fórmula (II),
en donde:

X es CR;

cada uno de R², R³ y R⁴ es H;

5 R⁵ es independientemente H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, CH₂-O-alquilo C₁₋₃

cada uno de R^{5a} y R^{5b} es H o R^{5a} y R^{5b} se unen para formar un grupo puente de metileno o etileno;

cada uno de R^{5c} y R^{5d} es independientemente H, F, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃ o R^{5c} y R^{5d} se unen para formar un grupo

puente de metileno, etileno o -CH₂-O-; y

10 cada uno de R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente entre H, halo, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, morfolino, piperinilo y piperazinilo.

En otra realización, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona entre:

- 15 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-
carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-
carboxamida;
20 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-
carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-
25 carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
30 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-
carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-
35 carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-
carboxamida;
(±)3-amino-N-(3-(cis)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-
40 carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-
carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
45 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-
carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-
carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
50 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-
55 carboxamida; y
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-
carboxamida.

En otra realización, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona entre:

- 60 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-
carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-
65 carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;

- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 5 3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida; y
 10 3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-(2-hidroxi)etil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida.

En otra realización, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona entre:

- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3 morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida;
 15 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoroquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida;
 20 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-fluoroisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-cloroisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida; y
 25 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida.

En otra realización un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona entre:

- 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 30 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida; y
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere las sales de ácidos o metales alcalinotérreos no tóxicas de los compuestos de la invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención o por separado haciendo reaccionar las funciones de base o ácido con un ácido o una base orgánica o inorgánica adecuada, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero sin limitación, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilproionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquil sulfatos como dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De este modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico. Pueden prepararse sales de adición básicas *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de fórmula (I) o por separado haciendo reaccionar restos de ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, el carbonato o el bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina, incluyendo, pero sin limitación amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres, que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se rompen con facilidad en el cuerpo humano para dejar el compuesto precursor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los obtenidos a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanoicos y alcanodioicos, en los que cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables", tal como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos profármacos que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable y eficaces para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto precursor de la fórmula anterior, por ejemplo mediante hidrólisis en sangre. Se proporciona un análisis minucioso en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Será evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de la invención o sus tautómeros, profármacos y estereoisómeros, así como las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y profármacos de cualquiera de ellos, pueden procesarse *in vivo* a través de metabolismo en un cuerpo o célula humano o animal para producir metabolito. El término "metabolito", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la fórmula de cualquier derivado producido en un sujeto tras la administración de un compuesto precursor. Los derivados pueden producirse a partir del compuesto precursor mediante diversas transformaciones bioquímicas en el sujeto, tales como, por ejemplo, oxidación, reducción, hidrólisis o conjugación e incluyen, por ejemplo, óxidos y derivados desmetilados. Los metabolitos se pueden identificar usando técnicas rutinarias conocidas en la materia. Véase, por ejemplo, Bertolini, G. *et al.*, J. Med. Chem. 40:2011-2016 (1997); Shan, D. *et al.*, J. Pharm. Sci. 86(7):765-767; Bagshawe K., Drug Dev. Res. 34:220-230 (1995); Bodor, N., Advances in Drug Res. 13:224-331 (1984); Bundgaard, H., Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); y Larsen, I. K., Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con la proteína cinasa C en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de dicho tratamiento. El tratamiento puede comprender administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para inhibir la actividad de PKC en el sujeto. Los inhibidores de PKC útiles en la práctica de la presente invención pueden inhibir varias isoformas de la PKC, en particular, pueden inhibir selectivamente isoformas específicas de PKC (por ejemplo, inhibidores selectivos de PKC o inhibidores de PKC selectivos de isozima). Los inhibidores de PKC son capaces de inhibir de manera selectiva a isoformas de PKC que se seleccionan entre las isoformas clásicas de PKC (α , β_1 , β_2 , γ) e isoformas novedosas de PKC (δ , ϵ , η , θ) o isoformas atípicas (ζ , ι), más preferentemente, seleccionadas entre las isoformas de PKC α , β (isoformas β_1 y β_2) y θ . Los inhibidores de PKC preferidos son capaces de inhibir selectivamente a las isoformas de PKC α y θ . Los inhibidores de PKC adecuados incluyen derivados de maleimida, tales como los compuestos descritos en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.545.636; 5.668.152; 5.672.681; 5.698.578; 5.710.145; 6.645.970; 7.220.774; 7.235.555; la Publicación de los Estados Unidos n.º 2008/0318975; las Patentes Europeas n.º 0776895 B1; 0817627 B1; 1449529 B1; 1337527 B1; y las publicaciones PCT n.º WO03/082859; y WO07/006.533. Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor de PKC" se refiere a un inhibidor de proteína cinasa C que puede ser general (de múltiples subtipos) o selectivo para una o más isozimas PKC. El término PKC se refiere generalmente a la familia completa de isoformas: isoformas convencionales; alfa, beta y gamma, nuevas isoformas; delta, épsilon, eta y teta e isoformas atípicas; zeta y iota. La expresión "inhibidor selectivo de PKC" se refiere a un inhibidor de PKC que posee una selectividad de al menos aproximadamente 20 veces por una o más isoformas de PKC en comparación con las otras isoformas de PKC. Preferentemente, esta selectividad es de al menos aproximadamente 100 veces, más preferentemente, de al menos aproximadamente 500 veces, lo más preferentemente, de al menos aproximadamente 1.000 o al menos aproximadamente 2.000 veces. La expresión "inhibidor selectivo de PKC alfa/teta", "inhibidor selectivo de PKC α/θ " se refiere a un inhibidor de proteína cinasa C que es más selectivo por la isoforma PKC alfa y/o teta de PKC que las otras isoformas divulgadas de PKC. Por ejemplo, PKC alfa o PKC alfa y teta, frente a las otras isoformas de PKC nombradas de al menos aproximadamente 20 veces (preferentemente al menos aproximadamente 100, más preferentemente, al menos aproximadamente 500, lo más preferentemente, de al menos aproximadamente 1.000 o al menos aproximadamente 2.000 veces).

La regulación diferencial de GSK3 β mediante isotipos de proteína cinasa C se describió por Goode *et al.* en la publicación, J. Biol. Chem., Vol. 267, págs. 16878-16882 (1992). Más recientemente, se ha descrito que la regulación dual de GSK3 α/β por un isotipo alfa de proteína cinasa C promueve la activación de trombina mediada por integrina α_{11b}/β_3 y la secreción de gránulos en plaquetas por Moore, *et al.* en la publicación J. Biol. Chem., Vol. 288, págs. 3918-3928 (2013).

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con proteína cinasa, específicamente, trastornos relacionados con proteína cinasa C alfa, teta (PKC α/θ) en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de dicho tratamiento. El tratamiento puede comprender administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para tratar el cáncer o el crecimiento tumoral asociado con la PKC α/θ en el sujeto.

En otros aspectos, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar trastornos relacionados con la inmunidad, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades autoinmunitarias, reacciones alérgicas y rechazo de trasplante de tejidos, en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de

dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto. En otros aspectos, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar tumores sólidos malignos en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto. Además de una función potencial en el tratamiento contra el cáncer y enfermedades mieloproliferativas, los compuestos de la invención podrían ser útiles para controlar la expansión de células inmunitarias en otras patologías, tales como enfermedades autoinmunitarias, reacciones alérgicas y síndromes de rechazo de trasplante de órganos. Se proporcionan pruebas que respaldan que el inhibidor selectivo de PKC inventado de la presente invención podría ser eficaz en el tratamiento de trastornos relacionados con la inmunidad por la reciente divulgación de que la sotraustaurina representa una nueva clase de agente inmunosupresor que afecta a la activación temprana de linfocitos T (Evenou et al., "The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics", Vol. 330 págs. 792-801,2009).

En otros aspectos, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar el cáncer, tumores en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto. En otros aspectos, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar tumores sólidos malignos en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto.

En otros aspectos, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar el melanoma uveal, incluyendo melanoma uveal que porta las mutaciones GNAQ o GNA11 en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto.

En otros aspectos, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar el linfoma, incluyendo el linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto.

En otros aspectos, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar cánceres resistentes a ibrutinib en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto. La PKC se encuentra inmediatamente aguas debajo de la tirosina cinasa de Bruton con respecto a los linfomas de linfocitos B y los cánceres hematológicos y aporta pruebas de que los inhibidores de PKC inventados podrían ser eficaces para tratar cánceres y enfermedades resistentes a ibrutinib. Woyach, et al han descrito e identificado ciertas mutaciones específicas que pueden mediar la resistencia al ibrutinib en la publicación, J. New England Medicine, DOI: 10.1056/NEJMoa1400029, 2014.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con proteína cinasa, específicamente, trastornos relacionados con proteína cinasa C (PKC α/θ) en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de dicho tratamiento. El tratamiento puede comprender administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral asociado con el trastorno relacionado con PKC α/θ en el sujeto. La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un inhibidor de PKC se refiere a una cantidad del inhibidor de PKC que provocará una respuesta biológica o médica en un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o la actividad de una proteína y/o mejorar los síntomas, aliviar afecciones, frenar o retrasar la progresión de la enfermedad o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de inhibidor de PKC, que cuando se administra a un sujeto, es eficaz para, al menos parcialmente, (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una afección o un trastorno o una enfermedad mediado por o asociado con la actividad de PKC, tal como, por ejemplo, linfoma de linfocitos B que tiene señalización activa crónica del receptor de linfocitos B (por ejemplo, linfoma difuso de linfocitos B grandes mutante para CD79) o melanoma uveal que porta las mutaciones GNAQ o GNA11; y/o es eficaz para, al menos parcialmente (2) reducir el tamaño (volumen tumoral) o inhibir el crecimiento adicional de tumores (sólidos o líquidos). En otra realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, célula o tejido o a un material biológico no celular o a un medio, es eficaz para, al menos parcialmente, reducir o inhibir el crecimiento de un linfoma de linfocitos B que tiene una señalización activa crónica del receptor de linfocitos B (preferentemente, un linfoma difuso de linfocitos B grandes mutante para CD79) o melanoma uveal que porta las mutaciones GNAQ o GNA11.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, de sexo masculino o femenino), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano. Como se usa en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno o enfermedad o a una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso

biológico. Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "tratamiento" o "tratar" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere (i) a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma; (ii) aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente; (iii) modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos; o (iv) prevenir o retrasar el inicio o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno. En general, el término "tratar" o "tratamiento" describe la gestión y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, la afección o el trastorno, e incluye la administración de un inhibidor de PKC para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con PKC, incluyendo los cánceres divulgados en el presente documento, en un sujeto humano o animal que necesite dicho tratamiento. El tratamiento puede comprender administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para reducir o prevenir el crecimiento del tumor en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento del cáncer. En la presente invención se contempla una serie de agentes anticáncer adecuados para su uso como agentes terapéuticos de combinación. De hecho, la presente invención contempla, pero sin limitación, la administración de numerosos agentes anticáncer, tales como: agentes que inducen la apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticancerosos, toxinas y/o radionúclidos; modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones [por ejemplo, IFN-a, etc.] e interleucinas [por ejemplo, IL-2, etc.], etc.); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyéticos; agentes que inducen la diferenciación de células tumorales (por ejemplo, ácido todo trans retinoico, etc.); reactivos de terapia génica; reactivos y nucleótidos de terapia antisentido; vacunas tumorales; inhibidores de la angiogénesis y similares. Los expertos en la materia conocen numerosos ejemplos distintos de compuestos quimioterapéuticos y terapias anticáncer adecuadas para su coadministración con los compuestos divulgados de la invención.

En realizaciones preferidas, los agentes anticáncer para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención comprenden agentes que inducen o estimulan la apoptosis. Los agentes que inducen la apoptosis incluyen, pero sin limitación, radiación (por ejemplo, W); inhibidores de cinasa (por ejemplo, inhibidor de cinasa de receptor de factor de crecimiento epidérmico [EGFR], inhibidor de cinasa de receptor de factor de crecimiento vascular [VGFR], inhibidor de cinasa de receptor de factor de crecimiento de fibroblastos [FGFR], inhibidor de cinasa I de receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas [PGFR] e inhibidores de Bcr-Abl cinasa, tales como STI-571, Gleevec y Glivec); moléculas antisentido; anticuerpos [por ejemplo, Herceptin y Rituxan]; anti-estrógenos [por ejemplo, raloxifeno y tamoxifeno]; anti-andrógenos [por ejemplo, flutamida, bicalutamida, finasterida, aminoglutetamida, ketoconazol y corticosteroides]; inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2) [por ejemplo, Celecoxib, meloxicam, NS-398 y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)]; y fármacos quimioterapéuticos para el cáncer [por ejemplo, irinotecán (Camptosar), CPT-11, fludarabina (Fludara), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, Mylotarg, VP-16, cisplatino, 5-FU, doxorubicina, taxotere o taxol]; moléculas de señalización celular; ceramidas y citocinas; y estaurosporina y similares.

En otros aspectos más, la presente invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto de la invención, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente, con uno o más agentes adicionales para el tratamiento del cáncer, como se emplean comúnmente en la terapia para el cáncer.

El término "cáncer" se refiere a enfermedades cancerosas que pueden tratarse de manera beneficiosa mediante la inhibición de PKC, incluyendo, por ejemplo, cánceres sólidos, tales como carcinomas (por ejemplo, de los pulmones, páncreas, tiroides, ovario, vejiga, mama, próstata o colon), melanomas, trastornos mieloides (por ejemplo, melanoma uveal, leucemia mieloide, mieloma múltiple y eritroleucemia), adenomas (por ejemplo, adenoma vellosa del colon) y sarcomas (por ejemplo, osteosarcoma).

"Inhibidor de PKC" se usa en el presente documento para hacer referencia a un compuesto que muestra una CI_{50} con respecto a la actividad de PKC α/θ de menos de aproximadamente 100 nM, medida en los ensayos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, un inhibidor de PKC tiene una CI_{50} con respecto a la actividad de PKC α/θ de menos de aproximadamente 50 nM, medida en los ensayos descritos más adelante en el presente documento. En otras realizaciones más, un inhibidor de PKC tiene una CI_{50} con respecto a la actividad de PKC α/θ de menos de aproximadamente 10 nM, medida en los ensayos descritos más adelante en el presente documento.

Los compuestos de la invención son útiles para inhibir al menos una isoforma de PKC en un sujeto o para tratar una afección biológica mediada por la isoforma de PKC, incluyendo la vía de señalización de la isoforma de PKC, en un sujeto. La inhibición o el tratamiento puede comprender la etapa de administrar una composición terapéutica que comprende al menos un compuesto de la invención eficaz para inhibir a la isoforma de PKC (PKC α , PKC θ) o la vía de señalización de la isoforma de PKC en el sujeto. Las composiciones terapéuticas son útiles para tratar a pacientes que necesitan dichos inhibidores (por ejemplo, aquellos que padecen un cáncer mediado por la señalización anormal de PKC).

5 Los compuestos de la invención son útiles para inhibir al menos una serina/treonina cinasa seleccionada entre PKC α o PKC θ en un sujeto o para tratar una afección biológica mediada por al menos una de PKC α o PKC θ . La inhibición o el tratamiento puede comprender la etapa de administrar una composición terapéutica que comprende al menos un compuesto de la invención eficaz para inhibir la cinasa en el sujeto. Los compuestos terapéuticos son útiles para tratar a pacientes que necesitan dichos inhibidores (por ejemplo, aquellos que padecen cáncer mediado por la señalización anormal del receptor de PKC).

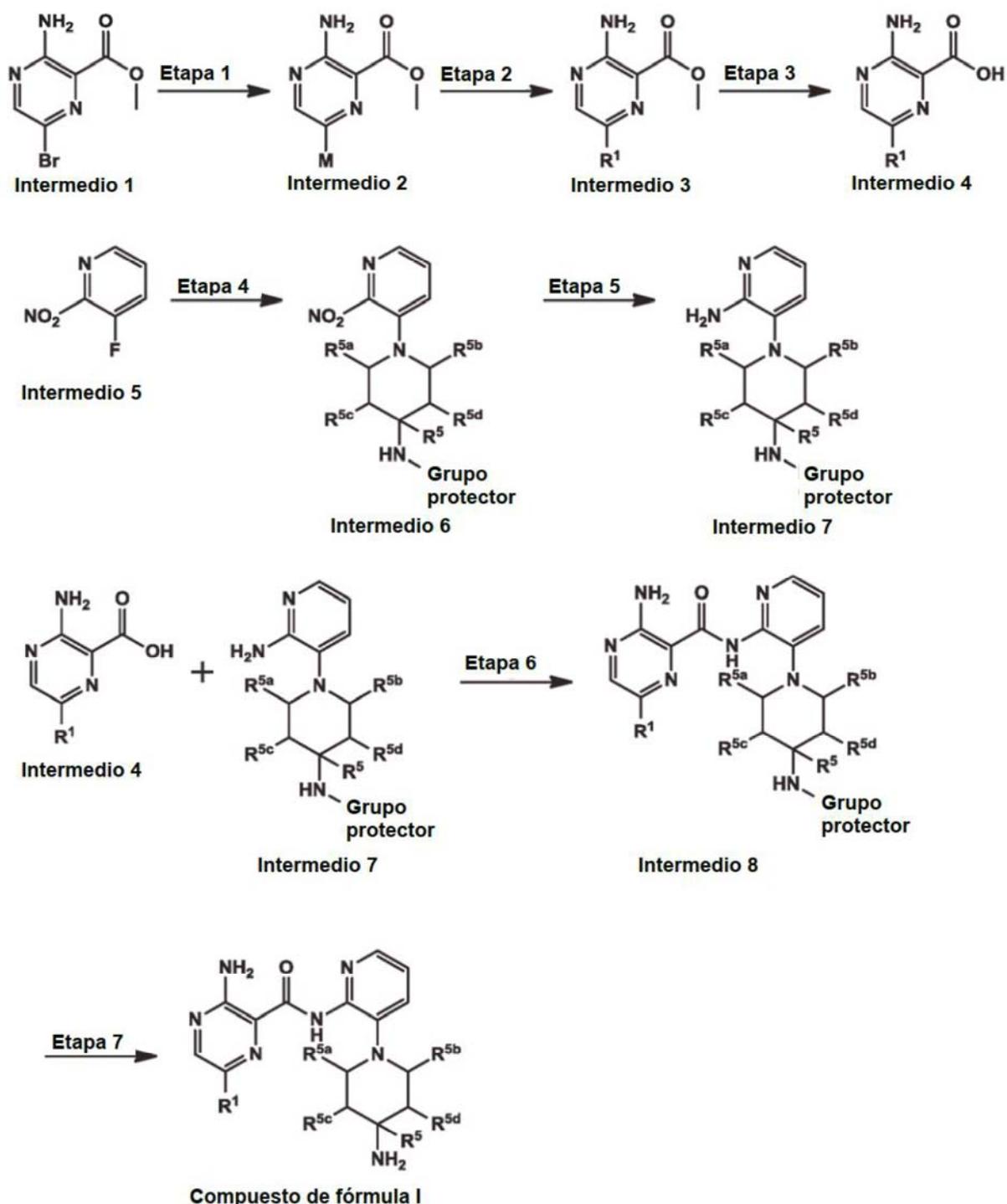
10 Los compuestos de la invención son útiles para inhibir la actividad de PKC α o PKC θ en un sujeto o para tratar una afección biológica mediada por al menos uno de PKC α o PKC θ en un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento. La inhibición o el tratamiento puede comprender la etapa de administrar al sujeto al menos un compuesto de la invención en una cantidad eficaz para inhibir la cinasa en el sujeto. Los compuestos terapéuticos son útiles para tratar a pacientes que necesitan dichos inhibidores (por ejemplo, aquellos que padecen un cáncer mediado por una señalización anormal de un receptor de serina/treonina cinasa).

15 En otros aspectos, la presente divulgación se refiere a los procesos para preparar los compuestos de la invención y a los intermedios sintéticos útiles en dichos procesos, tal como se describe en detalle a continuación.

20 Métodos sintéticos

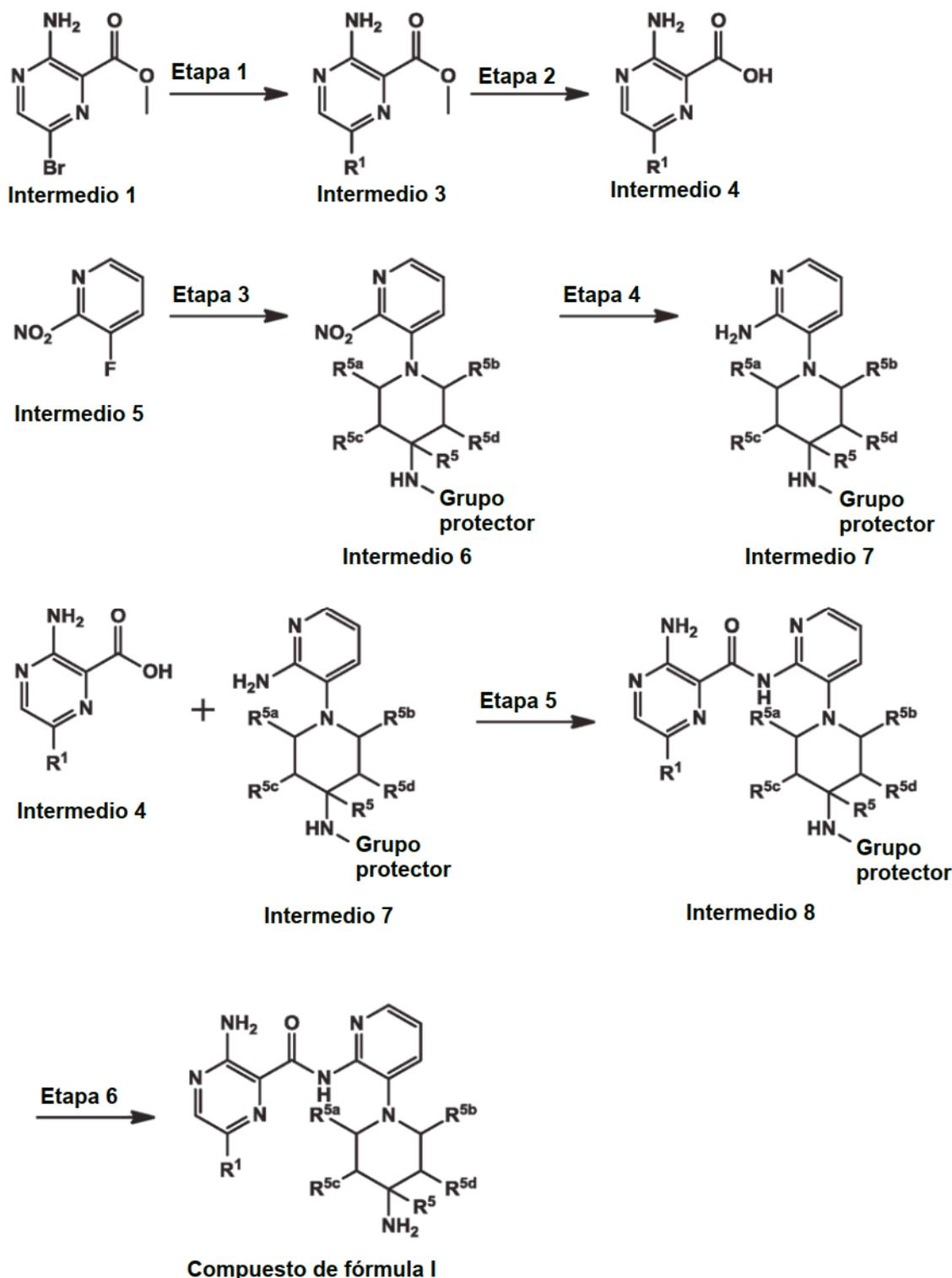
25 Los compuestos de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (Métodos 1-6). Por ejemplo, como se muestra en el esquema 1 (método 1), puede prepararse ácido 3-amino-6-sustituido-pirazin-2-carboxílico a partir de su correspondiente 3-amino-6-sustituido-pirazin-2-carboxilato de metilo partiendo de 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo. Un compuesto (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il) protegido (por ejemplo, (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo), se prepara después partiendo de 3-fluoro-2-nitropiridina. El 3-amino-6-sustituido-pirazin-2-carboxilato de metilo se hace reaccionar después con un compuesto (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il) protegido, después se desprotege para producir un compuesto 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-sustituido-pirazin-2-carboxamida.

Esquema 1



Como alternativa, los compuestos 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-sustituido-pirazin-2-carboxamida, pueden prepararse en una etapa sintética menos, tal como se muestra en el método 2 (Esquema 2).
 5 Por ejemplo, tal como se muestra en el esquema 2, puede prepararse ácido 3-amino-6-sustituido-pirazin-2-carboxílico a partir de su correspondiente 3-amino-6-sustituido-pirazin-2-carboxilato de metilo partiendo de 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo. Un compuesto (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il) protegido (por ejemplo, (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo), se prepara después partiendo de 3-fluoro-2-nitropiridina. El 3-amino-6-sustituido-pirazin-2-carboxilato de metilo se hace reaccionar después con un compuesto (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il) protegido, después se desprotege para producir un compuesto 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-sustituido-pirazin-2-carboxamida.
 10

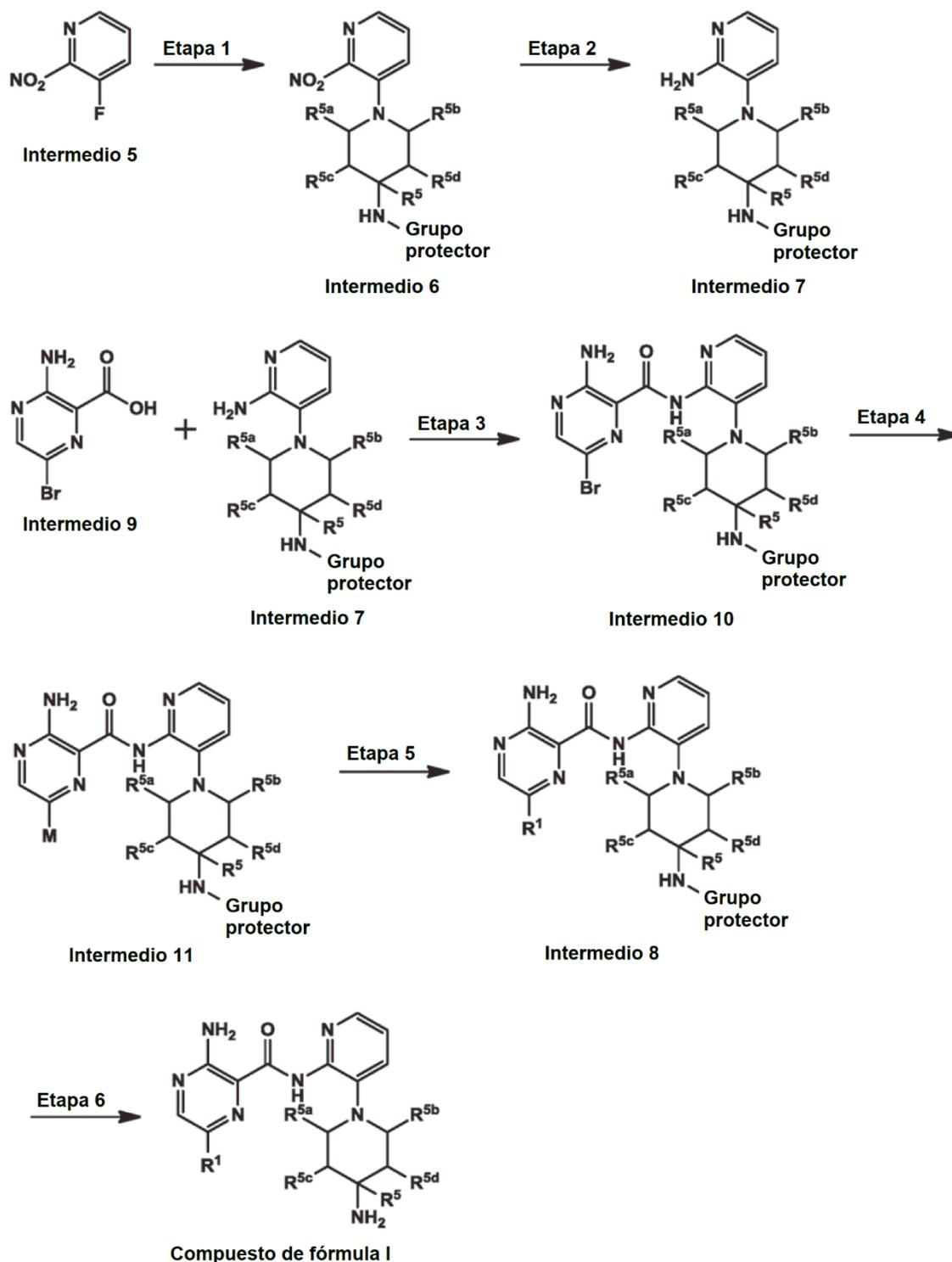
Esquema 2



En un modo alternativo, se pueden obtener compuestos 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-substituido-pirazin-2-carboxamida tal como se muestra en el método 3 (Esquema 3). Por ejemplo, partiendo de 3-fluoro-2-nitropiridina, se prepara un compuesto (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il) protegido. El compuesto (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il) protegido se hace reaccionar después con ácido 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxílico o un ácido protegido (por ejemplo, 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo) para producir una 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-bromo-pirazin-2-carboxamida. La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-bromo-pirazin-2-carboxamida se convierte en dos etapas en el compuesto 3-

amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-sustituido-pirazin-2-carboxamida.

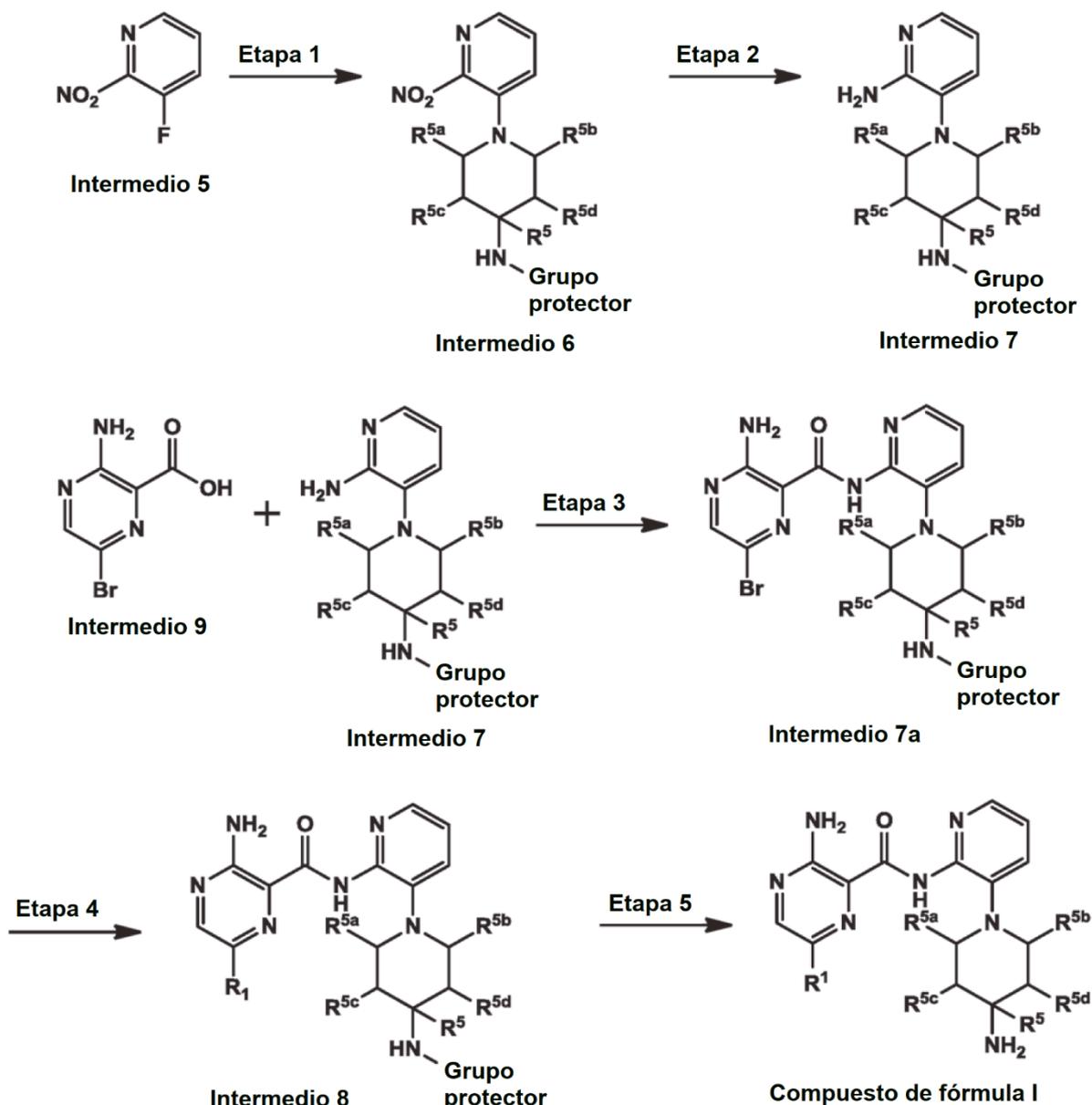
Esquema 3



- 5 En un modo alternativo, se pueden obtener compuestos 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-sustituido-pirazin-2-carboxamida tal como se muestra en el método 4 (Esquema 4). Por ejemplo, partiendo de 3-fluoro-2-nitropiridina, se prepara un compuesto (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il) protegido. El compuesto (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il) protegido se hace reaccionar después con ácido 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxílico o un ácido protegido (por ejemplo, 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo) para producir una 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-bromo-pirazin-2-carboxamida. La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-bromo-pirazin-2-carboxamida se convierte en menos etapas en el compuesto
- 10

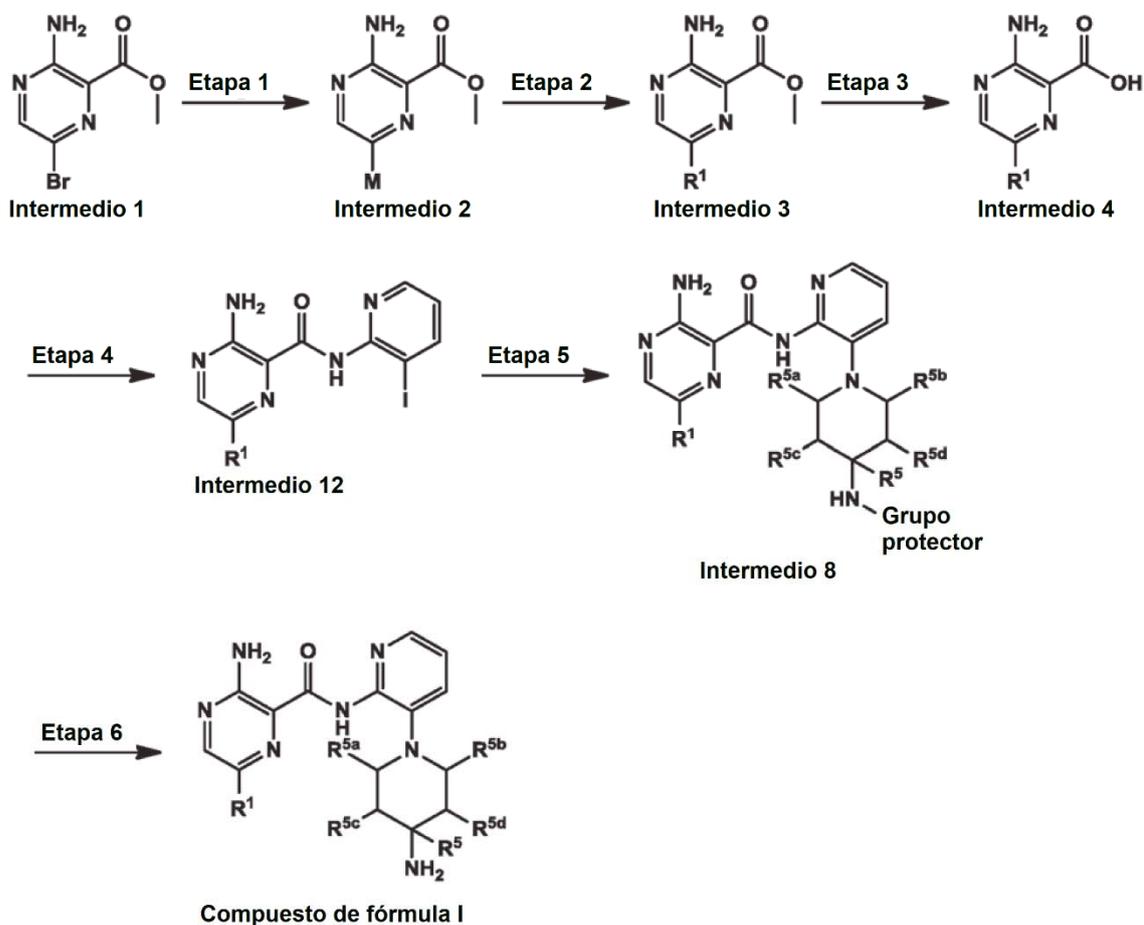
3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-sustituido-pirazin-2-carboxamida.

Esquema 4



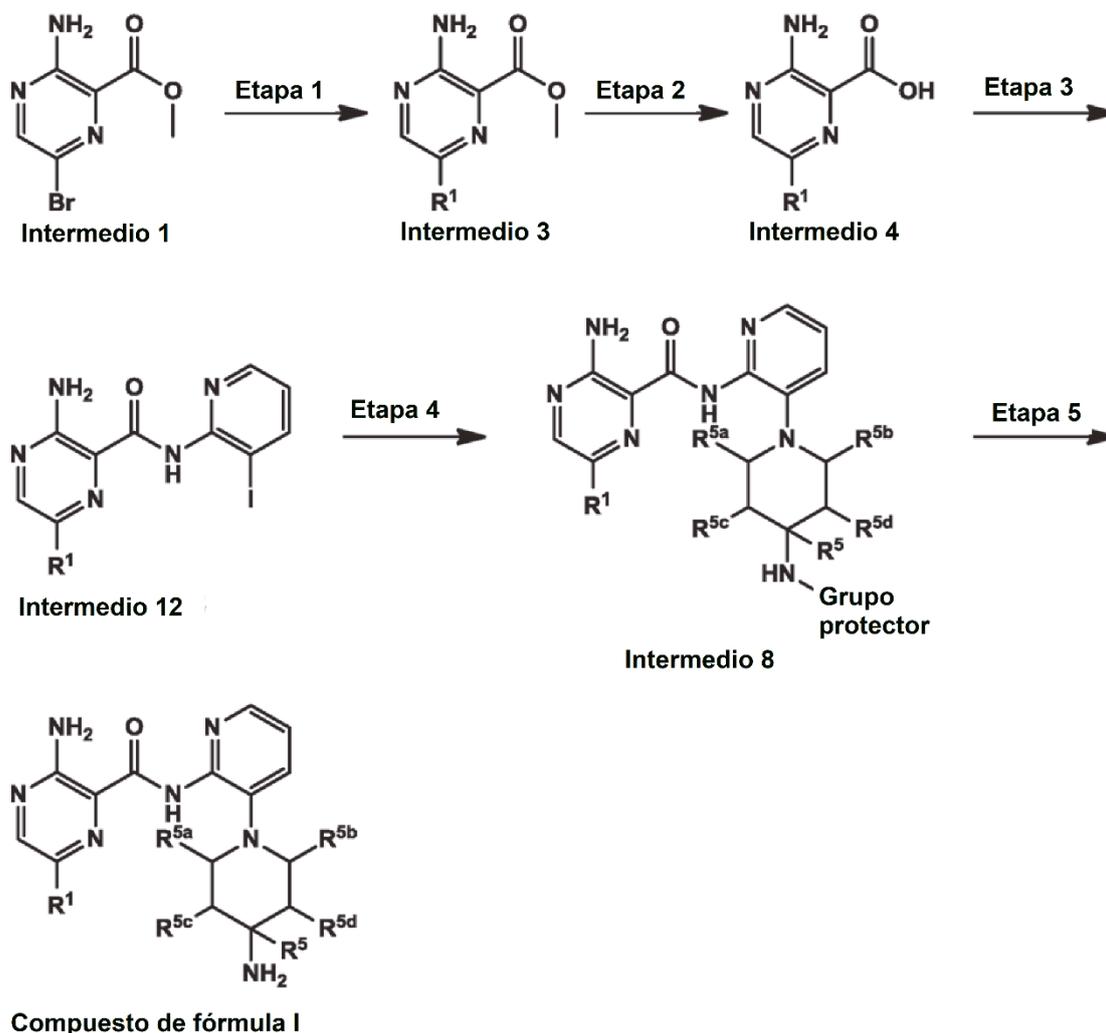
- 5 En un modo alternativo, se pueden obtener compuestos 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-sustituido-pirazin-2-carboxamida tal como se muestra en el método 5 (Esquema 5). Por ejemplo, puede prepararse ácido 3-amino-6-sustituido-pirazin-2-carboxílico a partir de su correspondiente 3-amino-6-sustituido-pirazin-2-carboxilato de metilo partiendo de 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo. El ácido 3-amino-6-sustituido-pirazin-2-carboxílico se hace reaccionar después con 2-amino-3-yodo-piridina para producir el intermedio 12, que se convierte después en compuesto (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il), después se desprotege para producir un compuesto 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-sustituido-pirazin-2-carboxamida.
- 10

Esquema 5



En otro modo alternativo más, pueden prepararse compuestos 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-sustituido-pirazin-2-carboxamida en una etapa sintética menos tal como se muestra en el método 6 (Esquema 6). Por ejemplo, puede prepararse un ácido 3-amino-6-halo-sustituido-pirazin-2-carboxílico a partir de su correspondiente 3-amino-6-sustituido-pirazin-2-carboxilato de metilo partiendo de 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo en una etapa menos. El ácido 3-amino-6-sustituido-pirazin-2-carboxílico se hace reaccionar después con 2-amino-3-yodo-piridina para producir el intermedio 12, que se convierte después en compuesto (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il), después se desprotege para producir un compuesto 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-sustituido-pirazin-2-carboxamida.

Esquema 6



Los compuestos de la invención son útiles *in vitro* o *in vivo* para inhibir el crecimiento de las células cancerosas. Los compuestos pueden usarse en solitario o en composiciones junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de procesamiento y modificadores y potenciadores de liberación de fármaco, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, hidroxipropil-P-ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico y similares, así como combinaciones de dos cualesquiera o más de los mismos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991).

Las cantidades eficaces de los compuestos de la invención generalmente incluyen cualquier cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad de la isoforma de PKC divulgada mediante cualquiera de los ensayos descritos en el presente documento, mediante otros ensayos de actividad de PKC conocidos por los expertos habituales en la técnica o detectando una inhibición o alivio de los síntomas de cáncer.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de transporte para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración particular. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se someta a terapia. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se puede determinar con facilidad mediante experimentación rutinaria y está dentro de la habilidad y el criterio del médico.

Para los fines de la presente invención, una dosis terapéuticamente eficaz será generalmente una dosis diaria total administrada a un hospedador en dosis individuales o divididas puede estar en cantidades, por ejemplo, de desde 0,001 hasta 1000 mg/kg de peso corporal diarios y más preferentemente desde 1,0 hasta 30 mg/kg de peso corporal diarios. Las composiciones de unidades de dosificación pueden contener dichas cantidades de submúltiplos de los mismos para componer la dosis diaria.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, por vía sublingual, por aerosolización o pulverización por inhalación, por vía rectal o por vía tópica en formulaciones de unidad de dosificación que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, convencionales, según se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de ionoforesis. El término parenteral, tal como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutánea, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión.

Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, de acuerdo con la técnica conocida, usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-propanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los supositorios para administración rectal del fármaco pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles, que son sólidos a temperatura normal pero líquidos a la temperatura rectal y por lo tanto se derretirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como agua. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, ciclodextrinas y agentes edulcorantes, saporíferos y perfumantes.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Tal como se conoce en la técnica, los liposomas se obtienen generalmente a partir de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman mediante cristales líquidos mono o multilamelares hidratados que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Se conocen en la técnica métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.W., pág. 33 y siguientes (1976).

Si bien los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más de otros agentes usados en el tratamiento del cáncer. Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación con agentes terapéuticos y agentes antineoplásicos conocidos y las combinaciones de los compuestos divulgados actualmente con otros agentes antineoplásicos o quimioterapéuticos están dentro del alcance de la invención. Pueden encontrarse ejemplos de dichos agentes en *Cancer Principles and Practice of Oncology*, V. T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams y Wilkins Publishers. Un experto habitual en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y del cáncer en cuestión. Dichos agentes antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: moduladores de los receptores de estrógenos, moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la señalización de la proliferación y la supervivencia celular, agentes inductores de apoptosis y agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular. Los compuestos de la invención también son útiles cuando se administran junto con radioterapia.

Por lo tanto, en una realización de la invención, los compuestos de la invención también se usan junto con agentes antineoplásicos conocidos que incluyen, por ejemplo, moduladores de los receptores de estrógenos, moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa y otros inhibidores de la angiogénesis.

Los moduladores de los receptores de estrógenos son compuestos que interfieren con o inhiben la unión del estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de los moduladores de los receptores de estrógenos incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646.

Los moduladores de los receptores de andrógenos son compuestos que interfieren con o inhiben la unión de los andrógenos a un receptor de andrógenos. Los ejemplos representativos de moduladores de los receptores de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona. Los moduladores de los receptores retinoides son compuestos que interfieren o inhiben la unión de los retinoides a un receptor de retinoides. Los ejemplos de moduladores de los receptores de retinoides incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, LX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil) retinamida y N4-carboxifenilo retinamida.

Los agentes citotóxicos y/o citostáticos son compuestos que provocan la muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente interfiriendo directamente con el funcionamiento de la célula o inhibiendo o interfiriendo con la mitosis celular, incluyendo agentes de alquilación, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos activables por hipoxia, agentes inhibidores de los microtúbulos/estabilizadores de los microtúbulos, inhibidores de las quinesinas mitóticas, inhibidores de las quinasas implicadas en la progresión mitótica, antimetabolitos; modificadores de la respuesta biológica; agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, factores de crecimiento hematopoyético, agentes terapéuticos dirigidos contra anticuerpos monoclonales, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de proteasoma e inhibidores de ubiquitina ligasa. Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilito de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, *cis*-aminadiclora(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platino (II)] tetracloruro de bis[diamina(cloro)platino (II)], diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-desamino-3'-morfolin-13-desoxo-10-hidroxicarmomicina, anamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-demetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase el documento WO 00/50032). Un ejemplo representativo de un compuesto activable por hipoxia es tirapazamina. Los inhibidores del proteasoma incluyen, pero no se limitan a, lactacistina y bortezomib. Los ejemplos de agentes inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cernadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benzeno sulfonamida, anhdrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolin-L-butilamida, TDX258, los epotilones (véanse por ejemplo las patentes de Estados Unidos n.º 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797. Los ejemplos representativos de inhibidores de la topoisomerasa incluyen topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilidenchartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro-(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1'-de]acridin-6-ona, N-[1-[2-(diethylamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridin-4-carboxamida, 6-[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna. Se describen ejemplos de inhibidores de las quinesinas mitóticas, tales como la quinesina mitótica humana KSP, en las publicaciones PCT WO 01/30768 y WO 01/98278, WO 03/050.064 (19 de junio de 2003), WO 03/050.122 (19 de junio de 2003), WO 03/049.527 (19 de junio de 2003), WO 03/049.679 (19 de junio de 2003), WO 03/049.678 (19 de junio de 2003) y WO 03/39460 (15 de mayo de 2003) y solicitudes PCT pendientes. n.º US03/06403 (presentada el 4 de marzo de 2003), US03/15861 (presentada el 19 de marzo de 2003), US03/15810 (presentada el 19 de marzo de 2003), US03/18482 (presentada el 12 de junio de 2003) y US03/18694 (presentada el 12 de junio de 2003). En una realización, los inhibidores de las quinesinas mitóticas incluyen, pero no se limitan a inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK, inhibidores de Kif14, inhibidores de Mfosf1 e inhibidores de Rab6-KIFL.

Los inhibidores de las cinasas implicadas en la progresión mitótica incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la

quinasa aurora, inhibidores de las cinasas de tipo Polo (PLK) (por ejemplo, inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1. Los agentes antiproliferativos incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001 y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, fosteabina de sodio hidratada, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manohéptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,1-diazatetraciclo(7.4,1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosil citosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona. Ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos contra anticuerpos monoclonales incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a una célula cancerosa específica o a un anticuerpo monoclonal específico de una célula diana. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, Bexxar. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los compuestos que tienen actividad inhibidora para la HMG-CoA reductasa pueden identificarse fácilmente usando ensayos bien conocidos en la técnica tales como los descritos o citados en las patentes de Estados Unidos n.º 4.231.938 y WO 84/02131. Los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, lovastatina (MEVACOR®; véanse las patentes de Estados Unidos n.º 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las patentes de Estados Unidos n.º 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las patentes de Estados Unidos n.º 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse las patentes de Estados Unidos n.º 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896) y atorvastatina (LIPITOR®; véanse las patentes de Estados Unidos n.º 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952). Las fórmulas estructurales de estos inhibidores y de inhibidores de la HMG-CoA reductasa adicionales que se pueden usar en los presentes métodos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", *Chemistry & Industry*, págs. 85-89 (5 de febrero de 1996) y patentes de Estados Unidos n.º 4.782.084 y 4.885.314. En una realización, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona entre lovastatina y simvastatina.

Los inhibidores de la prenil-proteína transferasa son compuestos que inhiben cualquiera o cualquier combinación de las enzimas prenil-proteína transferasas, incluyendo farnesil-proteína transferasa (FPTasa), geranilgeranil-proteína transferasa de tipo I (GGPTasa-I) y geranilgeranil-proteína transferasa de tipo II (GGPTasa-II, denominada también Rab GGPTasa). Los ejemplos de compuestos la prenil-proteína transferasa incluyen (±)-6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)quinolinona, (-)-6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, (+)-6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, 5(S)-n-butil-1-(2,3-dimetilfenil)-4-[1-(4-cianobencil)-5-imidazolilmetil]-2-piperazinona, (S)-1-(3-clorofenil)-4-[1-(4-cianobencil)-5-imidazolilmetil]-5-[2-(etanosulfonil)metil]-2-piperazinona, 5(S)-n-butil-1-(2-metilfenil)-4-[1-(4-cianobencil)-5-imidazolilmetil]-2-piperazinona, 1-(3-clorofenil)-4-[1-(4-cianobencil)-2-metil-5-imidazolilmetil]-2-piperazinona, 1-(2,2-difeniletil)-3-[N-(1-(4-cianobencil)-1H-imidazol-5-iletil)carbamoil]piperidina, 4-{[4-hidroxiometil-4-(4-cloropiridin-2-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-2-metilimidazol-1-ilmetil}benzonitrilo, 4-{[5-[4-hidroxiometil-4-(3-clorobencil)-piperidin-1-ilmetil]-2-metilimidazol-1-il-metil}benzonitrilo, 4-{[3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)encil]-3H-imidazol-4-ilmetil]-benzonitrilo, 4-{[3-[4-(5-cloro-2-oxo-2H-[1,2]bipiridin-5-il)metil]-3H-imidazol-4-il-metil}benzonitrilo, 4-{[3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-ilmetil)-3H-imidazol-4-ilmetil]benzonitrilo, 18,19-dihidro-19-oxo-5H,17H-6,10:12,16-dimeten-1H-imidazo[4,3-c][1,11,4]dioxazaciclo-nonadecin-9-carbonitrilo, (±)-19,20-dihidro-19-oxo-5H-18,21-etan-12,14-eten-6,10-meten-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k][1,6,9,12]oxatriaza-ciclooctadecin-9-carbonitrilo, 19,20-dihidro-19-oxo-5H,17H-18,21-etan-6,10:12,16-dimeten-22H-imidazo[3,4-h][1,8,11,14]oxatriazacicloicosin-9-carbonitrilo y (+.-)-19,20-dihidro-3-metil-19-oxo-5H-18,21-etan-12,14-eten-6,10-meten-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k][1,6,9,12]oxa-triazaciclooctadecin-9-carbonitrilo. Se pueden encontrar otros ejemplos de inhibidores de la prenil-proteína transferasa en las siguientes publicaciones y patentes: documento WO 96/30343, documento WO 97/18813, documento WO 97/21701, documento WO 97/23478, documento WO 97/38665, documento WO 98/28980, documento WO 98/29119, documento WO 95/32987, patente de los Estados Unidos n.º 5.420.245, patente de los Estados Unidos n.º 5.523.430, patente de los Estados Unidos n.º 5.532.359, patente de los Estados Unidos n.º 5.510.510, patente de los Estados Unidos n.º 5.589.485, patente de los Estados Unidos n.º 5.602.098, publicación de patente europea 0 618 221, publicación de patente europea 0 675 112, publicación de patente europea 0 604 181, publicación de patente europea 0 696 593, documento WO 94/19357, documento WO 95/08542, documento WO 95/11917, documento WO 95/12612, documento WO 95/12572, documento WO 95/10514, patente de los Estados Unidos n.º 5.661.152, documento WO 95/10515, documento WO 95/10516, documento WO 95/24612, documento WO 95/34535, documento WO 95/25086, documento WO 96/05529, documento WO 96/06138, documento WO 96/06193, documento WO 96/16443, documento WO 96/21701, documento WO 96/21456, documento WO 96/22278, documento WO 96/24611, documento WO 96/24612, documento WO 96/05168, documento WO 96/05169, documento WO 96/00736, patente de los Estados Unidos n.º 5.571.792, documento WO 96/17861, documento WO 96/33159, documento WO 96/34850, documento WO 96/34851, documento WO 96/30017, documento WO 96/30018, documento WO 96/30362, documento WO 96/30363, documento WO 96/31111, documento WO 96/31477, documento WO 96/31478, documento WO 96/31501, documento WO 97/00252, documento WO 97/03047, documento WO 97/03050, documento WO 97/04785, documento WO 97/02920, documento WO 97/17070, documento WO 97/23478, documento WO 97/26246, documento

WO 97/30053, documento WO 97/44350, documento WO 98/02436 y patente de los Estados Unidos n.º 5.532.359. Para un ejemplo del papel de un inhibidor de la prenil-proteína transferasa sobre la angiogénesis, véase *European J. of Cancer* 35(9):1394-1401 (1999).

5 Inhibidores de la angiogénesis se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina quinasa, tales como los inhibidores de los receptores de la tirosina quinasa Fit-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de los factores de crecimiento derivados de epidermis, derivados de fibroblastos o
 10 derivados de plaquetas, inhibidores de la MMP (metaloproteasa de la matriz), bloqueadores de la integrina, interferón alfa, interleucina-12, polisulfato de pentosán, inhibidores de la ciclooxigenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina e ibuprofeno, así como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 tales como celecoxib y rofecoxib (PNAS 89:7384 (1992); JNCI 69:475 (1982); Arch. Ophthalmol. 108:573 (1990); *Anat. Rec.*, (238):68 (1994); FEBS Letters 372:83 (1995); *Clin. Orthop.* 313:76 (1995); J. Mol. Endocrinol. 16:107 (1996); Jpn. J. Pharmacol. 75:105 (1997); *Cancer Res.* 57:1625 (1997); Cell 93:705 (1998); Intl. J. Mol. Med. 2:715 (1998); *J. Biol.*
 15 *Chem.* 274:9116 (1999)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboximidotriazol, combretastatina A4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonol)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de la angiotensina II (véase Fernández *et al.*, J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)) y anticuerpos contra VEGF (véase, *Nature Biotechnology*, 17:963-968 (octubre de 1999); Kim *et al.*, *Nature*, 362:841-844 (1993); documento WO 00/44777 y documento WO 00/61186). Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y también pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase una revisión en *Clin. Chem. La. Med.* 38:679-692 (2000)). Ejemplos de dichos agentes que modulan o inhiben las rutas de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero no se limitan a, heparina (véase, *Thromb. Haemost.* 80:10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activable por trombina activa [TAFIa]) (véase *Trombosis Res.* 101:329-354 (2001)). Se han descrito inhibidores de TAFIa en la publicación PCT WO 03/013.526 y n.º de serie de Estados Unidos n.º 60/349.925 (presentada el 18 de enero de 2002). La invención también incluye combinaciones de los compuestos de la invención con AINEs que son inhibidores selectivos de COX-2 (generalmente definidos como aquellos que poseen una especificidad para inhibir COX-2 sobre COX-1 de al menos 100 veces, como se midió por la relación de la CI₅₀ para COX-2 sobre la CI₅₀ para COX-1 evaluadas mediante ensayos celulares o microsomales). Dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, los desvelados en la patente de Estados Unidos n.º 5.474.995, emitida el 12 de diciembre de 1995, patente de los Estados Unidos n.º 5.861.419, emitida el 19 de enero de 1999, patente de los Estados Unidos n.º 6.001.843, emitida el 14 de diciembre de 1999, patente de los Estados Unidos n.º 6.020.343, emitida el 1 de febrero de 2000, patente de los Estados Unidos n.º 5.409.944, emitida el 25 de abril de 1995, patente de los Estados Unidos n.º 5.436.265, emitida el 25 de julio de 1995, patente de los Estados Unidos n.º 5.536.752, emitida el 16 de julio de 1996, patente de los Estados Unidos n.º 5.550.142, emitida el 27 de agosto de 1996, patente de los Estados Unidos n.º 5.604.260, emitida el 18 de febrero de 1997, patente de los Estados Unidos n.º 5.698.584, emitida el 16 de diciembre de 1997, patente de los Estados Unidos n.º 5.710.140, emitida el 20 de enero de 1998, documento WO 94/15932, publicada el 21 de julio de 1994, patente de los Estados Unidos n.º 5.344.991, emitida el 6 de junio de 1994, patente de los Estados Unidos n.º 5.134.142, emitida el 28 de julio de 1992, patente de los Estados Unidos n.º 5.380.738, emitida el 10 de enero de 1995, patente de los Estados Unidos n.º 5.393.790, emitida el 20 de febrero de 1995, patente de los Estados Unidos n.º 5.466.823, emitida el 14 de noviembre de 1995, patente de los Estados Unidos n.º 5.633.272, emitida el 27 de mayo de 1997 y la patente de Estados Unidos n.º 5.932.598, emitida el 3 de agosto de 1999. Inhibidores representativos de COX-2 que son útiles en los métodos de la presente invención incluyen 3-fenil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina. Los compuestos que se describen como inhibidores específicos de COX-2 y son por lo tanto útiles en la presente invención, y los métodos de síntesis de los mismos, pueden encontrarse en las patentes siguientes, solicitudes pendientes y publicaciones: documento WO 94/15932, publicada el 21 de julio de 1994, patente de los Estados Unidos n.º 5.344.991, emitida el 6 de junio de 1994, patente de los Estados Unidos n.º 5.134.142, emitida el 28 de julio de 1992, patente de los Estados Unidos n.º 5.380.738, emitida el 10 de enero de 1995, patente de los Estados Unidos n.º 5.393.790, emitida el 20 de febrero de 1995, patente de los Estados Unidos n.º 5.466.823, emitida el 14 de noviembre de 1995, patente de los Estados Unidos n.º 5.633.272, emitida el 27 de mayo de 1997, patente de los Estados Unidos n.º 5.932.598, emitida el 3 de agosto de 1999, patente de los Estados Unidos n.º 5.474.995, emitida el 12 de diciembre de 1995, patente de los Estados Unidos n.º 5.861.419, emitida el 19 de enero de 1999, patente de los Estados Unidos n.º 6.001.843, emitida el 14 de diciembre de 1999, patente de los Estados Unidos n.º 6.020.343, emitida el 1 de febrero de 2000, patente de los Estados Unidos n.º 5.409.944, emitida el 25 de abril de 1995, patente de los Estados Unidos n.º 5.436.265, emitida el 25 de julio de 1995, patente de los Estados Unidos n.º 5.536.752, emitida el 16 de julio de 1996, patente de los Estados Unidos n.º 5.550.142, emitida el 27 de agosto de 1996, patente de los Estados Unidos n.º 5.604.260, emitida el 18 de febrero de 1997, patente de los Estados Unidos n.º 5.698.584, emitida el 16 de diciembre de 1997 y la patente de Estados Unidos n.º 5.710.140, emitida el 20 de enero de 1998. Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, endostatina, ucraína, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaespиро[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato de manopentanosulfatado, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolcarbonilimino][N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino)-bis-(1,3-naftalen disulfonato) y 3-[[2,4-dimetilpirrol-5-il]metilen]-2-indolinona (SU5416).

Los agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular son compuestos que inhiben a las proteínas cinasas que transducen señales de punto de control del ciclo celular, sensibilizando de este modo a la célula cancerosa frente a agentes que dañan al ADN. Dichos agentes incluyen inhibidores de las cinasas ATR, ATM, Chk1 y Chk2 e inhibidores de cdk y cdc cinasa y se ilustran específicamente por 7-hidroxiestaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

Los inhibidores de la proliferación celular y la vía de señalización de supervivencia son agentes farmacéuticos que inhiben a receptores de la superficie celular y cascadas de transducción de señales aguas abajo de dichos receptores de la superficie. Dichos agentes incluyen inhibidores de EGFR (por ejemplo gefitinib y erlotinib), inhibidores de ERB-2 (por ejemplo, trastuzumab), inhibidores de IGFR, inhibidores de receptores de citocinas, inhibidores de MET, inhibidores de PI3K (por ejemplo, LY294002), serina/treonina quinasas (incluyendo, pero sin limitación, inhibidores de Akt tales como los descritos en los documentos WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140 y WO 02/083138), inhibidores de Raf cinasa (por ejemplo, BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo, CI-1040 y PD-098059) e inhibidores de mTOR (por ejemplo, rapamicina, everolimus y Wyeth CCI-779). Dichos agentes incluyen compuestos inhibidores de molécula pequeña y antagonistas de anticuerpos.

Los agentes que inducen la apoptosis incluyen activadores de miembros de la familia de receptor de TNF (incluyendo los receptores TRAIL).

En ciertas realizaciones de la invención preferidas en el presente documento, los agentes representativos útiles en combinación con los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento del cáncer incluyen, por ejemplo, irinotecán, topotecán, gemcitabina, 5-fluorouracilo, leucovorina, carboplatino, cisplatino, taxanos, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, imatinib (Gleevec™), nilotinib (Tasigna™), everolimus (Afinitor™), antraciclina, rituximab, trastuzumab, así como otros agentes quimioterapéuticos para el cáncer.

Los anteriores compuestos a emplear en combinación con los compuestos de la invención pueden usarse en cantidades terapéuticas tal como se indica en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) 47ª edición (1993) o dichas cantidades terapéuticamente útiles tal como serían conocidas por un experto habitual en la técnica.

Los compuestos de la invención y los otros agentes antineoplásicos pueden administrarse a las dosis clínicas máximas recomendadas o a dosis menores. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones de la invención pueden variarse para obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. La combinación puede administrarse en forma de composiciones separadas o como una forma farmacéutica que contiene ambos agentes. Cuando se administra en forma de una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas, que se administran al mismo tiempo o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

Los antiestrógenos, tales como el tamoxifeno, inhiben el crecimiento del cáncer de mama mediante la inducción de la detención del ciclo celular, efectuando la acción del inhibidor del ciclo celular p27Kip. Recientemente, se ha demostrado que la activación de la vía de Ras-Raf-MAP cinasa altera el estado de fosforilación de p27Kip, de tal forma que se atenúa su actividad inhibidora en la detención del ciclo celular, contribuyendo de este modo a la resistencia a los antiestrógenos (Donovan et al., J. Biol. Chem. 276:40888, 2001). Como se informa por Donovan et al., la inhibición de la señalización de MAPK mediante el tratamiento con el inhibidor de MEK cambió el estado de fosforilación de p27 en líneas celulares de cáncer de mama resistentes a hormonas y al hacer esto, se restauró la sensibilidad a las hormonas. Por consiguiente, en un aspecto, los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de cánceres dependientes de hormonas, tales como los cánceres de mama y próstata, para revertir la resistencia a las hormonas comúnmente observada en estos cánceres con agentes anticáncer convencionales.

En los cánceres hematológicos, tales como la leucemia mielógena crónica (CML), la traslocación cromosómica es responsable de la tirosina cinasa BCR-AB1 activada de manera constitutiva. Los pacientes afectados son sensibles a Gleevec, un inhibidor de tirosina cinasa de molécula pequeña, como resultado de la inhibición de la actividad de Abl cinasa. Sin embargo, muchos pacientes con enfermedad en estadio avanzado responden inicialmente a Gleevec, pero posteriormente tienen una recidiva debido a mutaciones que confieren resistencia en el dominio de cinasa de Ab1. Los estudios *in vitro* han demostrado que BCR-Av1 emplea la vía de Raf cinasa para provocar sus efectos. Además, la inhibición de más de una cinasa en la misma vía proporciona protección adicional contra mutaciones que confieren resistencia. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención se usan en combinación con al menos un agente adicional, tal como Gleevec™ o Tasigna™ en el tratamiento de cánceres hematológicos, tales como la leucemia mielógena crónica (CML), para revertir o prevenir la resistencia al al menos un agente adicional.

Los compuestos de la invención son útiles para inhibir al menos una serina/treonina cinasa en la vía de señalización de Jak/Stat en un sujeto o para tratar una afección biológica mediada por una vía de señalización de PKC en un sujeto. La inhibición o el tratamiento puede comprender administrar una composición terapéutica que comprende al menos un compuesto de la invención eficaz para inhibir la actividad de la al menos una serina/treonina cinasa en la vía de señalización de PKC en el sujeto.

Las composiciones terapéuticas de acuerdo con este aspecto de la invención son útiles para tratar a pacientes que necesitan dichos inhibidores (por ejemplo, aquellos que padecen cáncer mediado por señalización anormal de PKC). Los tipos de cáncer mediados por la señalización anormal de PKC incluyen, por ejemplo, melanoma, melanoma uveal, linfoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) y cánceres resistentes a ibrutinib, cáncer papilar, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cánceres hematológicos, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfoblástica aguda (ALL) y leucemia mieloide aguda.

Los compuestos de la invención son útiles para inhibir a PKC α , PKC θ y GSK β en un sujeto humano o animal. La inhibición puede comprender administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las realizaciones de compuestos de la invención a un sujeto que lo necesite.

La presente invención se comprenderá más fácilmente haciendo referencia a los ejemplos siguientes, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de la presente invención.

Las cadenas laterales representativas para su uso en los compuestos de los ejemplos siguientes generalmente pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos siguientes:

Ejemplos

En referencia a los ejemplos siguientes, los compuestos de las realizaciones preferidas se sintetizaron usando los métodos descritos en el presente documento u otros métodos, que se conocen en la técnica. Los ejemplos que detallan compuestos que no son de fórmula (II) se incluyen con fines de referencia.

Los compuestos y/o intermedios se caracterizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un sistema de cromatografía Waters Millenium con un módulo de separación 2695 (Milford, MA). Las columnas analíticas eran Phenomenex Luna C18 -5 μ de fase inversa, 4,6 x 50 mm, de Alltech (Deerfield, IL). Se usó una elución en gradiente (velocidad de 2,5 ml/min), normalmente partiendo con acetonitrilo al 5 % /agua al 95 % y progresando a acetonitrilo al 100 % durante un periodo de 10 minutos. Todos los disolventes contenían ácido trifluoroacético al 0,1 % (TFA). Los compuestos se detectaron por absorción de luz ultravioleta (UV) a 220 o 254 nm. Los disolventes de la HPLC eran de Burdick y Jackson (Muskegan, MI) o Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

En algunos casos, la pureza se evaluó por cromatografía de capa fina (TLC) usando placas de gel de sílice con respaldo de vidrio o plástico, tales como, por ejemplo, láminas flexibles Baker-Flex Silica Gel 1B2-F. Los resultados de la TLC se detectaron visualmente con facilidad bajo luz ultravioleta o empleando vapor de yodo y otras técnicas de tinción distintas bien conocidas.

Los compuestos y/o intermedios se caracterizaron por LCMS. Las condiciones generales son las siguientes.

Los espectros de masas de baja y alta resolución se obtuvieron en sistemas LC/MS usando métodos de ionización por electronebulización de una gama de instrumentos de las siguientes configuraciones: Baja resolución - Sistema Agilent 1100 HPLC-UV equipado con espectrómetro de masas Waters ZQ y detectores Shimadzu ELSD; Baja resolución - Sistema Waters AcQuity UPLC-UV equipado con espectrómetro de masas Waters SQ y detectores Thermo CAD; Alta resolución - Sistema Waters AcQuity UPLC-UV equipado con un espectrómetro de masas Waters LCT Premier. [M+H]⁺ se refiere al ion molecular protonado de la especie química.

Métodos de instrumentos analíticos

Métodos de MS de baja resolución

Agilent 1100 HPLC-UV con espectrómetro de masas Waters ZQ

Método ácido: Columna: Sunfire C18, 3x30 mm, 3,5 μ m, temperatura 40 °C, volumen de inyección 2 μ l; Disolvente A: TFA al 0,05 % en agua; Disolvente B: acetonitrilo; Gradiente: 5-95 %.

Método básico: Columna: Xbridge C18, 3x30 mm, 3,5 μ m, temperatura 40 °C, volumen de inyección 2 μ l; Disolvente A: NH₄OH 5 mM en agua; Disolvente B: acetonitrilo; Gradiente: 5-95 %.

Método de MS de baja resolución

Waters AcQuity equipado con espectrómetro de masas Waters SQ

Método ácido: Columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1x50 mm, 1,7 μ m, temperatura 50 °C, volumen de inyección 1,5 μ l; Disolvente A: TFA al 0,05 % en agua; Disolvente B: acetonitrilo; Gradiente: 2-98 % en 1,7 min.

Método neutro: Columna: Acquity BEH C18 1,7 μ m 2,1x50 mm - 50 °C; Disolvente A: agua + Amm Ace 3,75 mM +

CAN al 2 %; Disolvente B: ACN +Amm Ace 3,75 mM + agua al 5 %; Gradiente: del 2 al 98 % de B durante 1,7 min - velocidad 1 ml/min.

Método de HRMS

5 Waters AcQuity UPLC-UV equipado con espectrómetro de masas Waters LCT Premier

10 Método ácido: Columna: ACQUITY UPLC BEH C18, 130 Å, 1,7 um, 2,1 mm X 50 mm - temp: 50 °C; Disolvente A: AGUA + ácido fórmico al 0,1 %; Disolvente B: Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %; Gradiente: 2-98 % de disolvente B en 7,5 min; Velocidad de escaneo: 0,2 s, sobre el intervalo de 120-1100 Daltons.

15 Método básico: Columna: ACQUITY UPLC BEH C18, 130 Å, 1,7 um, 2,1 mm X 50 mm - temp: 50 °C; Disolvente A: agua + NH₄OH 5 mM; Disolvente B: NH₄OH 5 mM en acetonitrilo; Gradiente 2-98 % en 7,5 min; Velocidad de escaneo: 0,2 s, sobre el intervalo de 120-1100 Daltons.

El análisis por resonancia magnética nuclear (RMN) se realizó en un espectrómetro de RMN Bruker de 400 MHz usando ICON-RMN, con el programa de control TopSpin. Los espectros se midieron a 298 K, a menos que se indique otra cosa y se referenciaron en relación con el desplazamiento químico del disolvente.

20 La pureza de algunos de los compuestos se evalúa por análisis elemental (Desert Analytics, Tucson, AZ).

Los puntos de fusión se determinan en un aparato Mel-Temp de Laboratory Devices (Holliston, MA).

25 Las separaciones preparativas se llevaron a cabo usando un sistema de HPLC Waters 2545 equipado con detección de espectrómetro de masas Waters PDA 2998 y/o Waters 3100.

UV desencadenado por ácido: agua/acetonitrilo con un modificador de TFA al 0,1 %, caudal 75 ml/min, volumen de inyección 1,5 ml; Columna: Waters Sunfire 30 mm ID x 50 mm, partícula de 5 µm.

30 UV desencadenado por base: agua/acetonitrilo con NH₄OH 5 mM, caudal 75 ml/min, volumen de inyección 1,5 ml; Columna: Waters X-Bridge 30 mm ID x 50 mm, partícula de 5 µm.

Métodos:

35 Todos los métodos ejecutan un gradiente enfocado desde el % inicial de acetonitrilo hasta el % final de acetonitrilo durante 3,5 minutos con una parada inicial de 10 segundos. Después del gradiente, todos los métodos pasan a acetonitrilo al 95 % durante 30 segundos y se mantienen ahí durante 1,5 minutos antes de volver a las condiciones iniciales. Las condiciones iniciales y finales para cada gradientes son como siguen:

40 Método 0: acetonitrilo al 5-12 %
 Método 1: acetonitrilo al 7,5-20 %
 Método 2: acetonitrilo al 10-30 %
 Método 3: acetonitrilo al 15-40 %
 45 Método 4: acetonitrilo al 25-50 %
 Método 5: acetonitrilo al 35-60 %
 Método 6: acetonitrilo al 45-70 %
 Método 7: acetonitrilo al 55-80 %
 50 Método 8: acetonitrilo al 65-95 %

Debería entenderse que los compuestos orgánicos de acuerdo con las realizaciones preferidas pueden mostrar el fenómeno de tautomerismo. Como las estructuras químicas incluidas en esta memoria descriptiva solo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, debería entenderse que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada.

55 Se entiende que la invención no se limita a las realizaciones mostradas en el presente documento para ilustración, pero abarca todas las formas de las mismas que entran dentro del alcance de la anterior divulgación.

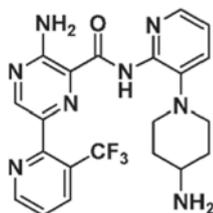
60 En los ejemplos siguientes así como en toda la aplicación, las abreviaturas siguientes tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados habitualmente aceptados.

ABREVIATURAS

DCM	diclorometano
DIEA	diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida

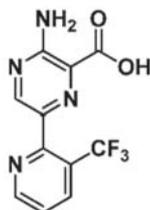
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
ACN	acetonitrilo
BA	biodisponibilidad
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
TA o ta	temperatura ambiente
TDMSCI	<i>tert</i> -butildimetilsililcloruro
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
Tiempo de ret.	Tiempo de retención

MS	Espectro de masas
HRMS	Espectros de masas de alta resolución
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillitio
DBAD	diisobutilazadicarboxilato
TFA	ácido trifluoroacético
h	hora
g	gramo
l	litro
equiv	equivalente
min	minuto
mmol	milimoles
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
n ₂	nitrógeno
MTBE	metil tertbutiléter
ml	mililitro
SiO ₂	gel de sílice
NaH	hidruro sódico
TLC	cromatografía de capa fina
KMnO ₄	permanganato de potasio
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
AMRI	Albany Molecular Research Inc
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
DIAD	diisopropilazadicarboxilato
HCl	ácido clorhídrico
DCE	dicloroetano
NH ₃	amoníaco
HCOOH	ácido fórmico
Boc	carboxilato de <i>tert</i> -butilo
IPA	isopropanol
mg	miligramo

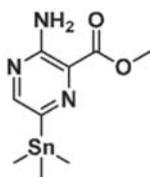
Ejemplo 1: 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

5

1) Síntesis de ácido 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxílico



10 Etapa 1. Síntesis de 3-amino-6-(trimetilestannil)pirazin-2-carboxilato de metilo

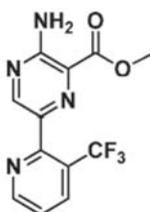


15 En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 500 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, se suspendieron 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo (25 g, 108 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6,23 g, 5,39 mmol) en 1,2-dimetoxietano (200 ml) a ta (temperatura ambiente) en atmósfera de argón. La mezcla se desgasificó y se lavó abundantemente con argón (dos veces) y se añadió hexametilditina (29,0 ml, 140 mmol) mediante una jeringa a través de un septo de goma, la mezcla se desgasificó y se lavó abundantemente con argón otra vez y se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. Se añadieron agua (400 ml) y acetato de etilo (200 ml), se agitó durante 20 minutos y se filtró a través de celite. El filtrado se transfirió a un embudo de separación, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se filtró sobre gel de sílice con heptano, después un disolvente mezcla de (acetato de etilo 1:9 heptano) y finalmente una mezcla de disolventes (acetato de etilo 2:8 heptano) que dio 3-amino-6-(trimetilestannil)pirazin-2-carboxilato de metilo (20,92 g) de un sólido de color amarillo. LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,07 min, M+H = 317,8.

20

25

Etapa 2. Síntesis de 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo

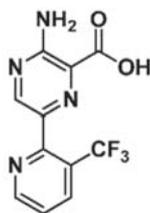


30

En un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético y entrada de argón, se disolvieron 3-amino-6-(trimetilestannil)pirazin-2-carboxilato de metilo (20,92 g, 55,0 mmol), 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina (14,38 g, 60,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (5,54 g, 6,05 mmol) y P(o-Tol)₃ (3,79 g, 12,09 mmol) en DMF (100 ml) a ta, seguido de la adición de NEt₃ (10,72 ml, 77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en atmósfera de argón durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo heptano que dio 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (7,8 g) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 0,93 min, M+H = 299,0.

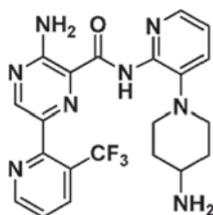
35

40 Etapa 3. Síntesis de ácido 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxílico

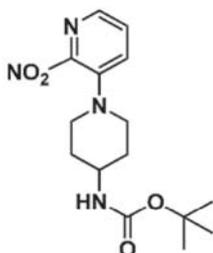


5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético, se disolvió 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (7,8 g, 23,80 mmol) en dioxano (100 ml) a ta. Se disolvió LiOH monohidrato (2,008 g, 47,6 mmol) en agua (25 ml) y se añadió a ta y se agitó durante 1 h. La suspensión se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), la capa orgánica se extrajo de nuevo con agua (2 x 50 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 3 con HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo (3x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron lo que dio ácido 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxílico (6,89 g) en forma de un polvo de color amarillo. LC-MS (Método básico) M+H = 284,9. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm)= 13,04 (s ancho, 0,84 H), 8,92 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 8,71 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,70-7,67 (m, 3H).

15 2) Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

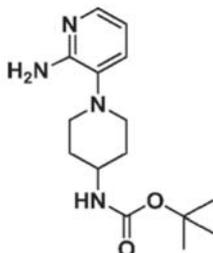


Etapa 1. (1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



20 A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno, se le añadió THF (20 ml), 3-fluoro-2-nitropiridina (1,524 g, 10,73 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,256 gramos, 11,26 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,47 g, 26,8 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se concentró hasta un residuo espeso. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo-heptano lo que dio (1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (3,24 g, 98 % de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,30 min, M+H = 323,3

30 Etapa 2. (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo

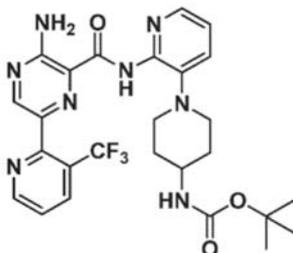


35 A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética purgado con nitrógeno se le añadió (1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (3,2 gramos, 9,93 mmol), THF (75 ml) y Pd/C (1,1 g, Pd al 10 % sobre carbón húmedo). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno hasta que se consumió todo el (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo. Después la reacción se purgó con nitrógeno, se

añadió sulfato de magnesio y se agitó. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite. La almohadilla del filtro se lavó con exceso de DMC. El filtrado se concentró hasta un residuo espeso que se solidificó al vacío. El sólido se secó hasta un peso constante y se usó directamente (2,9 gramos, 99,9 % de rendimiento).

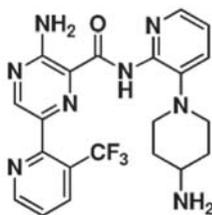
LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,04 min, M+H = 293.

- 5 Etapa 3. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo.



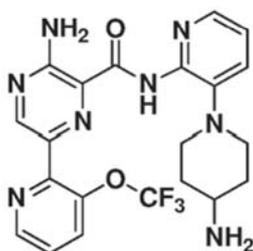
- 10 A un matraz de 25 ml se le añadió ácido 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxílico (332 mg, 1,168 mmol), DMF (4 ml), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (454 mg, 1,194 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,8 ml, 4,58 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante aproximadamente 5 minutos seguido de la adición de (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (311 mg, 1,064 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante una noche. El residuo se inactivó con solución sat. de NaCl (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un sólido oscuro que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un acetato de etilo-heptano. LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,22 min, M+H = 559.

- 20 Etapa 4. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



- 25 A un matraz de 100 ml se le añadió un agitador magnético, (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo y diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron y después se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo en atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se le añadió ácido trifluoroacético (10 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 3 horas a TA. Después, la mezcla se concentró y después el residuo se co-evaporó con tolueno (20 ml). Después el residuo resultante se mezcló con salmuera (20 ml), se saturó con NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un sólido. El sólido se disolvió en diclorometano y se precipitó con heptano. El sólido se filtró y se secó al vacío hasta un peso constante lo que dio 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida (223 mg) con un rendimiento del 95 %. LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,1 min, M+H= 459 RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,74 (s, 1H), 8,97 - 8,84 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 5,2, 1,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 11,1, 4,9 Hz, 2H), 2,87 - 2,49 (m, 3H), 1,45 - 1,14 (m, 3H).

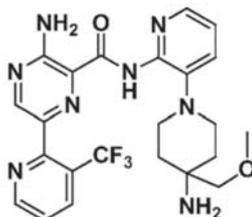
- 40 **Ejemplo 2:** 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



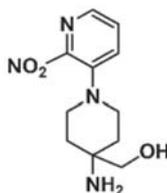
La 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo similar al ejemplo 1 (Método 1) en donde se usó ácido 3-amino-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxílico en lugar de ácido 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxílico lo que dio 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida (1,21 g) con un rendimiento del

77 %. LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 1,12 min, M+H = 475,2
 RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,86 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (dp, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,10 (dt, J = 12,7, 4,0 Hz, 2H), 2,82 - 2,71 (m, 2H), 2,69 - 2,53 (m, 1H), 1,93 - 1,69 (m, 2H), 1,37 (dtd, J = 13,9, 10,5, 3,6 Hz, 2H).

10 **Ejemplo 3: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida**



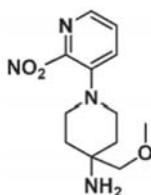
15 Etapa 1: Síntesis de (4-(hidroximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



A un matraz con forma de pera de 25 ml se le añadió 3-fluoro-2-nitropiridina, (0,441 g, 3,1 mmol), (4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,65 g, 2,82 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, (0,839 g, 6,49 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml) y un agitador magnético. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 70 °C durante 3 días. Después, la mezcla se enfrió y se concentró hasta un residuo espeso y se cromatografió directamente sobre gel de sílice (acetato de etiloheptano) lo que dio (4-(hidroximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,668 g, 1,858 mmol) con un rendimiento del 65,8 %.

25 LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,13 min, M+H = 353,5.

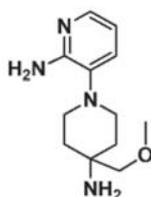
Etapa 2: Síntesis de (4-(metoximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



A un matraz con forma de pera de 25 ml se le añadió tolueno (8 ml), dioxano (4 ml), (4-(hidroximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,546 g, 1,549 mmol), sulfato de dimetilo (0,293 g, 2,324 mmol), hidróxido sódico (0,124 g, 1,549 mmol) y N,N,N-trimetil-1, cloruro de fenilmetanaminio (0,288 g, 1,549 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con 40 ml de acetato de etilo y se agitó, seguido de la adición de una pequeña cantidad (cucharada) de MgSO₄. La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min, se filtró y se concentró. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo-heptano al 10-100 %) lo que dio (4-(metoximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,556 g, 1,487 mmol) con un rendimiento del 96 %.

35 LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,44 min, M+H = 367,4.

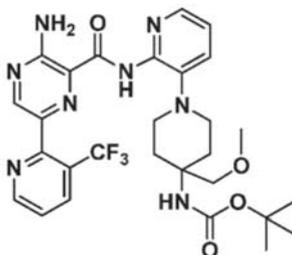
40 Etapa 3: Síntesis de 1-(2-aminopiridin-3-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió (4-(metoximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,697 g, 1,902 mmol), acetato de etilo (20 ml) y paladio al 10 % sobre carbono húmedo (aproximadamente 0,7 g). El matraz se purgó con hidrógeno y se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. A la mezcla resultante se le añadió después MgSO₄ (5 gramos) y se agitó. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de MgSO₄ debajo de un cono de nitrógeno. El filtrado se concentró a sequedad lo que dio (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,454 g, 1,322 mmol) con un rendimiento del 98 %.

LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 0,88 min, M+H = 337,5.

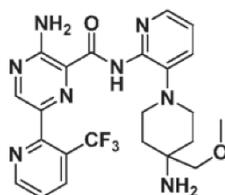
Etapa 4: Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



A un matraz de 25 ml se le añadió ácido 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxílico (0,188 g, 0,66 mmoles), DMF (2 ml), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (HBTU), (0,25 g, 0,66 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,18 ml, 0,99 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante aproximadamente 60 minutos seguido de la adición de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,111 g, 0,33 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 18 horas y después se concentró hasta un residuo espeso. El residuo se cromatografió directamente sobre gel de sílice usando acetato de etilo y heptano lo que dio (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,432 g).

LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,12 min, M+H = 603,4.

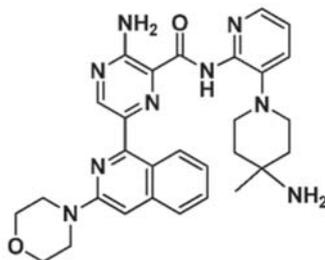
Etapa 5: Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



A un matraz de 100 ml se le añadió un agitador magnético, (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,199 g, 0,33 mmol) y diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron y después se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo en atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se le añadió ácido trifluoroacético (25 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró y el residuo se co-evaporó después con tolueno (30 ml) 3 veces hasta un residuo espeso. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (método 3) lo que dio 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida (0,142 g, 0,277 mmol) con un rendimiento del 84 %.

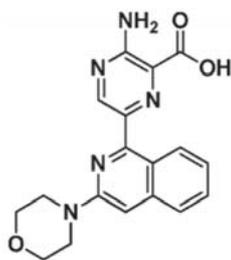
LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,04 min, M+H = 503,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,00 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 3H), 7,78 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,92 (dt, *J* = 11,0, 7,1 Hz, 2H), 2,68 (dt, *J* = 11,2, 3,4 Hz, 2H), 1,38 - 1,00 (m, 9H), 0,94 - 0,77 (m, 1H).

Ejemplo 4: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3 morfolinoisquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida

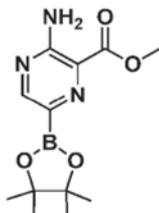


Síntesis de ácido 3-amino-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxílico

5



Etapa 1. Síntesis de 3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo



10

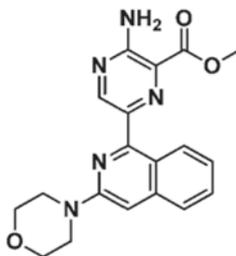
En un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético, una solución de 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo (10 g, 43,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (13,68 g, 53,9 mmol), KOAc (7,61 g, 78 mmol) y PdCl₂(dppf) (79 mg, 0,108 mmol) en dioxano (200 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno (dos veces) y después se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se añadieron 30 ml de DCM y se filtró a través de celite. Al filtrado se le añadió 60 ml de heptano. La suspensión se concentró a 1/2 volumen y se filtró. El sólido se lavó con heptano (3 X 20 ml) y se secó al vacío lo que dio 3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (12,85 g, 46,0 mmol).

15

LC-MS (método ácido): : tiempo de ret. = 1,04 min, M+H = 198,1

20

Etapa 2. Síntesis de 3-amino-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxilato de metilo



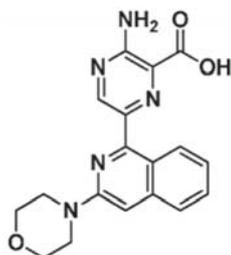
25

En un matraz de fondo redondo de 15 ml equipado con un agitador magnético, una solución de 4-(1-cloroisoquinolin-3-il)morfolina (673 mg, 2,412 mmol), 3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (673 mg, 2,412 mmol), K₃PO₄ (3,02 ml, 3,02 mmol, 1 M) y PdCl₂(dppf) (118 mg, 0,161 mmol) en dioxano (12 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno (dos veces). La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y se añadió agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por columna de HPLC ácida (Método 4) lo que dio 3-amino-6-(3morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (460 mg, 1,259 mmol) con un rendimiento del 62 %.

30

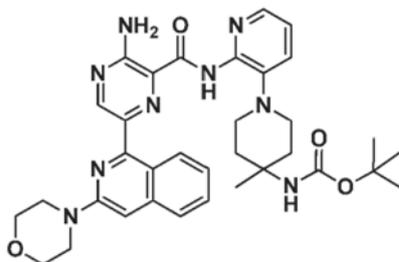
LC-MS (método ácido): : tiempo de ret. = 1,39 min, M+H = 366,4.

Etapa 3. Síntesis de ácido 3-amino-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxílico



5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético, a una solución de 3-amino-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (460 mg, 1,259 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4,00 ml) se le añadió LiOH.H₂O (3,15 ml, 6,29 mmol) en agua (4 ml) y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. Después se añadieron 5 ml de agua y se acidificó con HCl 0,5 N a pH 5. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con agua (3 X 20 ml) y se secó, lo que proporcionó ácido 3-amino-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxílico (377 mg, 1,073 mmol) con un rendimiento del 85 %. LC-MS (método ácido): : tiempo de ret. = 1,02 min, M+H = 352,4.

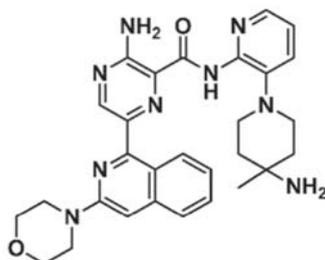
Etapa 4. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-metil-4-pivalamidopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida



15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético, a una solución de ácido 3-amino-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxílico en DMF (3 ml) se le añadió DIEA (0,149 ml, 0,854 mmol) y HATU (156 mg, 0,410 mmol), seguido de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (105 mg, 0,342 mmol) y se agitó a 25 °C durante 60 h. A la mezcla de reacción se le añadió 80 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 X 40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC básica (Método 3) lo que dio 3-amino-N-(3-(4-metil-4-pivalamidopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida (108 mg, 0,169 mmol) con un rendimiento del 49 %.

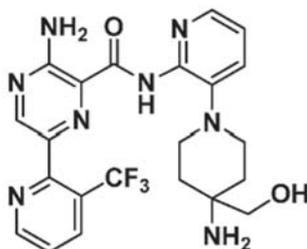
25 LC-MS (método ácido): : tiempo de ret. = 2,30 min, M+H = 640,7.

Etapa 5. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida



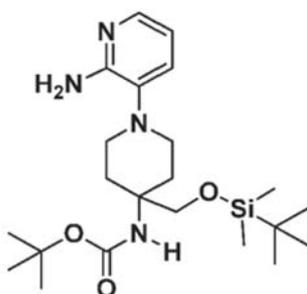
30 En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético, se enfrió TFA (0,650 ml, 8,44 mmol) a -20 °C, se añadió una solución de 3-amino-N-(3-(4-metil-4-pivalamidopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida (108 mg, 0,169 mmol) en DCM (0,18 ml) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC básica (método 3) lo que dio 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida (33 mg, 0,058 mmol) con un rendimiento del 34 %. LC-MS (método ácido): : tiempo de ret. = 1,22 min, M+H = 540,6. RMN ¹H (METANOL-d₄) δ: 8,89 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47-7,64 (m, 2H), 7,28 (ddd, J = 8,5, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,82-3,91 (m, 4H), 3,56-3,65 (m, 4H), 2,69-2,80 (m, 2H), 2,56-2,68 (m, 2H), 0,79-1,02 (m, 4H), 0,49 (s a, 3H).

Ejemplo 5: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



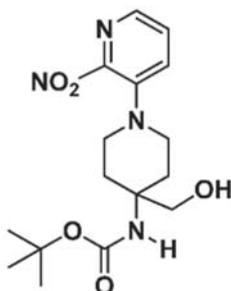
5

Síntesis de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-(((*terc*butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo



10

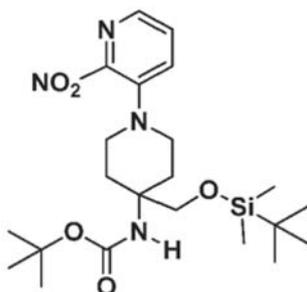
Etapa 1. Síntesis de (4-(hidroximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo



15 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se combinó 3-fluoro-2-nitropiridina (0,441 g, 3,1 mmol), (4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,65 g, 2,82 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,2 ml) y THF (10 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió y se concentró hasta un residuo espeso. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo y heptano lo que dio (4-(hidroximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,668 g) con un rendimiento del 98 %.

20 LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,13 min, M+H = 353,5.

Etapa 2. Síntesis de (4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo.



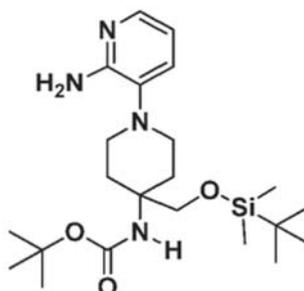
25

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se combinó (4-(hidroximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,08 g, 3,06 mmol), DMF (10 ml) e imidazol (0,459 g, 6,74 mmol) seguido de *terc*-butilclorodimetilsilano (0,554 g, 3,68 mmol). La mezcla se dejó en agitación hasta que todo el alcohol se convirtió en el silil éter. Después, la mezcla se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo y heptano lo que dio (4-(((*terc*-

butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,178 g) con un rendimiento del 99 %.

LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,84 min, M+H = 467,3

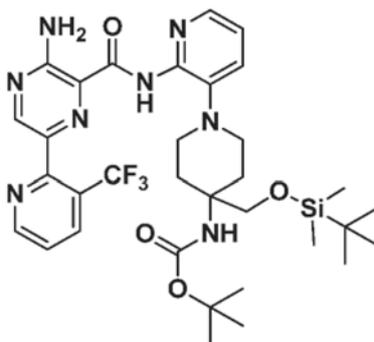
- 5 Etapa 3. Síntesis de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-(((*terc*butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo



- 10 Comenzando con (4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,178 g), el compuesto nitro se trató con hidrógeno y paladio como se describe en ejemplo 1 lo que dio (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-(((*terc*butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,954 g) con un rendimiento del 85 %.

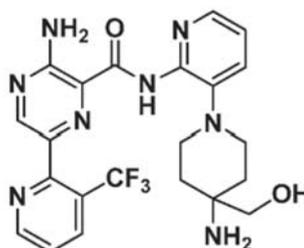
LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,78 min, M+H = 437,3

- 15 Etapa 4. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

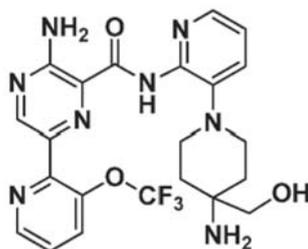


- 20 Comenzando con (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-(((*terc*butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,459 mmol), se preparó (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-(((*terc*butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo como se describe en el ejemplo 1 y se usó directamente.

- 25 Etapa 5. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



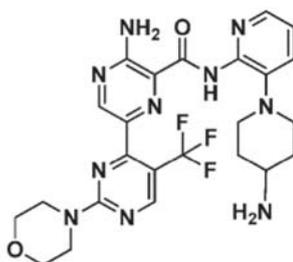
- 30 El (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo de la etapa 4 se trató con ácido trifluoroacético de un modo como el descrito en el ejemplo 1 lo que dio 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida (0,108 g, 0,217 mmol) con un rendimiento del 21 %. LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 0,92 min, M+H = 489,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,97 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 8,26 - 7,65 (m, 4H), 7,56 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,23 - 3,07 (m, 3H), 2,91 (td, *J* = 10,6, 4,2 Hz, 2H), 2,76 - 2,38 (m, 13H), 1,69 - 1,43 (m, 3H).

Ejemplo 6: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

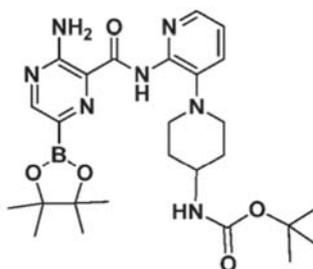
5

La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo similar al descrito para el ejemplo 1, método 1 (0,0865 g) con un rendimiento del 85 %.

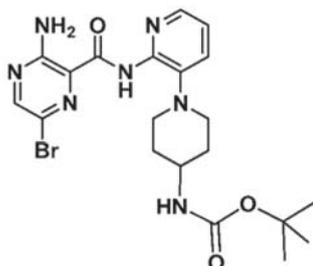
10 LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,24 min, M+H = 505,2. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,75 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,06 (dt, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,97 (td, J = 11,3, 3,0 Hz, 2H), 2,75 (dc, J = 7,6, 3,9 Hz, 4H), 1,77 (s, 2H), 1,47 - 1,16 (m, 4H).

15 Ejemplo 7: 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

20 Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo



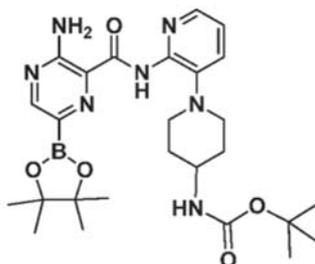
25 Etapa 1. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-bromopirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo



30 En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético, una solución de ácido 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxílico (1,044 g, 4,79 mmol), (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,4 g, 4,79 mmol), DIPEA (2,091 ml, 11,97 mmol) y HATU (2,185 g, 5,75 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con 30 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). El lavado con acetato de

etilo se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo y heptano lo que dio 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-bromopirazin-2-carboxamida (1,76 g, 3,57 mmol) con un rendimiento del 74 %. LC-MS (método ácido): : tiempo de ret. = 1,17 min, M+H = 492,3.

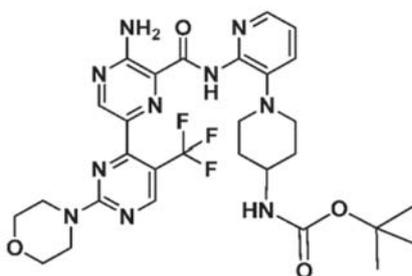
5 Etapa 2. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



10 En un matraz de fondo redondo de 15 cerrado herméticamente equipado con un agitador magnético, una solución de 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-bromopirazin-2-carboxamida (220 mg, 0,447 mmol), bis(pinacolato)diboro (142 mg, 0,559 mmol), KOAc (79 mg, 0,804 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (16,35 mg, 0,022 mmol) en dioxano (2,5 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno (dos veces) y se calentó a 80°C durante 3 h.

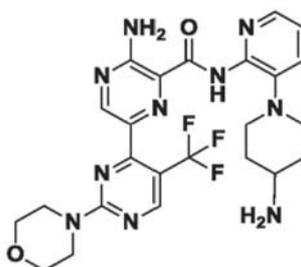
15 La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con 30 ml de DCM y se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó después con 60 ml de heptano y después se concentró hasta 1/2 del volumen. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con heptano (3 X 20 ml) y se secó al vacío lo que dio (1-(2-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (173 mg, 0,321 mmol) con un rendimiento del 71 %. LC-MS (método ácido): : tiempo de ret. = 0,91 min, M+H = 458,4.

20 Etapa 3. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



25 En un matraz de fondo redondo de 15 ml equipado con un agitador magnético, una solución de (1-(2-(3-amino-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (316 mg, 0,497 mmol), 4-(6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)morfolina (190 mg, 0,710 mmol), K_3PO_4 (1 M) (0,923 ml, 0,923 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (41,6 mg, 0,057 mmol) en dioxano (6 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno (dos veces). Después de agitarse a 80°C durante 2 h., la reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se añadió a agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC (método ácido 3) lo que dio (1-(2-(3-amino-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (62 mg, 0,096 mmol) 13 % de rendimiento. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,18 min, M+H = 645,7.

35 Etapa 4. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

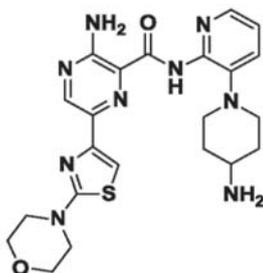


En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético, se enfrió TFA (0,370 ml, 4,81 mmol) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió una solución de 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida (62 mg, 0,096 mmol) en DCM (2 ml) y se agitó a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 45 min.

5 La mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC (método básico 3) lo que dio 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida (26,3 mg, 0,048 mmol) con un rendimiento del 50 %.

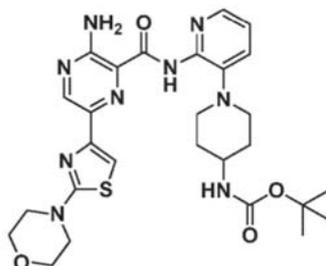
10 LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,03 min, M+H = 545,6 (M+H). RMN ^1H (METANOL- d_4): 8,89 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 3,89-4,02 (m, 4H), 3,78 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,07 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,52-2,79 (m, 3H), 1,79 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,18-1,44 (m, 2H).

Ejemplo 8: 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinotiazol-4-il)pirazin-2-carboxamida (Ejemplo de referencia)



15

Etapa 1: Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(2-morfolinotiazol-4-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



20

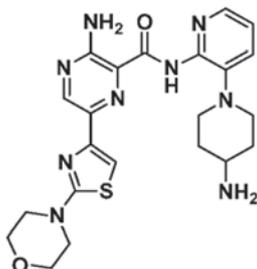
A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió ácido (5-amino-6-((3-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)carbamoyl)pirazin-2-il)borónico (0,36 g, 0,787 mmol), 4-(4-clorotiazol-2-il)morfolina (0,161 g, 0,787 mmol), dicloruro de Pd (dppe) (0,085 g, 0,116 mmol), fosfato potásico 1 M (1 ml) y un agitador magnético. La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno y después se colocó en un baño de aceite precalentado a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se calentó durante 2 horas. La reacción se retiró del calor, se enfrió y después se vertió en 100 ml de diclorometano. Se añadió sulfato de magnesio para secar la reacción, seguido de filtración y concentración hasta un residuo espeso. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo y heptano lo que dio (1-(2-(3-amino-6-(2-morfolinotiazol-4-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,187 g, 0,289 mmol) con un rendimiento del 37 %.

25

30

LC-MS (método básico): tiempo de ret. = 1,30 min, M+H = 582,5.

Etapa 2: Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinotiazol-4-il)pirazin-2-carboxamida



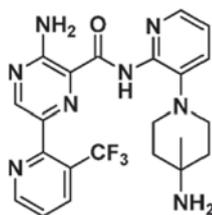
35

A un matraz de 100 ml se le añadió un agitador magnético, (1-(2-(3-amino-6-(2-morfolinotiazol-4-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,113 g, 0,194 mmol) y diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron y después se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo en

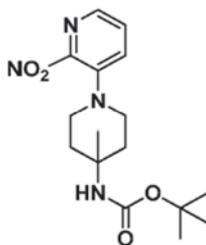
atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se le añadió ácido trifluoroacético (15 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró y el residuo se co-evaporó después con tolueno (30 ml) 3 veces hasta un residuo espeso. El residuo se purificó por el método 3, lo que dio 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinotiazol-4-il)pirazin-2-carboxamida (0,026 g, 0,052 mmol) con un rendimiento del 27 %.

LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,16 min, M+H = 482,6. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,97 (s, 2H), 8,85 (s, 2H), 8,23 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,22 (d, *J* = 18,0 Hz, 4H), 7,03 - 6,95 (m, 3H), 3,83 - 3,76 (m, 10H), 3,62 (s, 0H), 3,53 - 3,45 (m, 10H), 3,08 (d, *J* = 11,5 Hz, 5H), 2,74 (s, 2H), 2,66 (t, *J* = 11,8 Hz, 6H), 1,89 (d, *J* = 12,7 Hz, 5H), 1,54 (d, *J* = 11,9 Hz, 6H), 1,46 (s, 8H), 1,18 (s, 5H).

Ejemplo 9: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

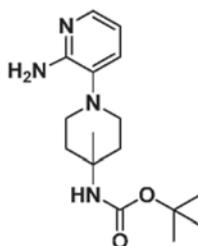


Etapa 1: Síntesis de (4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



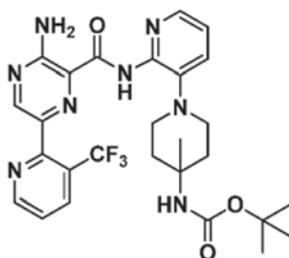
A una solución de 3-fluoro-2-nitropiridina (11,2 g, 81 mmol) en dioxano (200 ml) se le añadió (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (26 g, 121 mmol). se añadió base de Huenig (28,3 ml, 162 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a TA y se concentró para dar un sólido de color pardo. Los sólidos se lavaron con 200 ml de 4:1 de heptano:EtOAc. La suspensión se concentró hasta la mitad de su volumen y se filtró para recoger (26,2 g, 78 mmol, 96 %) un sólido de color pardo. LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 1,46 min, M+H = 337,4

Etapa 2: Síntesis de (4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



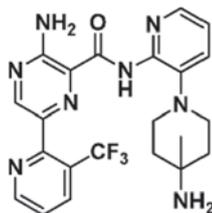
A una solución de (4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (11,6 g, 37,2 mmol) en acetato de etilo (200 ml). Se le añadió Pd al 10 %-C (3,48 g) y se agitó en un globo de presión de H₂ a TA durante 4 h. Se añadió una pequeña cantidad de MgSO₄ a la reacción y después la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, después se lavó con acetato de etilo (100 ml) y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido de color pardo (8,54 g, 27,9 mmol, 85 %). LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 0,91 min, M+H = 307,4.

Etapa 3: Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



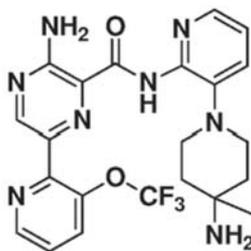
5 A una solución de ácido 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxílico en dimetil formamida (125 ml) se le añadió hexafluorofosfato de ((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tris(dimetilamino) fosfonio (V) (1,8 g, 4,24 mmol) y 4-metilpiperidina (1 ml, 9,79 mmol). La reacción se agitó a TA durante 40 minutos. Se añadió (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo en dimetilformamida (25 ml) y la reacción se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (ac.) (3 x 200 ml) y salmuera (1x 200 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se recogió en acetonitrilo (30 ml) y la mezcla se dejó en reposo a TA durante un periodo de tiempo. Se recogió un sólido de color amarillo por filtración (1,39 g, 74 %). LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 1,13 min, M+H = 573,3.

Etapa 4: Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



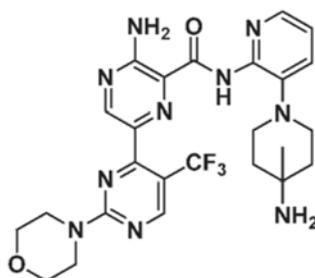
15 Una solución de (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (1,39 g, 2,06 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2,4 ml, 31 mmol) gota a gota a la solución. La mezcla se dejó calentar a 22 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el DCM y el exceso de TFA. Se produjo un aceite de color rojo, que se recogió en 100 ml de CHCl₃/IPA 3:1 y se añadió NaHCO₃ ac. saturado para neutralizar la solución. Después, la mezcla se agitó a 22 °C durante 16 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas acuosas se lavaron con CHCl₃/IPA 3:1 (3X 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo. El producto en bruto se recrystalizó en acetonitrilo. Se recogió un sólido de color amarillo por filtración (0,82 g, 83 %). LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 0,75 min, M+H = 473,2. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,92 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 - 8,27 (m, 1H), 8,12 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,50 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 3,02 - 2,65 (m, 4H), 1,54 - 1,24 (m, 4H), 0,74 (s, 3H).

30 **Ejemplo 10: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida**

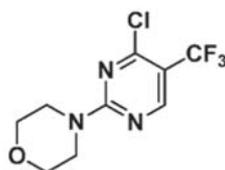


35 Se preparó la 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida de un modo como el descrito para el ejemplo 1, método 1 (1,41 g) con un rendimiento del 77 %. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,0 min, M+H = 489,1 RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,81 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (dp, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,54 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 3,04 - 2,74 (m, 4H), 1,67 - 1,35 (m, 4H), 0,82 (s, 3H).

40 **Ejemplo 11: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolin-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida**



Etapa 1: Síntesis de 4-(4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)morfolina



5

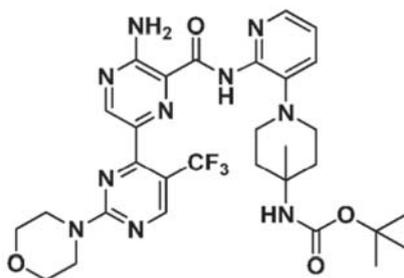
A un matraz de fondo redondo se le añadió morfolina (0,897 g, 10,3 mmol) y una solución de dicloroetano-*terc*butanol (1:1, 30 ml) agitado en atmósfera de nitrógeno y enfriado en un baño de agua enfriada con hielo. A esta mezcla se le añadió cloruro de cinc (5,45 g, 40 mmol) en una porción y se agitó durante 30 minutos seguido de la adición de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (2,17 g, 10 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura de baño de agua enfriada en hielo seguido de la adición rápida gota a gota de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura de baño de agua enfriada en hielo durante 2 horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas más. La reacción se vertió en 200 ml de DCM, se agitó y se filtró. El filtrado se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo heptano lo que proporcionó 4-(4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)morfolina (2,1 g, 7,61 mmol) con un rendimiento del 76 %. LC-MS (método básico): tiempo de ret. = 1,40 min, M+H = 268,4.

10

15

Etapa 2: Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(2-morfolin-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

20

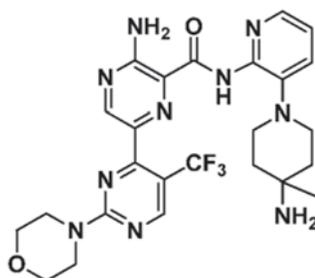


25

30

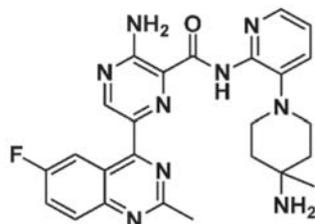
A un recipiente de 10 ml con tapón de rosca se le añadió ácido 3-amino-6-(2-morfolin-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxílico (0,104 g, 0,281 mmol), que se preparó de modo análogo al ejemplo 4, DMF (2 ml), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,12 ml, 0,689 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (0,128 g, 0,337 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla resultante se le añadió (1-(2-(aminopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,095 g, 0,309 mmol) y se agitó durante 20 horas. La reacción se concentró y se obtuvo (1-(2-(3-amino-6-(2-morfolin-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo con un rendimiento del 14 % y se usó directamente. LC-MS (método básico): tiempo de ret. = 1,46 min, M+H = 659,4.

Etapa 3: Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-yl)piridin-2-yl)-6-(2-morfolin-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida

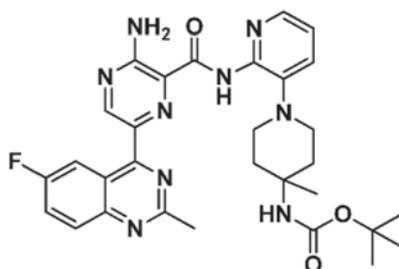


5 A un matraz de 25 ml se le añadió (1-(2-(3-amino-6-(2-morfolin-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,185 g, 0,281 mmol) y diclorometano (10 ml) que después se agitó y se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo en atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla resultante se le añadió ácido trifluoroacético (20 ml) y se agitó y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante dos horas y media. Después, la mezcla se concentró y después se coevaporó con tolueno (30 ml). Esta coevaporación se realizó tres veces. La mezcla se cromatografió después por el método de HPLC 4. Después el sólido resultante se trituró con agua caliente, se dejó enfriar. El material sólido obtenido se filtró y se secó hasta un peso constante lo que dio 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolin-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida (0,0104 g, 0,281 mmol) con un rendimiento del 14 %. LC-MS (método básico): tiempo de ret. = 1,15 min, M+H = 559,4. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,55 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (s, 0H), 7,10 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 81,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,97 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,81 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,06 - 2,75 (m, 4H), 1,61 (ddd, J = 13,5, 9,3, 4,0 Hz, 2H), 1,42 (dt, J = 13,3, 3,9 Hz, 2H), 1,26 (s, 4H), 0,97 (s, 3H), 0,94 - 0,76 (m, 1H).

Ejemplo 12: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida



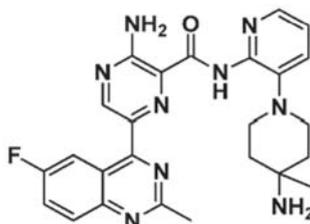
20 Etapa 1: (1-(2-(3-amino-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



25 La mezcla de (1-(2-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (293 mg, 0,529 mmol), (4-cloro-5-fluoro-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina (125 mg, 0,637 mmol) y K₃PO₄ (1591 μl, 1,591 mmol, solución acuosa 1 M) en dioxano (2 ml) se desgasificó con corriente de N₂ durante 10 min. Después se añadió PdCl₂(dppf) (19,41 mg, 0,027 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min y después se calentó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con DCM. Al filtrado se le añadió agua y DCM. La fase acuosa se extrajo otra vez con DCM 2x. Las fases de DCM combinadas se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y varias gotas de agua, después se filtró. La solución resultante se separó después con HPLC prep. (columna C-18, ACN al 25-50 %/H₂O con TFA al 0,1 %). Las fracciones deseadas se combinaron y después se añadió más solución acuosa de DCM y Na₂CO₃ 2 M para hacer a fase acuosa de pH 8. La fase ac. se extrajo con DCM 2x. Las fases combinadas de DCM se evaporaron para proporcionar 141 mg (69 % de rendimiento) como (1-(2-(3-amino-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo. LC/MS: m/z M+H= 588,6

40 Etapa 2: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazin-2-

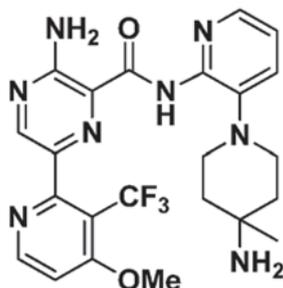
carboxamida



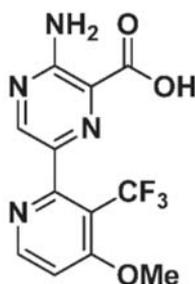
- 5 A una solución de TFA (336 μ l, 4,36 mmol) en DCM (1 ml) a 0 $^{\circ}$ C se le añadió (1-(2-(3-amino-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (128 mg, 0,218 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM y agua y después se añadió Na_2CO_3 2 N para alcanzar un pH 12 de la fase acuosa. La fase acuosa básica se extrajo mediante DCM 3x. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH/MeCN y después se separaron por HPLC prep. (columna C-18, 10-30 % de ACN/ H_2O con TFA al 0,1 %). Las fracciones deseadas se combinaron y se añadió Na_2CO_3 2 N para lograr pH 11. La solución básica resultante se extrajo mediante DCM 3x. Las fases de DCM combinadas se concentraron al vacío, lo que proporcionó 74 mg (70 % de rendimiento) de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida. LC/MS: m/z M+H = 488,2 RMN ^1H (METANOL- d_4) δ : 9,15 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 9,7, 2,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 9,3, 5,3 Hz, 1H), 7,87 (ddd, J = 9,2, 8,2, 2,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 2H), 0,98-1,07 (m, 2H), 0,87-0,97 (m, 2H), 0,42 (s, 3H)

Ejemplo 13: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

20

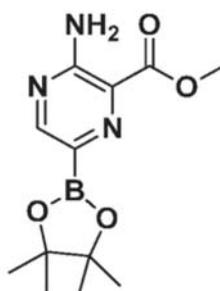


1) Síntesis de ácido 3-amino-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxílico



25

Etapa 1. Síntesis de 3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo

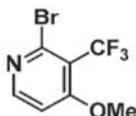


30

Una mezcla de 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxilato de metilo (8,8 g, 38 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-

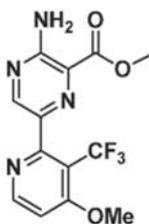
bi(1,3,2-dioxaborolano) (9,6 g, 38 mmol) y acetato potásico (11 g, 110 mmol) en dioxano (200 ml) se desgasificó y después se añadió [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (N) (1,4 g, 1,9 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 15 h. Se añadió más 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,9 g, 7,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante otras 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 0%-10% de metanol en diclorometano para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (9,5 g, 90 % de rendimiento). LC-MS (método ácido) tiempo de ret. = 0,42 min, M+H = 198,1 (LC-MS método ácido).

10 Etapa 2. Síntesis de 2-bromo-4-metoxi-3-(trifluorometil)piridina



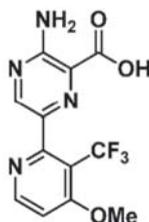
15 Una mezcla de 2-bromo-4-cloro-3-(trifluorometil)piridina (200 mg, 0,768 mmol) e hidróxido sódico acuoso (6 N, 0,640 ml) en metanol (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 165 mg, 84 % de rendimiento) de un polvo de color blanco. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,11 min, M+H = 257,9.

20 Etapa 3. Síntesis de 3-amino-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo



25 Una solución de 3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (180 mg, 0,645 mmol), 2-bromo-4-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (165 mg, 0,645 mmol) y fosfato potásico 1 M (0,838 ml, 0,838 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se desgasificó al vacío durante 10 min y después se añadió cloro(2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)paladio (II)] (25 mg, 0,032 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. A la capa acuosa se le añadió cloruro de amonio sat. y se extrajo de nuevo con más acetato de etilo. La solución orgánica combinada se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 0 %-100 % de acetato de etilo en heptano para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (14 mg, 7 % de rendimiento). LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,92 min, M+H= 329,3.

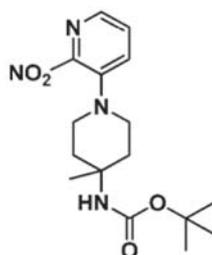
35 Etapa 4. Síntesis de ácido 3-amino-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxílico



40 Una mezcla de 3-amino-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (14 mg, 0,043 mmol) e hidróxido sódico acuoso (6 N, 0,071 ml, 0,43 mmol) en metanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después, se calentó a 60 °C durante 1 h. Se ajustó el pH a 5 usando HCl conc. La solución se concentró al vacío para obtener un polvo de color blanco. Este se usó en la etapa siguiente sin más purificación. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,81 min, M+H = 315,0.

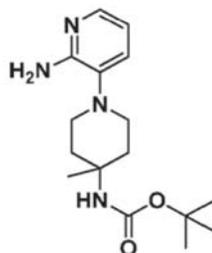
45 2) Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

Etapa 1. Síntesis de (4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



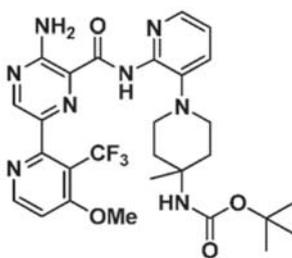
5 Una mezcla de 3-fluoro-2-nitropiridina (550 mg, 3,87 mmol), (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (871 mg, 4,06 mmol) y trietilamina (1,61 ml, 11,6 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió y se concentró hasta un residuo espeso. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 0 %-100 % de acetato de etilo en heptano para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,3 g, 100 % de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,28 min, M+H = 337,2.

10 Etapa 2. Síntesis de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



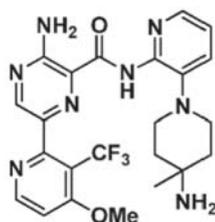
15 A una solución de (4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (550 mg, 1,64 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió Pd/C (17 mg, Pd al 10 % sobre carbón húmedo). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno hasta que se consumió todo el (4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo. Después la reacción se purgó con nitrógeno. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite. La almohadilla del filtro se lavó con exceso de DMC. El filtrado se concentró hasta un residuo espeso que solidificó al vacío. El sólido se secó hasta peso constante y se usó directamente (500 mg, 100 % de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 0,78 min, M+H = 308,3.

Etapa 3. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo.



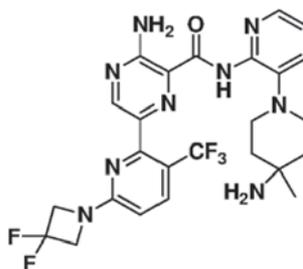
25
30 Una mezcla de ácido 3-amino-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxílico (14 mg, 0,043 mmol), (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (13 mg, 0,043 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,019 ml, 0,11 mmol) y hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolinocarbenio (COMU) (44 mg, 0,10 mmol) en dimetilformamida (0,4 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 60 h. El residuo se concentró hasta un sólido de color oscuro que se purificó por HPLC (Sunfire 30x50 mm 5 µm columna ACN/H2O con TFA al 0,1 % 75 ml/min, inyección de ,5 ml) para proporcionar un sólido de color amarillo (25 mg, 81 % de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,18 min, M+H = 603,2.

35 Etapa 4. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

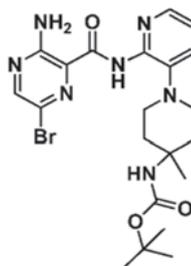


Una mezcla de (1-(2-(3-amino-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (25 mg, 0,041 mmol) y ácido trifluoroacético (0,32 ml, 4,2 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El residuo resultante se concentró hasta una goma de color oscuro que se purificó por HPLC (X-Bridge 30x50 mm 5 um columna ACN/H₂O con NH₄OH 5 mM 75 ml/min., en inyección de 5 ml) para proporcionar un sólido de color amarillo (5 mg, 23 % de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 0,79 min, M+H = 502,9. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,70 (d, J = 5,77 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,11 (dd, J = 5,02, 1,51 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 7,91, 1,63 Hz, 1H) 7,40 (d, J = 5,77 Hz, 1 H) 7,16 (dd, J = 7,91, 4,89 Hz, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 2,85 - 3,00 (m, 2 H) 2,72 - 2,85 (m, 2 H) 1,28 - 1,50 (m, 4 H) 0,81 (s, 3 H).

Ejemplo 14: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

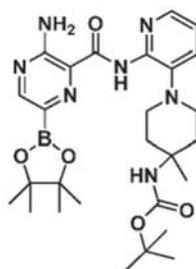


Etapa 1. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-bromopirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo.



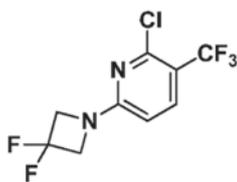
En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético HBTU (2,23 g, 5,87 mmol), ácido 3-amino-6-bromopirazin-2-carboxílico (1,17 g, 5,39 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,28 ml, 7,34 mmol) se dejó en agitación en DMF (15 ml) durante 15 minutos después de lo cual se añadió (1-(2-(3-amino-6-bromopirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 4,9 mmol) en una porción. La reacción se dejó en agitación durante 16 h. La reacción se vertió entonces en DMF y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron con salmuera seguida de sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó por gel de sílice usando cromatografía con gradiente de etanol - acetato de etilo al 0 -10 % lo que proporcionó (1-(2-(3-amino-6-bromopirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo puro (1,86 g, 67,5 % de rendimiento) hasta que se evaporaron las fracciones que contenían el producto deseado. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,17 min, M+H = 508,3.

Etapa 2. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo.



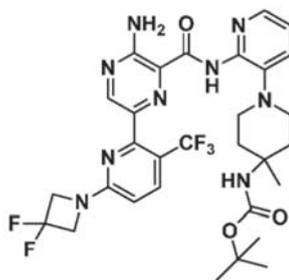
En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético, (1-(2-(3-amino-6-bromopirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (1,9 g, 3,7 mmol), bis(pinacolato)diboro (1 g, 4 mmol) y acetato potásico (0,54 g, 5,5 mmol) se suspendieron en dioxano (15 ml). La suspensión formada se burbujeó con gas nitrógeno durante 20 minutos para eliminar el oxígeno disuelto. Después se añadió 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,13 g, 0,18 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C en un baño de aceite. Después de 3 h los volátiles se eliminaron y el residuo se suspendió en acetato de etilo que se lavó con agua para eliminar el exceso de acetato potásico. El residuo se disolvió en diclorometano y se trituró con heptano hasta que se formaron sólidos que se filtraron y se lavaron con más porciones de heptano para producir (1-(2-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (1,32 g, 46 % de rendimiento) en forma de un polvo de color pardo de pureza suficiente para más transformaciones. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,91 min, M+H = 554,4.

Etapa 3. Síntesis de 2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridina.



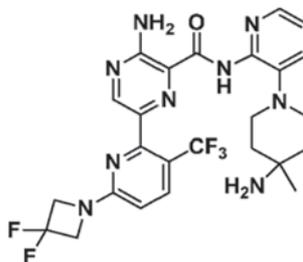
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió 2,6-dicloro-3-(trifluorometil)piridina (1,25 g, 5,79 mmol) en DMF (30 ml) junto con 3,3-difluoroazetidina (0,75 g, 5,79 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,5 ml, 8,7 mmol). Después de 16 h la reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con salmuera y sulfato sódico anhidro. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de 0 - 60 % de acetato de etilo en heptano para producir 2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridina pura (935 mg, 53 % de rendimiento). LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,56 min, M+H = 273,3.

Etapa 4. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo.



En un matraz de fondo redondo de 10 ml se combinó (1-(2-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (159 mg, 0,23 mmol) con 2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridina (50 mg, 0,183 mmol) y se disolvió en THF junto con fosfato tripotásico acuoso 1 M (0,3 ml, 0,3 mmol). La suspensión se desgasificó por evacuación y purgado con nitrógeno tres veces, después se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y después la mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite precalentado a 50 °C durante 16 h. Los volátiles de la reacción se eliminaron y el residuo se disolvió en DCM y se filtró a través de celite. Después se eliminaron los volátiles y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de 0-60 % de acetato de etilo en heptano para obtener el (1-(2-(3-amino-6-(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo puro deseado (70 mg, 54 % de rendimiento). LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,27 min, M+H = 664,7.

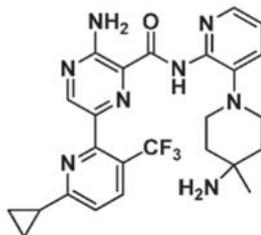
Etapa 5. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida.



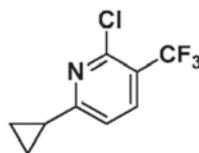
5 En un matraz de fondo redondo de 10 ml se disolvió (1-(2-(3-amino-6-(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo en 1,5 ml de diclorometano y se trató con ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,2 ml, 2,2 mmol). Después de 16 horas la reacción se trató con una solución saturada de bicarbonato sódico hasta que se alcanzó pH 9. Se formó un precipitado sólido y
10 lentamente se volvió a disolver. La capa orgánica se separó después se secó con salmuera, sulfato sódico anhidro y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de 0 - 10 % de etanol en etilacetato para producir la 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida pura (49 mg, 78 % de rendimiento). LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,88 min, M+H = 564,2. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,64 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 12,0 Hz, 4H), 2,99 - 2,74 (m, 4H), 1,52 - 1,33 (m, 4H), 0,81 (s, 3H).

Ejemplo 15: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

20



Etapa 1. Síntesis de 2-cloro-6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridina.

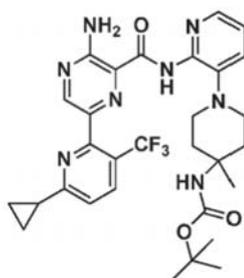


25

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió tolueno (20 ml), 2,6-dicloro-3-(trifluorometil)piridina (3 g, 13,8 mmol), ácido ciclopropilborónico (1,3 g, 15,3 mmol), triciclohexil fosfina (0,39 g, 1,4 mmol), fosfato potásico tribásico (3,2 g, 15,3 mmol) y agua (1 ml). La suspensión se desgasificó por evacuación y purgado con nitrógeno tres veces, después se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió diacetoxipaladio (0,16 g, 0,7 mmol) y después se calentó la mezcla de reacción con un baño de aceite precalentado a 100 °C durante 16 horas. Después de este tiempo, se eliminaron los volátiles de la reacción, el residuo se disolvió en DCM, se filtró y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de 0 - 60 % de acetato de etilo en heptano para obtener el producto puro deseado 2-cloro-6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridina (2 g, 59 % de rendimiento). LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,61 min, M+H = 222,2

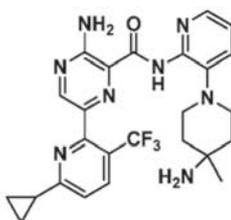
35

Etapa 2. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo



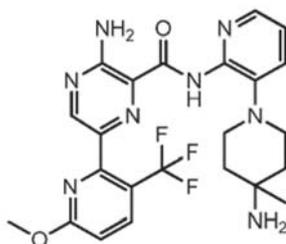
5 A un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con un agitador magnético y purgado con nitrógeno se le añadió 2-cloro-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridina (50 mg, 0,23 mmol), dioxano (2 ml), (1-(2-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (156 mg, 0,23 mmol) y fosfato potásico tribásico acuoso 1 M (0,29 ml, 0,29 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite a 90 °C hasta que se consumió toda la 2-cloro-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridina (16 h). Después, la mezcla se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. La almohadilla del filtro se lavó con exceso de cloruro de metileno. Los filtrados combinados se concentraron hasta un residuo espeso y se purificaron por
10 cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de 0 - 75 % de acetato de etilo en heptano para producir (50 mg, 34 % de rendimiento). LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,31 min, M+H = 613,2.

15 Etapa 3. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida.

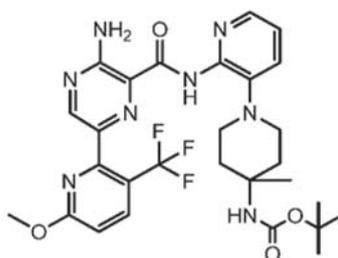


20 A un matraz de 10 ml se le añadió (1-(2-(3-amino-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo, diclorometano (2 ml) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,1 ml, 1,2 mmol). Después de 16 h la reacción se trató con exceso de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que se alcanzó pH 9. La capa orgánica se separó, después se secó con salmuera y sulfato sódico anhidro. El compuesto impuro final se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de 0 - 10 % de etanol en acetato de etilo para producir 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida pura (41 mg, 93 % de rendimiento). LC-MS (método
25 ácido): tiempo de ret. = 1,22 min, M+H = 513,2. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,63 (s, 1H), 8,14 - 8,09 (m, 2H), 7,64 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 2,97 - 2,73 (m, 4H), 2,26 (ddd, *J* = 7,7, 4,5, 2,5 Hz, 1H), 1,45 - 1,31 (m, 4H), 1,17 - 1,12 (m, 4H), 0,75 (s, 3H).

30 **Ejemplo 16: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida**

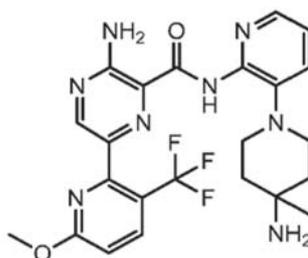


35 Etapa 1. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(6-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



5 En un recipiente de 40 ml equipado con un agitador magnético, 2-cloro-6-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (J. Heterocyclic Chem., 28, 971 (1991)) (40 mg, 0,190 mmol), (1-(2-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,181 mmol), PdCl₂(dppf) (6,61 mg, 0,09 mmol) y fosfato potásico (1 M, 0,271 ml) se suspendieron en 1,4-dioxano (2 ml), se desgasificó con N₂ durante 10 min. y se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadió EtOAc (20 ml), se filtró a través de Celite lavando con EtOAc 920 ml), se concentró al vacío. El sólido se purificó por cromatografía líquida de alta presión de fase inversa usando un método con un gradiente de 35-60 % de ACN 3,5 min a través de una columna X-
10 Bridge 30x50 mm 5 um ACN/H₂O con NH₄OH 5 mM 75 ml/min, inyección de 5 ml 3 veces lo que dio 50 mg (sólido de color amarillo). LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,17 min, M+H = 603,7

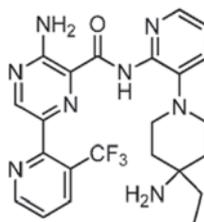
15 Etapa 2. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



20 En un recipiente de 40 ml equipado con un agitador magnético, se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (64 ml, 0,830 mmol) a una solución de (1-(2-(3-amino-6-(6-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,083 mmol) en diclorometano (5 ml) y se dejó en agitación durante 30 min. a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y se neutralizó para proporcionar 40 mg del compuesto del título. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,83 min, M+H = 503,5 RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,77 (s, 1H), 8,24 - 8,10 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,37 (s, 1H), 2,94 (ddd, J = 12,6, 9,9, 3,1 Hz, 2H), 2,84 (dt, J = 12,0, 4,6 Hz, 2H), 1,51 (ddd, J = 13,6, 9,8, 4,1 Hz, 2H), 1,39 (dt, J = 13,3, 3,8 Hz, 2H), 0,82 (s, 3H).

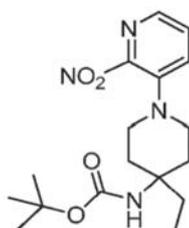
25

Ejemplo 17: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



30

Etapa 1. Síntesis de (4-etil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo.



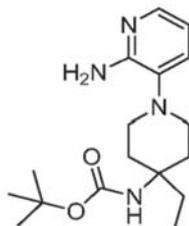
35

A un recipiente de microondas equipado con un agitador magnético se le añadió 3-fluoro-2-nitropiridina (205 mg, 1,44 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (329 mg, 1,443 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (559 mg, 4,33 mmol) en etanol (10 ml). La mezcla se calentó en un horno de microondas Biotage a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió y se concentró hasta un residuo espeso. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (usando metanol/diclorometano como eluyente) para dar (4-etil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (337 mg, 67 % de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,45 min, M+H = 351,0 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (dd, *J* = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,02 - 2,91 (m, 4H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,62 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,43 - 1,31 (m, 11H), 0,75 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

5

10

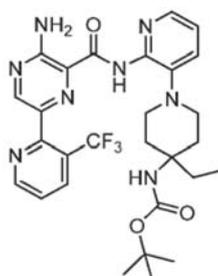
Etapa 2. Síntesis de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo.



15 A un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y purgado con nitrógeno se le añadió (4-etil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (337 mg, 0,96 mmol), etanol (10 ml) y Pd/C (41 mg, Pd al 10 % sobre carbón húmedo). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno hasta que se consumió todo el (4-etil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo. La reacción se filtró a través de un lecho de celite, después se aclaró con metanol y acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, después el residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se filtró a través de un lecho pequeño de sulfato de magnesio. El filtrado se concentró para obtener (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo, en forma de un sólido de color blanco (268 mg, 87 % de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,32 min, M+H = 321,1.

20

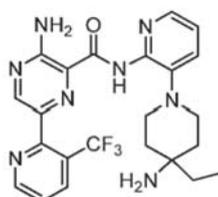
25 Etapa 3. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo.



30 A un recipiente de centelleo de 20 ml equipado con un agitador magnético se le añadió ácido 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxílico (61 mg, 0,22 mmol), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (120 mg, 0,32 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (73 mg, 0,56 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 5 minutos a ta seguido de la adición de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (60 mg, 0,187 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante una noche a ta, tras lo cual se filtró. El filtrado se concentró, después el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (35-60 % de ACN 3,5 min de gradiente, X-Bridge 30x50 mm 5 μm columna ACN/H₂O con 5 mm de NH₄OH, 75 ml/min, 4 inyecciones a 1,5 ml/inyección) para obtener (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (81 mg, 66 % de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,42 min, M+H = 587,0.

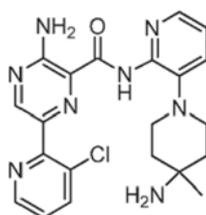
35

40 Etapa 4. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida.

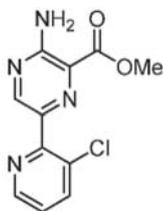


A un recipiente de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se le añadió (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (81 mg, 0,14 mmol) y 1,4-dioxano (1 ml). Después se añadió una solución de HCl 4 N/1,4-dioxano (0,69 ml, 2,76 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 horas, punto en el cual se consumió todo el (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo. Se añadió acetonitrilo a mezcla de reacción, después el sólido se filtró y se aclaró con más acetonitrilo. El sólido obtenido se secó sobre un liofilizador para obtener 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida (57 mg, 77 % de rendimiento), en forma de su sal clorhidrato. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,83 min, M+H = 487,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,98 (dd, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,44 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 5H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 7,9, 5,1 Hz, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 2H), 1,06 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,53 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 18: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida**

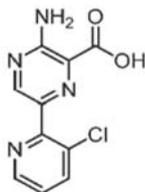


20 Etapa 1. Síntesis de 3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo.



En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó 3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (906 mg, 3,25 mmol), 2-bromo-3-cloropiridina (500 mg, 2,6 mmol), PdCl₂(dppf) DCM (149 mg, 0,18 mmol), fosfato potásico (3,6 ml, 3,6 mmol, 1 M ac.) y THF (10 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se calentó la mezcla a 55 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, después se dejó que se separaran las capas. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se secó y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (usando gradiente de acetato de etilo/heptano 30-70 % como eluyente) para obtener 3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (191 mg). Debido a la baja pureza del producto, este por lo tanto se volvió a purificar por HPLC de fase inversa (15-40 % de ACN 3,5 min. de gradiente, X-Bridge 30x50 mm 5 µm columna ACN/H₂O con 5 mm de NH₄OH, 75 ml/min, 2 inyecciones a 1,5 ml/inyección) para obtener 3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (91 mg, 13 % de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 0,92 min, M+H = 265,0.

Etapa 2. Síntesis de 3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo.



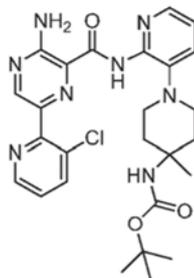
En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético, se disolvió 3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (91 mg, 0,34 mMoles) en metanol (4 ml) a ta. Se añadió hidróxido de litio (0,52 ml, 1,03 mmol, 2 N ac.) a ta y se agitó durante 16 h. Los volátiles se eliminaron al vacío, después el residuo acuoso se acidificó con HCl ac. 2 N hasta que se obtuvo pH 2.

El precipitado obtenido se filtró y se aclaró con agua, después se secó sobre un liofilizador para proporcionar 3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (77 mg, 89 % de rendimiento), en forma de un sólido de color

amarillo claro. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,68 min, M+H = 251,4.

Etapa 3. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo.

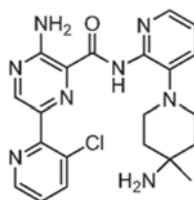
5



A un recipiente de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se le añadió 3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (38 mg, 0,15 mmol), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (84 mg, 0,22 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (51 mg, 0,39 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 5 minutos a ta seguido de la adición de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (40 mg, 0,13 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante una noche a ta, tras lo cual se filtró. El filtrado se concentró, después el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (35-60 % de ACN 3,5 min de gradiente, X-Bridge 30x50 mm 5 µm columna ACN/H₂O con 5 ml de NH₄OH, 75 ml/min, 3 inyecciones a 1,5 ml/inyección) para obtener (1-(2-(3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (46 mg, 65 % de rendimiento), LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,35 min, M+H = 538,9.

Etapa 4. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida.

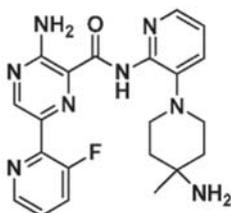
20



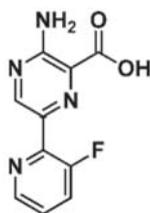
A un recipiente de centelleo de 20 equipado con una barra de agitación magnética se le añadió (1-(2-(3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (46 mg, 0,085 mmol) y diclorometano (1 ml). Después se añadió ácido trifluoroacético (146 mg, 1,28 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 horas, punto en el cual se consumió todo el (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo. La mezcla de reacción se concentró, después se añadieron diclorometano y solución acuosa 2 N de carbonato sódico al residuo obtenido en dos fases. Las fases orgánica y acuosa (capas) se separaron. La capa orgánica se lavó una vez con más solución acuosa 2 N de carbonato sódico, después se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (25-50 % de ACN 3,5 min de gradiente, X-Bridge 30x50 mm 5 µm columna ACN/H₂O con 5 mm de NH₄OH, 75 ml/min, 2 inyecciones a 1,5 ml/inyección) para obtener 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida (25 mg, 67 % de rendimiento), LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,75 min, M+H = 439,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,67 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 2H), 2,77 - 2,67 (m, 2H), 1,46 - 1,22 (m, 6H), 0,71 (s, 3H).

Ejemplo 19: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

40

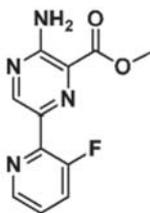


Síntesis de ácido 3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxílico



Etapa 1. Síntesis de 3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo

5

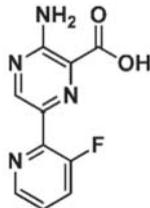


Un recipiente de microondas equipado con una barra de agitación se cargó con 3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (515 mg, ~80 %, 1,847 mmol), PdCl₂(dppf)-DCM (81 mg, 0,099 mmol), 2-bromo-3-fluoropiridina (250 mg, 1,421 mmol), carbonato de cesio (741 mg, 2,273 mmol) y dioxano (24 ml). La mezcla se desgasificó durante 5 minutos, después la reacción se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 45 minutos. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc (35 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó después con MeOH (25 ml), lo que condujo a la precipitación de un sólido de color pardo. La filtración de este sólido dio 250 mg de 3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo. LC-MS (método 3, básico): tiempo de ret. = 0,84 min, M+H = 249,0.

10

15

Etapa 2. Síntesis de ácido 3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxílico

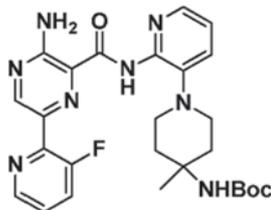


20

En un recipiente de 40 ml se disolvió parcialmente 3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxilato de metilo (950 mg, 3,83 mmol) en metanol (5 ml). A esta mezcla se le añadió LiOH (860 mg, 11,48 mmol) en agua (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Durante la reacción precipitó un sólido y se filtró lo que dio 1,13 g de ácido 3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxílico. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,70 min, M+H = 235,2.

25

Etapa 3: Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo

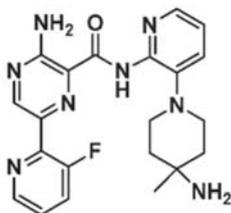


30

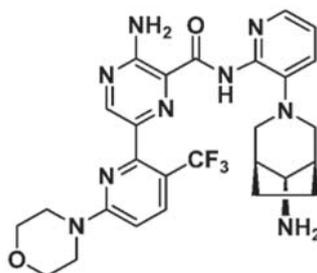
A una solución de ácido 3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxílico (500 mg, 2,135 mmol) en DCM/DMA (2:1, 4 ml/2 ml) se le añadió (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (654 mg, 2,135 mmol), HBTU (1619 mg, 4,27 mmol) y DIPEA (1,492 ml, 8,54 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h, después se interrumpió con agua. La reacción se diluyó después con DCM (25 ml) y se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml). Después la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar un sólido de color parduzco que se purificó después por HPLC básica, lo que proporcionó 424,5 mg de (1-(2-(3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo. LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,32 min, M+H = 523,3.

35

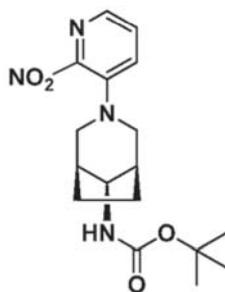
4) Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



5 En un recipiente de 40 ml se disolvió (1-(2-(3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (424,5 mg, 0,812 mmol) en DCM (2,5 ml). A esta mezcla se le añadió HCl/dioxano (2031 μ l, 8,12 mmol) lentamente. Durante la adición se formó un sólido de color naranja. La reacción se dejó en agitación durante 18 h antes de filtrar el precipitado. El sólido obtenido se diluyó después con NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con DCM (2x15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar 170 mg de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida. LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 0,98 min, M+H = 423,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (dd, *J* = 4,3, 1,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 7,90 (ddd, *J* = 11,3, 8,4, 1,3 Hz, 2H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,16 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,96 (td, *J* = 11,0, 2,7 Hz, 2H), 2,74 (dt, *J* = 11,6, 4,2 Hz, 2H), 1,50 (ddd, *J* = 13,7, 10,3, 3,8 Hz, 2H), 1,39 - 1,26 (m, 4H), 0,79 (s, 3H).

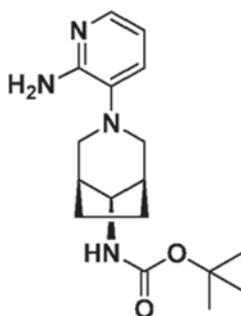
Ejemplo 20: 3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

Etapa 1: Síntesis de ((1R,5S,8s)-3-(2-nitropiridin-3-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)carbamato de *tert*-butilo



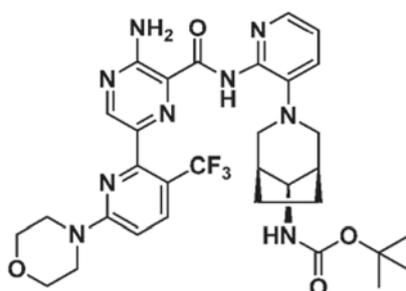
25 A un matraz con forma de pera de 25 ml se le añadió 3-fluoro-2-nitropiridina, (0,56 g, 3,94 mmol), (1R,5S,8s)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,849 g, 3,75 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, (1,11 g, 8,59 mmol) y tetrahidrofurano (14 ml) y un agitador magnético. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 70 °C durante 1 día. Después, la mezcla se enfrió y se concentró hasta un residuo espeso y se cromatografió directamente sobre gel de sílice (acetato de etilo-heptano) lo que dio ((1R,5S,8s)-3-(2-nitropiridin-3-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)carbamato de *tert*-butilo (0,993 g, 2,71 mmol) con un rendimiento del 72 %. LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,41 min, M+H = 349,6.

Etapa 2: Síntesis de ((1R,5S,8s)-3-(2-aminopiridin-3-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)carbamato de *tert*-butilo



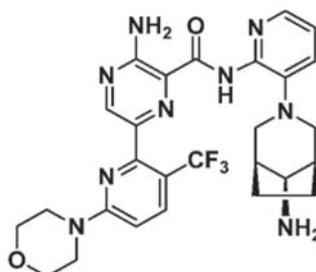
A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió ((1R,5S,8s)-3-(2-nitropiridin-3-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)carbamato de *terc*-butilo (0,99 g, 2,84 mmol), acetato de etilo (50 ml) y paladio al 10 % sobre carbono húmedo (1 g). El matraz se purgó con hidrógeno y se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. A la mezcla resultante se le añadió después MgSO₄ (5 gramos) y se agitó. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de MgSO₄ debajo de un cono de nitrógeno. El filtrado se concentró a sequedad, lo que dio ((1R,5S,8s)-3-(2-aminopiridin-3-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)carbamato de *terc*-butilo (2,52 g, 1,322 mmol) con un rendimiento del 98 %. LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,00 min, M+H = 319,5.

Etapa 3: Síntesis de ((1R,5S,8s)-3-(2-(3-amino-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)carbamato de *terc*-butilo



A un recipiente de 10 ml con tapón de rosca se le añadió ácido 3-amino-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxílico (0,257 g, 0,696 mmol) que se preparó de modo análogo al ejemplo 1 (Método 1), DMF (2,5 ml), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,334 g, 0,2,58 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (V) (0,421 g, 1,107 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 15 minutos. A la mezcla resultante se le añadió ((1R,5S,8s)-3-(2-aminopiridin-3-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)carbamato de *terc*-butilo (0,235 g, 0,738 mmol) y se dejó en agitación durante 18 horas. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo y heptano lo que dio ((1R,5S,8s)-3-(2-(3-amino-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)carbamato de *terc*-butilo (0,494 g, 0,556 mmol) con un rendimiento del 80 %. LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,28 min, M+H = 670,8.

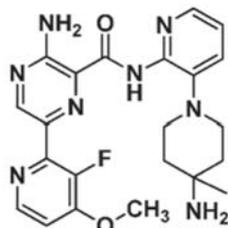
Etapa 4: Síntesis de 3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



A un matraz de 100 ml se le añadió un agitador magnético, ((1R,5S,8s)-3-(2-(3-amino-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)carbamato de *terc*-butilo (0,61 g, 0,923 mmol) y diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron y después se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo en atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se le añadió ácido trifluoroacético (25 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró y el residuo se co-evaporó después con tolueno (30 ml) 3 veces hasta un residuo espeso. El residuo se purificó por un método de HPLC de fase inversa lo que dio 3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-

3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida (0,084 g, 0,277 mmol) con un rendimiento del 15 %. LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,12 min, M+H = 570,6. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,48 (s, 3H), 8,56 (s, 3H), 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 6,99 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 3H), 6,58 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 3,90 - 3,67 (m, 12H), 3,59 (t, J = 4,8 Hz, 12H), 3,06 - 2,74 (m, 9H), 2,66 (d, J = 10,7 Hz, 6H), 1,83 (s, 6H), 1,20 (d, J = 12,5 Hz, 16H).

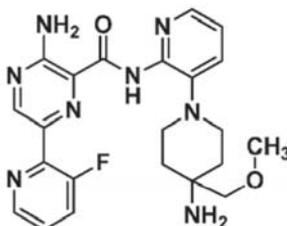
Ejemplo 21: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo como el descrito para el ejemplo 1, método 1 (0,185 g) con un rendimiento del 56 %. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,11 min, M+H = 453,2

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,95 (dd, J = 12,2, 9,5 Hz, 2H), 2,82 - 2,66 (m, 2H), 1,53 (ddd, J = 13,7, 10,4, 3,9 Hz, 2H), 1,44 - 1,13 (m, 4H), 0,82 (s, 3H).

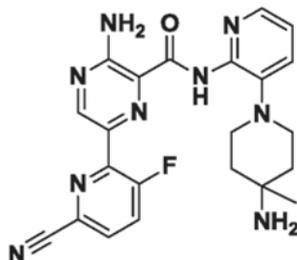
Ejemplo 22: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



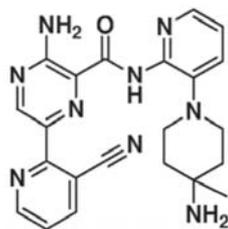
La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo similar al descrito para el ejemplo 1, método 1 (0,01 g) con un rendimiento del 58 %. LC-MS (método básico): tiempo de ret. = 2,11 min, M+H = 452,2.

RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,57 (dt, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 10,9, 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,3, 4,6, 3,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 3,48 (c, J = 7,0 Hz, 7H), 3,23 (s, 19H), 3,06 - 2,84 (m, 6H), 1,66 (ddd, J = 14,8, 11,1, 4,3 Hz, 2H), 1,52 (dt, J = 13,1, 3,0 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 10H).

Ejemplo 23: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida (Ejemplo de referencia)

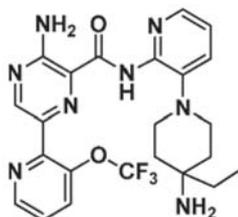


La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo similar al descrito para el ejemplo 7, método 2 (0,016 g) con un rendimiento del 78 %. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,72 min, M+H = 448,3 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (s, 3 H) 1,29 - 1,38 (m, 2 H) 1,39 - 1,52 (m, 2 H) 2,73 (d, J = 11,80 Hz, 2 H) 2,96 (t, J = 9,79 Hz, 2 H) 3,17 (d, J = 3,51 Hz, 3 H) 4,12 (d, J = 4,27 Hz, 1 H) 7,17 (dd, J = 7,78, 4,77 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J = 7,78, 1,51 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J = 4,77, 1,51 Hz, 1 H) 8,18 - 8,29 (m, 2 H) 8,93 (s, 1 H) 10,70 (s, 1 H).

Ejemplo 24: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida (Ejemplo de referencia)

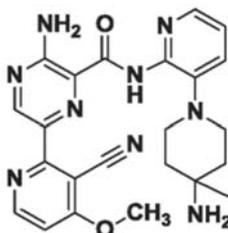
5 La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo similar al descrito para el ejemplo 1, método 1 (0,109 g) con un rendimiento del 69 %. LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,92 min, M+H= 429,2.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,95 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 5H), 7,87 - 7,60 (m, 3H), 7,35 (dd, *J* = 7,9, 5,0 Hz, 1H), 3,20 - 3,02 (m, 3H), 2,97 - 2,79 (m, 3H), 2,01 - 1,73 (m, 3H), 1,64 (ddd, *J* = 13,5, 9,2, 4,1 Hz, 2H), 1,36 (s, 1H), 1,05 (s, 3H).

Ejemplo 25: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

15 La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo similar al descrito para el ejemplo 1, método 1 (3,15 g) con un rendimiento del 83 %. LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,02 min, M+H= 503,2.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,76 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (dt, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 2,95 (td, *J* = 11,5, 2,9 Hz, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 1,35 - 1,18 (m, 4H), 1,07 (s, 2H), 0,81 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,56 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

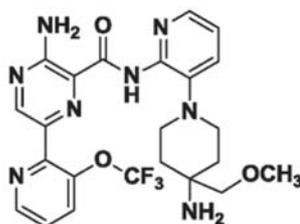
Ejemplo 26: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida (Ejemplo de referencia)

30 La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo similar al descrito para el ejemplo 7, método 2 (0,018 g) con un rendimiento del 49 %. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,69 min, M+H= 460,2.

35 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,92 (s, 4 H) 1,56 (d, *J* = 13,05 Hz, 2 H) 1,65 - 1,80 (m, 2 H) 2,90 - 2,98 (m, 2 H) 2,98 - 3,07 (m, 2 H) 4,13 (s, 3 H) 7,24 (dd, *J* = 8,03, 5,02 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J* = 6,02 Hz, 1 H) 7,71 (dd, *J* = 7,91, 1,38 Hz, 1 H) 8,14 (dd, *J* = 4,89, 1,38 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J* = 6,02 Hz, 1 H) 9,11 (s, 1 H).

Ejemplo 27: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

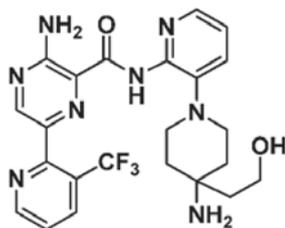
40



La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo similar al descrito para el ejemplo 1, método 1 (0,018 g) con un rendimiento del 49 %. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,79 min, M+H = 519,2.

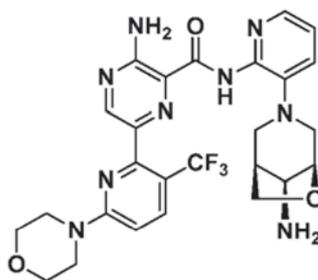
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,97 (d, J = 11,6, 2,7 Hz, 2H), 2,73 (dt, J = 11,4, 3,7 Hz, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,37 (dt, J = 11,9, 6,5 Hz, 3H), 1,31 - 1,21 (m, 2H).

Ejemplo 28: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo similar al descrito para el ejemplo 1, método 1 (0,039 g) con un rendimiento del 38 %. LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 0,96 min, M+H = 503,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,95 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,22 - 8,06 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,29 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 2H), 2,71 - 2,63 (m, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,27 - 1,13 (m, 4H), 0,92 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Ejemplo 29: 3-amino-N-(3-((1S,5R,8S)-8-amino-6-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



La 3-amino-N-(3-((1S,5R,8S)-8-amino-6-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo similar al descrito para el ejemplo 1 (0,069 g) con un rendimiento del 14 %. LC-MS (método básico): tiempo de ret. = 1,69 min, M+H = 572,6. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,35 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 4H), 3,69 - 3,54 (m, 4H), 3,29 (dd, J = 8,2, 4,8 Hz, 1H), 3,21 - 2,93 (m, 3H), 2,81 (dd, J = 27,2, 11,4 Hz, 2H).

Ejemplos 30-85

Los ejemplos 30-85, preparados mediante los métodos sintéticos (métodos 1-6) divulgados anteriormente, se resumen en la tabla 1.

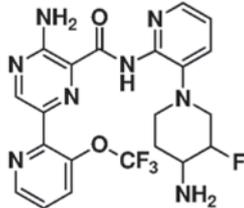
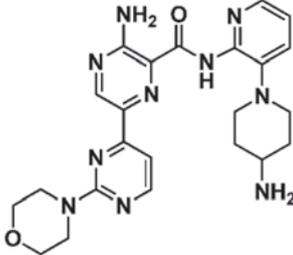
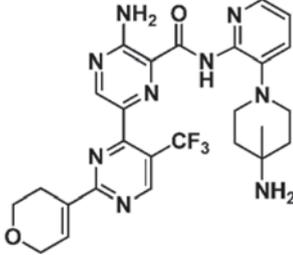
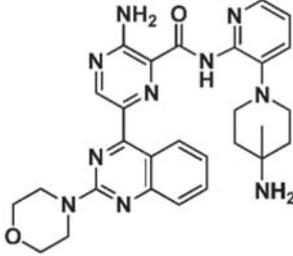
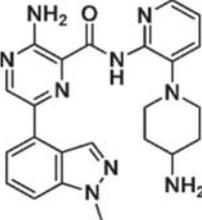
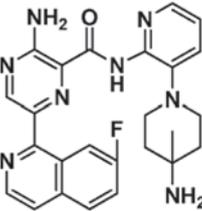
Tabla 1

	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
30	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	446,2
31	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	448,2
32	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	453,2
33*	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	516,2
34	3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	570,6
35*	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	448,2
36	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	517,2

(continuación)

	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
37	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	558,6
38	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoroquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	474,2
39	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoro-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	449,2
40	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinofenil)pirazin-2-carboxamida		Método 2	474,4
41	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3,6-bis(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	527,2
42	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfolin-2-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-carboxamida		Método 1	557,6

(continuación)

	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
43	(±) 3-amino-N-(3-((cis)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	493,9
44	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinopirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	477,3
45	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	555,2
46	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	541,3
47*	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-indazol-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	444,5
48	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-fluoroisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	473,2

(continuación)

	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
49	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	409,2
50	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolinopiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	476,6
51	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinofenil)pirazin-2-carboxamida		Método 2	475,6
52	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-cloroisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	490,2
53	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(azetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	514,5
54	3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	493,2
55	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)-1H-indol-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	497,5

(continuación)

	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
56	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfolin-2-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-carboxamida		Método 1	543,6
57	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	502,4
58	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoropirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	543,3
59	3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	437,2
60	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	509,3
61 *	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-indol-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	443,6

(continuación)

	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
62 *	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indazol-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	430,4
63 *	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	498,2
64	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	559,3
65*	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-metil-1H-indol-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	443,6
66	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	544,5
67	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	517,2

(continuación)

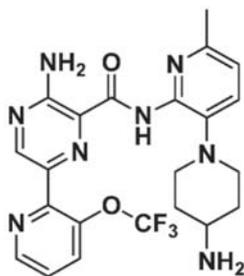
	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
* 68	4-(5-amino-6-((3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-carboxamida		Método 3	466,3
69 *	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-ciano-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	498,2
70*	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-amino-5-cloropirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	455,2
71*	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indol-4-il)pirazin-2-carboxamida		Método 2	429,2
72	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	526,3
73 *	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolin-5-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-carboxamida		Método 3	543,2

(continuación)

	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
74	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	507,2
75	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	60,5
76*	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfolin-2-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-carboxamida		Método 1	543,5
77	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	544,4
78	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	526,6

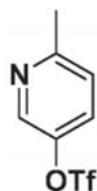
* Ejemplo de referencia

Ejemplo 79: 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



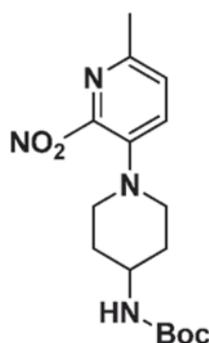
5

Etapa 1: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 6-metil-2-nitropiridin-3-ilo



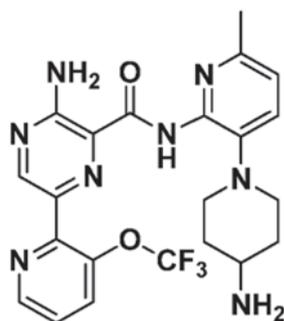
A una solución de 3-hidroxi-6-metil-2-nitropiridina (1,0 g, 6,5 mmol) en DCM (24 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió trietilamina (1,35 ml, 9,73 mmol) y seguido de anhídrido triflico (1,32 ml, 7,79 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y después se inactivó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice eluyendo con 0-70 % de EtOAc/Heptano para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (1,8 g, 98 % de rendimiento). LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 1,21 min, M+H = 287,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,81 (d, 2 H) 7,59 (d, 1 H) 2,70 (s, 3 H).

Etapla 2. Síntesis de (1-(6-metil-2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



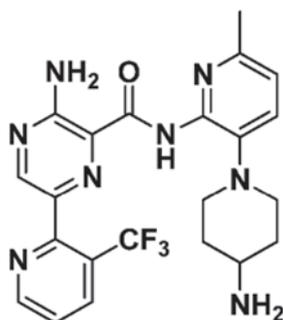
Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 6-metil-2-nitropiridin-3-ilo (0,70 g, 2,45 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,23 g, 6,11 mmol) y trietilamina (0,85 ml, 6,11 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 8 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % de EtOAc/Heptano) para proporcionar rendimiento cuantitativo del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 1,27 min, M+H = 337,2.

Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



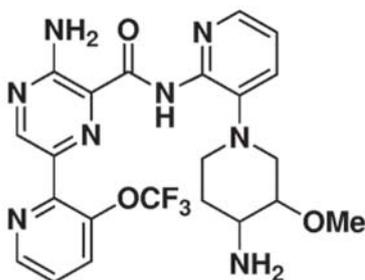
La 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo similar al descrito para el ejemplo 1, método 1 (94 mg) con un rendimiento del 16 %. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,66 min, M+H = 489,3. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,85 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 4,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,05 (dt, J = 12,4, 3,6 Hz, 2H), 2,76 - 2,60 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,42 - 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 80: 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

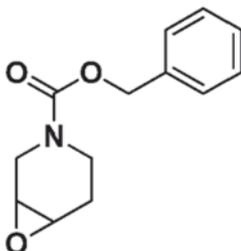


La 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo similar al descrito para el ejemplo 1, método 1 (105 mg) con un rendimiento del 18 %. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,64 min, M+H = 473,3. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,92 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,62 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,31 (p, J = 1,6 Hz, 1H), 2,97 (dt, J = 12,4, 3,6 Hz, 2H), 2,64 (td, J = 11,5, 2,4 Hz, 2H), 2,55 (s a, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,70 (dc, J = 15,0, 3,1 Hz, 2H), 1,37 - 0,98 (m, 2H).

10 **Ejemplo 81: 3-amino-N-(3-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida**



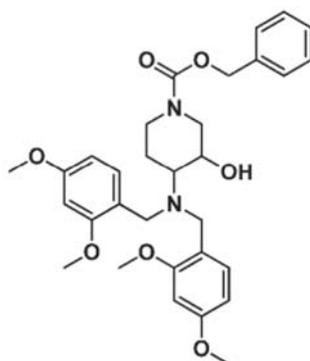
15 Etapa 1: Síntesis de 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-3-carboxilato de bencilo



20 A una solución de 5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo (3,8 g, 17 mmol) en DCM (60 ml) a -15 °C se le añadió ácido 3-clorobenzoperoxiico (4,7 g, 70 % puro, 19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se lavó con solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30 % de EtOAc/Heptano) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro. LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 1,08 min, M+H = 234,3.

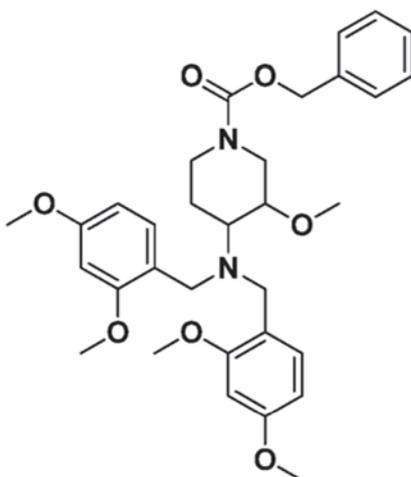
25

Etapa 2. Síntesis de 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo



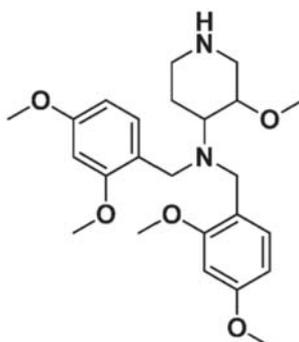
Una suspensión de bromuro de litio seco (5,2 g, 60 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a 60 °C hasta que se formó una solución transparente. Se añadió 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxilato de bencilo (8 g, 34 mmol) en acetonitrilo (35 ml), seguido de bis(2,4-dimetoxibencil)amina (12 g, 38 mmol) y acetonitrilo (50 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 46 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM dos veces. La capa orgánica combinada se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-100 % de EtOAc/Heptano) para dar dos productos con igual M+H 551,0. El producto deseado salió primero en forma de un aceite incoloro. LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 1,18 min, M+H = 551,0.

Etapa 3. Síntesis de 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo



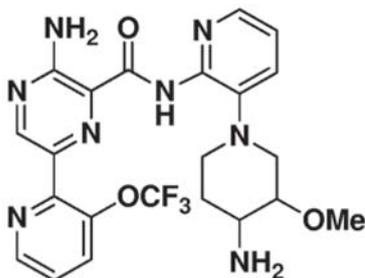
A una solución de 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (5,0 g, 9,1 mmol) en THF (100 ml) se le añadió hidruro sódico (0,55 g, 60 % puro, 14 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió yodometano (2,1 ml, 33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla en bruto se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-50 % de EtOAc/Heptano) para dar el producto deseado. LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 1,14 min, M+H = 565,0.

Etapa 4. Síntesis de N,N-bis(2,4-dimetoxibencil)-3-metoxipiperidin-4-amina



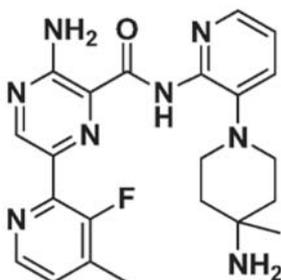
Una mezcla de 4-(bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (4,8 g, 8,4 mmol), paladio sobre carbono (0,45 g, 10 % puro, 0,42 mmol) en etanol (100 ml) se agitó en un globo de hidrógeno durante 2,5 h. Se filtró y se concentró para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro. Este se usó en la etapa siguiente sin más purificación. LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 0,68 min, M+H = 431,3.

Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



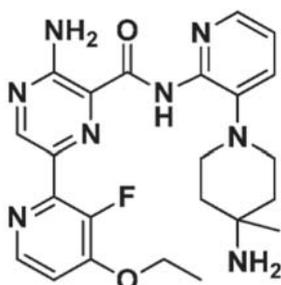
La 3-amino-N-(3-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo como el descrito para el ejemplo 1, método 1 (43 mg) con un rendimiento del 75 %. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,71 min, M+H = 505,3. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,96 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,82 (dd, J = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,41 (ddd, J = 11,0, 4,5, 2,1 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,14 - 2,94 (m, 2H), 2,70 (td, J = 12,0, 2,5 Hz, 1H), 2,56 (ddd, J = 11,6, 9,1, 4,6 Hz, 1H), 2,41 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 1H).

Ejemplo 82: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

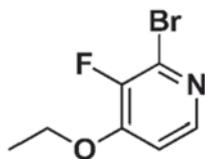


La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo como el descrito para el ejemplo 1, método 1 (8,6 mg) con un rendimiento del 7,5 %. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,04 min, M+H = 437,1 RMN ¹H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 3,10 - 2,77 (m, 4H), 2,45 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,81 - 1,40 (m, 4H), 0,87 (s, 3H).

Ejemplo 83: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

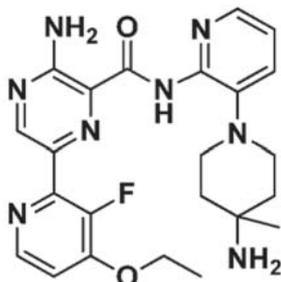


35 Etapa 1: Síntesis de 2-bromo-4-etoxi-3-fluoropiridina



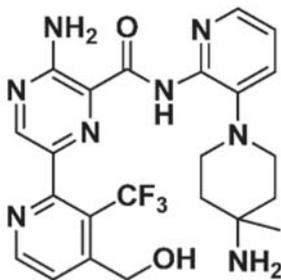
Una mezcla de 2-bromo-3-fluoropiridin-4-ol (0,20 g, 1,0 mmol), yodoetano (0,22 ml, 2,1 mmol) y carbonato potásico (0,29 g, 2,1 mmol) en acetona (7 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc/Heptano para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,19 g, 83 % de rendimiento). LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 1,07 min, M+H = 221,6.

Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

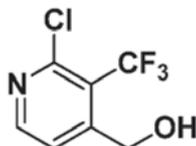


La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo como el descrito para el ejemplo 1, método 1 (57 mg) con un rendimiento del 91 %. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,06 min, M+H = 467,2 RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,86 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,14 (m, 2H), 4,28 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,05 - 2,83 (m, 4H), 1,73 (ddd, J = 13,2, 9,2, 3,9 Hz, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 2H), 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,98 (s, 3H).

Ejemplo 84: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

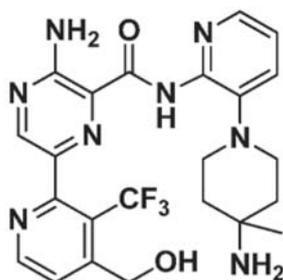


Etapa 1: Síntesis de (2-cloro-3-(trifluorometil)piridin-4-il)metanol



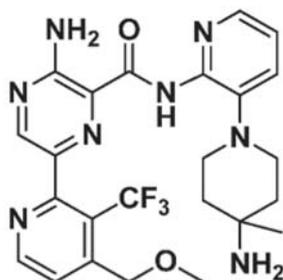
A una solución de 2-cloro-3-(trifluorometil)isonicotinaldehído (0,97 g, 4,6 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro sódico (0,23 g, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se concentró y se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo. (0,91 g, 93 % de rendimiento). LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 0,90 min, M+H = 212,0.

Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

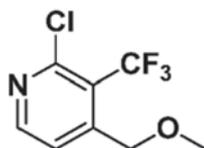


La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo como el descrito para el ejemplo 7, método 3 (36 mg) con un rendimiento del 94%. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 0,62 min, M+H = 503,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,10-4,04 (a, 1H), 2,88 (ddd, J = 12,4, 7,5, 5,2 Hz, 2H), 2,64 (dt, J = 11,4, 4,5 Hz, 2H), 1,23 - 1,11 (m, 4H), 0,65 (s, 3H).

10 **Ejemplo 85: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida**

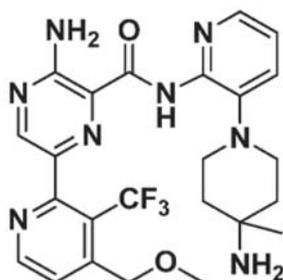


15 Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridina



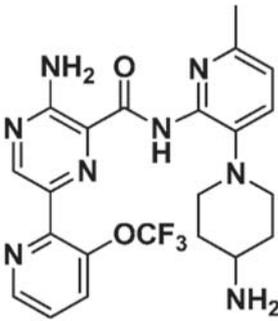
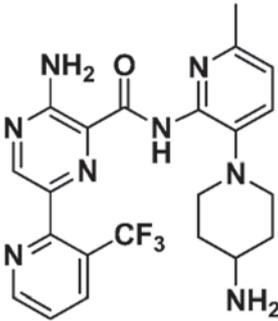
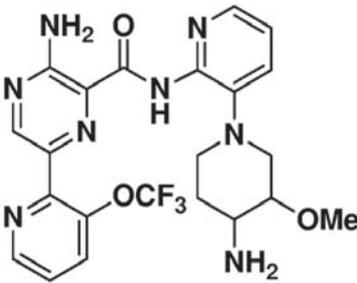
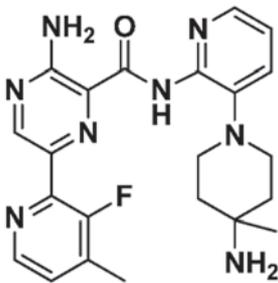
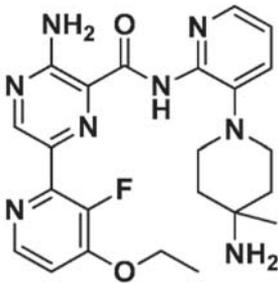
A una solución de 2-cloro-3-(trifluorometil)piridin-4-il)metanol (0,15 mg, 0,69 mmol) en THF (5 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (0,10 g, 0,89 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se le añadió yoduro de metilo (0,22 ml, 3,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió más *terc*-butóxido de potasio (0,10 g, 0,89 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante otras 12 h. Después, la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc. La capa orgánica combinada se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice eluyendo con 0-30 % de EtOAc/Heptano para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (25 mg, 16 % de rendimiento). LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 1,16 min, M+H = 226,0.

Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



La 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida se preparó de un modo como el descrito para el ejemplo 7, método 3 (7,5 mg) con un rendimiento del 13 %. LC-MS (método ácido): tiempo de ret. = 1,11 min, M+H = 517,1. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,84 (d, J =

5,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (dd, $J = 5,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 5,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,03 - 2,69 (m, 4H), 1,46 - 1,25 (m, 4H), 0,76 (s, 3H).

79	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	489,3
80	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	473,3
81	3-amino-N-(3-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	505,3
82	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	437,1
83	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	467,2

(continuación)

84	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	503,1
85	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	517,1

Los siguientes compuestos puede prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos (Métodos 1-6) descritos en el presente documento.

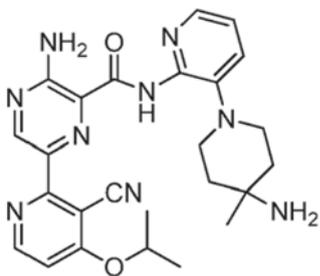
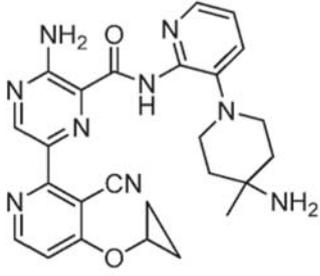
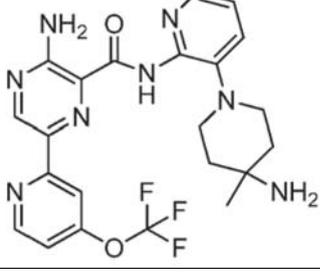
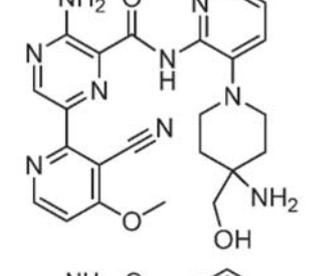
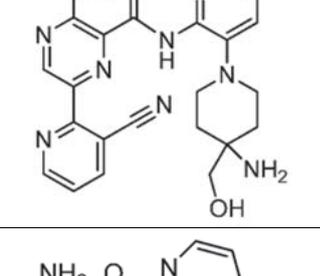
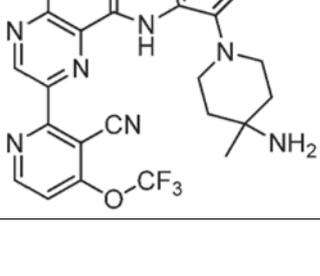
5

	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
86 *	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	448,1
87	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(2-metilmorfolin)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	572,4
88	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	517,3

(continuación)

	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
89	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	531,4
90	3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	539,2
91	3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	555,3
92 *	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-morfolinoisoquinolin-3-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	556,2
93	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	574,7

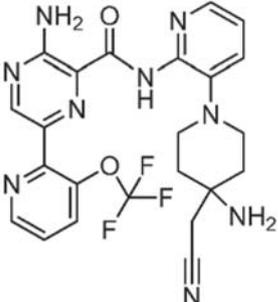
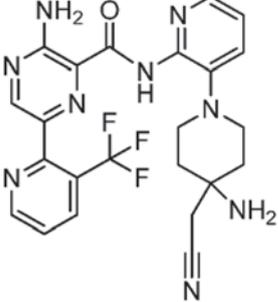
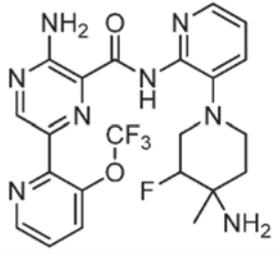
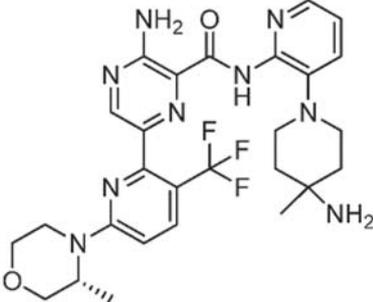
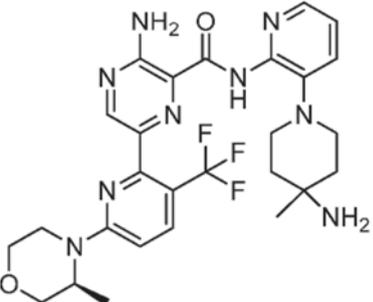
(continuación)

	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
94 *	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	488,2
95*	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-ciclopropoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	486,2
96	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	489,2
97*	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	474,7
98*	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	474,7
99*	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	514,2

(continuación)

	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
100*	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-fenoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	523,0
101	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	503,2
102	3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	491,0
103	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 4	544,2

(continuación)

	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
104*	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 2	514,1
105*	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	498,3
106	3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	507,2
107	(R)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-metilmorfolin)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	572,3
108	(S)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-metilmorfolin)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	572,3

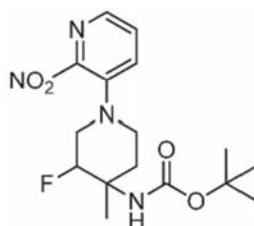
(continuación)

	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
110	3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	507,2
111*	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-etoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	474,0
112	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-isopropilmorfolin)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 3	600,3
113	3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-(2-hidroxi-etil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	521,3
114*	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 1	485,3

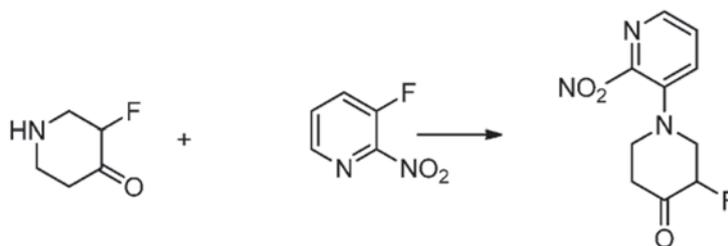
(continuación)

	Nombre del compuesto	Estructura	Método sintético	MS (M+H)
115*	(R)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 4	546,2
116*	(S)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 4	546,2
117*	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-((2-hidroxietil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 4	532,2
118*	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 4	533,2
119	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-metoxiazetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida		Método 4	558,2

* Ejemplo de referencia

Ejemplo 110: Síntesis de (3-fluoro-4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio)

Etapa 1. Síntesis de 3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-ona



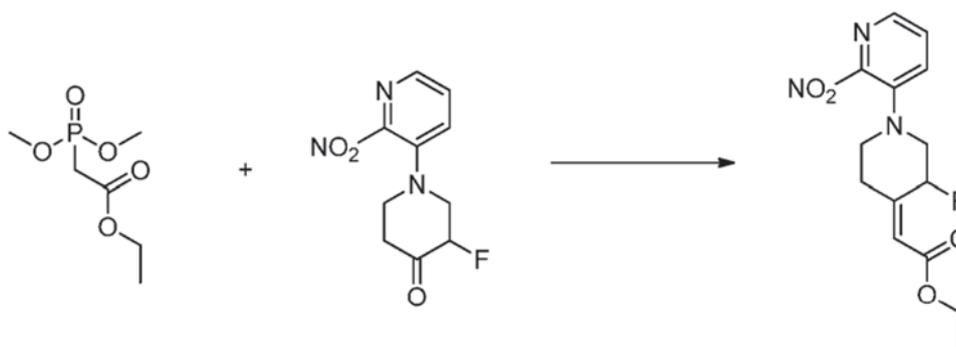
5

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno, se le añadió dioxano (10 ml), DMF (6 ml), 3-fluoropiperidin-4-ona (550 mg, 3,58 mmol), 3-fluoro-2-nitropiridina (509 mg, 3,58 mmol) y diisopropiletilamina (1,876 ml, 10,74 mmol). La solución se agitó a 70 °C en un baño de aceite durante 4 horas. La mezcla se repartió después entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con agua (10 ml) dos veces y salmuera (10 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, se recogió un aceite de color ámbar como producto en bruto, 3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-ona. Se llevó este producto en bruto a la etapa siguientes directamente, sin más purificación.

10

LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 0,63 min, M+H = 240,1

15 Etapa 2. Síntesis de 2-(3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetato de (Z)-etilo



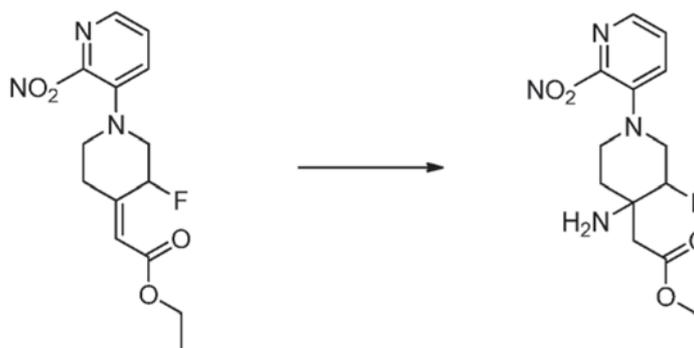
20

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno, se le añadió NaH (169 mg, 4,21 mmol) y THF (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió 2-(dimetoxifosforil)acetato de etilo (827 mg, 4,21 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se añadió una solución de 3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-ona (840 mg, 3,51 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se inactivó mediante la adición de agua (25 ml) a 0 °C. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo-heptano (R_f ~ 0,5 al 50 % de acetato de etilo en heptano). Se obtuvo 2-(3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetato de (Z)-etilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

25

LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 1,44 min, M+H = 310,2

30 Etapa 3. Síntesis de 2-(4-amino-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetato de etilo

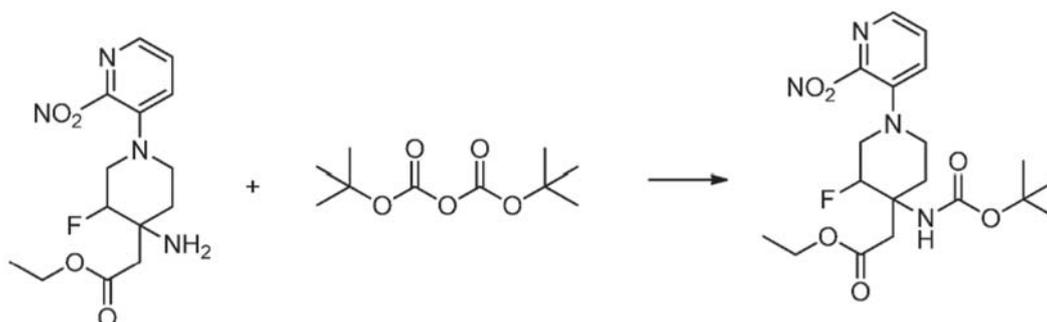


35

Se disolvió 2-(3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetato de (Z)-etilo (4,02 g, 13 mmol) en 10 ml de NH₃ 7 N en MeOH en un recipiente a presión. El recipiente se selló y se calentó a 80 °C durante 12 horas. Los disolventes

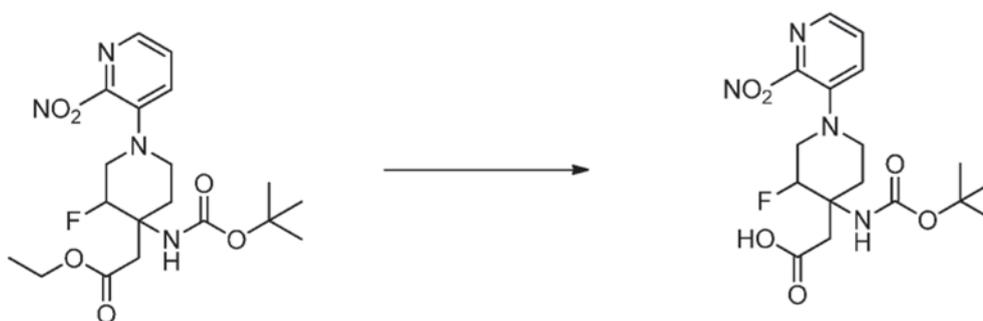
se evaporaron y después se aplicó cromatografía sobre gel de sílice ($R_f \sim 0,4$ a 5 % de MeOH (0,5 % de NH_4OH) en DCM) para recoger 2-(4-amino-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetato de etilo con >80 % de pureza. LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 0,68 min, M+H = 327,3

5 Etapa 4. Síntesis de 2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetato de etilo



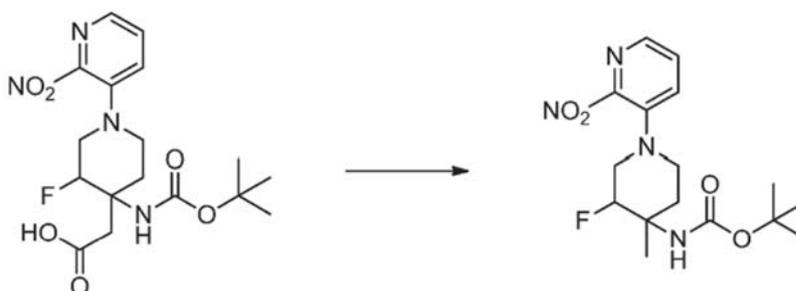
10 A un matraz de 100 ml se le añadió un agitador magnético y 2-(4-amino-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetato de etilo (3 g, 9,19 mmol) y BOC anhídrido (2,006 g, 9,19 mmol) en THF (Volumen: 33 ml, proporción: 1,000), agua (volumen: 33,0 ml, proporción: 1,000) y THF (volumen: 8,0 ml, proporción: 1,000). Se añadió DIPEA (1,606 ml, 9,19 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se observó un precipitado de color amarillo. La mezcla se filtró y el sólido se aclaró con agua. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($R_f \sim 0,7$ a 70 % de acetato de etilo en heptano) para recoger 2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetato de etilo.
15 LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 1,51 min, M+H = 427,2

Etapa 5. Síntesis de ácido 2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acético



20 A un matraz de 100 ml se le añadió un agitador magnético y 2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetato de etilo (2,4 g, 5,82 mmol) en MeOH (6 ml) y THF (3 ml). Se añadió una solución acuosa 3 M de NaOH (9,7 ml) y la reacción se calentó a 55 °C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se lavó con Et_2O (20 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N lentamente a pH~6 y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml); las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($R_f \sim 0,3$ a 70 % de acetato de etilo en heptano) para recoger ácido 2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acético en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,15 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,2, 4,4$ Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,36 (dd, $J = 26,9, 16,7$ Hz, 2H), 3,10 (dt, $J = 22,4, 11,5$ Hz, 2H), 2,91 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,87 (s, 1H). LC-MS (Método ácido): tiempo de ret. = 1,05 min, M-56+H = 343,1
30

35 Etapa 6. Síntesis de (3-fluoro-4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



5 A la mezcla de ácido 2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acético (1 g, 2,51 mmol) y HOTT (1,118 g, 3,01 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se le añadió trietilamina (1,399 ml, 10,04 mmol) en THF (5 ml), se aisló el recipiente de reacción de la luz mediante una lámina de aluminio. Se añadió DMAP (0,031 g, 0,251 mmol) y se mantuvo la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió *tert*-dodecil mercaptano (2,363 ml, 10,04 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y la reacción se llevó a temperatura de reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la capa de acetato de etilo y se secó sobre Na_2SO_4 ; se filtró y se evaporó. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con DCM/MeOH (0 - 7 %) para recoger el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo con >50 % de pureza.

10 LC-MS (Método básico): tiempo de ret. = 1,38 min, M+H = 355,1

Este intermedio se usó después como se describe en el método 3.

15 Actividad biológica

Actividad de inhibición de PIM cinasa

20 Para una comparación entre ciertos inhibidores de PKC de la presente solicitud e inhibidores de PIM cinasa estructuralmente comparables, se midió la actividad de PIM2 usando un ensayo de cinasa Caliper *in vitro*. Las etapas de manejo de líquidos y de incubación se efectuaron en un dispositivo Innovadyne Nanodrop Express equipado con un brazo robótico (Thermo CatX, Caliper Twister II) y una incubadora (Liconic STX40, Thermo Cytomat 2C450). Las placas de ensayo de microtitulación de 384 pocillos se prepararon mediante la adición de 50 nl por pocillo de solución de compuesto en DMSO al 90 %. Las reacciones de cinasa se iniciaron mediante la adición por etapas de 4,5 μl por pocillo de solución de péptido/ATP (HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 1 mM, Tween20 al 0,02 %, BSA al 0,02 %, DMSO al 0,6 %, beta-glicerofosfato 10 mM y ortovanadato de sodio 10 μM , MgCl_2 1 mM, ATP 25 μM y péptido S6 2 μM) y 4,5 μl por pocillo de solución enzimática (HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 1 mM, Tween20 al 0,02 %, BSA al 0,02 %, DMSO al 0,6 %, beta-glicerofosfato 10 mM y ortovanadato de sodio 10 μM , MgCl_2 1 mM y enzima PIM2 0,6 nM).

30 Las reacciones de cinasa se incubaron a 30 °C durante 60 minutos y posteriormente se terminaron mediante la adición de 16 μl por pocillo de solución de parada (HEPES 100 mM a pH 7,5, DMSO al 5 %, reactivo de recubrimiento Caliper al 0,1 %, EDTA 10 mM y Brij35 al 0,015 %). Las placas con reacciones de cinasa terminadas se transfirieron a las estaciones de trabajo Caliper LC3000 para su lectura. Los péptidos fosforilados y no fosforilados se separaron usando la tecnología de cambio de movilidad de microfluidos de Caliper. Brevemente, se aplicaron a la microplaca muestras de reacciones de cinasa terminadas. Los analitos se transportan por la microplaca mediante un flujo de tampón constante y se monitoriza la migración del péptido de sustrato mediante la señal de fluorescencia de su marcador. Se separan el péptido S6 fosforilado (producto) y el péptido S6 no fosforilado (sustrato) en un campo eléctrico por medio de su relación carga/masa. Las actividades cinasa se calcularon a partir de las cantidades de péptido fosforilado formado. Los valores de CI50 se determinaron a partir de los valores de porcentaje de inhibición a diferentes concentraciones de compuesto mediante análisis de regresión no lineal.

45 Los compuestos de los ejemplos anteriores se ensayaron mediante el ensayo de Pim2 cinasa y se observó que mostraban valores de CI50 como se muestran en la tabla 4. La CI50, la concentración inhibidora semimáxima, representa la concentración de un compuesto de ensayo de la invención que es necesaria para una inhibición del 50 % de su diana *in vitro*.

Ensayo de GSKbeta

50 Los tipos de ensayo de GSK-3 usados para evaluar la selectividad/potencial fuera de la diana de los compuestos de la invención con respecto a la inhibición de PKC α/θ incluyen los siguientes: Tipo 1: El péptido específico para GSK-3 usado en este ensayo se obtuvo del sitio de fosforilación de la glucógeno sintasa y su secuencia es: YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(S)EDEEE. (S) está prefosforilado, como en la glucógeno sintasa *in vivo* y los tres sitios consenso para la fosforilación específica de GSK-3 están subrayados. El tampón usado para producir el péptido de glucógeno sintasa y [γ - ^{32}P] ATP consistió en MOPS 25 mM, EDTA 0,2 mM, acetato de magnesio 10 mM, Tween-20 al 0,01 % y mercaptoetanol 7,5 mM a pH 7,00. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a una

concentración final de 100 mM. Se prepararon varias concentraciones en DMSO y se mezclaron con la solución de sustrato (péptido GSK-3) (a una concentración final de 20 μ M) descrita en la sección anterior, junto con GSK-3 α y GSK-3 β (concentración final de 0,5 μ M/ml de enzima). Las reacciones se iniciaron con la adición de [γ -³³P] ATP (500 cpm/pmol) añadido a una mezcla de ATP (concentración final de 10 μ M). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se terminó mediante la adición de 10 μ l de H₃PO₄/O.OP/O Tween-20 (2,5 %). Se añadió un volumen (10 μ l) de la mezcla a papel de fosfocelulosa P-30 (Wallac & Berthold, EG&G Instruments Ltd, Milton Keynes). El papel se lavó cuatro veces en H₃PO₄ (0,5 %), 2 minutos para cada lavado, se secó al aire y el fosfato radiactivo incorporado en el péptido de glucógeno sintasa sintético, que se une al papel de fosfocelulosa P-30, se contó en un contador de centelleo Wallac Microbeta. Análisis de los datos: Se calcularon los valores de CI₅₀ para cada inhibidor ajustando una curva logística de cuatro parámetros al modelo: $\text{cpm} = \text{inferior} + (\text{superior} - \text{inferior}) / (1 + (\text{concentración} / \text{CI}_{50})^{\text{pendiente}})$.

Tipo 2: Este protocolo se basa en la capacidad de la cinasa para fosforilar un péptido biotinilado, cuya secuencia se obtiene del sitio de fosforilación de la glucógeno sintasa y su secuencia es: Biot-KYRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(S)EDEEE. (S) está una serina prefosforilada, como en la glucógeno sintasa *in vivo* y los tres sitios consenso para la fosforilación específica de GSK-3 están subrayados. Posteriormente, se captura el péptido biotinilado fosforilado sobre perlas de SPA recubiertas con estreptavidina (Amersham Technology), donde se amplifica la señal del ³³P a través del centelleante contenido en las perlas. La cinasa se ensayó a una concentración final de 10 nM en tampón MOPS 25 mM, pH 7,0 que contenía Tween-20 al 0,01 %, 2-mercaptoetanol 7,5 mM, acetato de magnesio 10 mM y [γ -³³P]-ATP 10 μ M. Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción mediante la adición de solución de EDTA 50 mM que contenía las perlas de SPA recubiertas de estreptavidina para dar una cantidad final de 0,5 mg de perlas por pocillo de ensayo en un formato de placa de microtitulación de 384 pocillos. Se generaron soluciones madre 10 mM de los compuestos de la invención en DMSO al 100 % como primera etapa en el proceso de exploración. La segunda etapa implica la creación de placas de respuesta a la dosis, donde se diluyen estos compuestos a lo largo de la placa, donde las concentraciones finales bajas y altas han de ser 0,008 y 10 μ M en el ensayo de cinasa. La tercera etapa implica la creación de las placas de ensayo. Esto se logra transfiriendo los compuestos de cuatro placas de 96 pocillos de respuesta a la dosis a una placa de ensayo de 384 pocillos en el sistema Robocon Robolab. La cuarta etapa es llevar a cabo el ensayo como se ha descrito y contar las placas resultantes en el dispositivo Triluc (contador de centelleo líquido y de luminiscencia Wallac 1450 MicroBeta). La etapa final es la adquisición y el análisis de datos, donde se generan los valores de CI₅₀ para cada compuesto por duplicado, ajustando una curva logística de cuatro parámetros al modelo: $\text{cpm} = \text{inferior} + (\text{superior} - \text{inferior}) / (1 + (\text{concentración} / \text{CI}_{50})^{\text{pendiente}})$ de un modo discontinuo. Los compuestos más potentes contra PKC de la presente invención muestran valores de CI₅₀ para GSKbeta en el intervalo de entre 100 a 100.000 nM.

35 Actividad de inhibición de PKC α / θ *in vitro*

Se ensayó la actividad de los compuestos de fórmula I sobre diferentes isoformas diferentes de PKC, de acuerdo con un método publicado (D. Geiges et al. Biochem. Pharmacol. 1997;53:865-875). El ensayo se lleva a cabo en una placa de microtitulación de polipropileno de 96 pocillos (Costar 3794) que se había siliconado previamente con Sigmacote (Sigma SL-2). La mezcla de reacción (50 μ l) contiene 10 μ l de la isozima PKC relevante junto con 25 μ l del compuesto inhibidor de PKC y 15 μ l de una solución de mezcla que contiene 200 μ g/ml de sulfato de protamina, Mg(NO₃)₂ 10 mM, ATP 10 μ M (Boehringer 519987) y 3750 Bq de ³³P-ATP (Hartmann Analytic SFC301, 110TBq/mmol) en tampón de Tris 20 mM a pH 7,4 + BSA al 0,1 %. La incubación se llevó a cabo durante 15 minutos a 32 °C en una incubadora con agitación de placas de microtitulación (Biolabo Scientific Instruments). La reacción se detuvo añadiendo 10 μ l de Na₂EDTA 0,5 M, pH 7,4. Se pipetearon 50 μ l de mezcla sobre un papel de fosfocelulosa prehumedecido (Whatmann 3698-915) con presión suave. El ATP no incorporado se elimina por lavado con 100 μ l de H₂O bidestilada. El papel se lava dos veces en H₃PO₄ al 0,5 % durante 15 minutos, seguido de 5 minutos en EtOH. Posteriormente, se seca el papel y se coloca en un dispositivo Ominifilter (Packard 6005219) y se cubre con 10 μ l/pocillo de Microscint-O (Packard 6013611) antes de contar en un contador de radiactividad Topcount (Packard). La medición de la CI₅₀ se lleva a cabo de manera rutinaria incubando una dilución seriada de inhibidor a concentraciones en el intervalo entre 1-1000 μ M de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente. Los valores de CI₅₀ se calculan a partir de la gráfica mediante ajuste de curvas sigmoidales.

55 2. Ensayo de proteína cinasa C α

Se usa PKC α humana recombinante en las condiciones de ensayo descritas anteriormente. En este ensayo, los compuestos de fórmula I inhiben a PKC α con una CI₅₀ < 1 μ M. Los compuestos de los ejemplos 2, 9, 75 y 76 inhiben a PKC α en este ensayo con una CI₅₀ <10 nM.

60 3. Ensayo de proteína cinasa C θ

Se obtuvo PKC θ humana recombinante de Oxford Biomedical Research y se usa en las condiciones de ensayo descritas en la sección A.1 anterior: los compuestos de fórmula I inhiben a PKC α con una CI₅₀ < 1 μ M. Los compuestos de los ejemplos 2, 9, 75 y 76 inhiben a PKC θ en este ensayo con una CI₅₀ <10 nM.

65

Ensayos celulares

Para evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de PKC en ensayos celulares, se evaluó la capacidad de los compuestos para inhibir de manera selectiva la proliferación de células de melanoma uveal 92.1 y células de linfoma de linfocitos B TMD8, en relación con células SK-MEL-28. Las células de melanoma uveal 92.1 son dependientes de la expresión de una forma mutante de subunidad alfa de proteína G, GNAQ, que señala a través de PKC para permitir el crecimiento y la proliferación. Las células TMD8 son dependientes de la expresión de una forma mutante de CD79, que señala a través de PKC para permitir el crecimiento y la proliferación. Las células SK-MEL-28 son dependientes de la expresión de una forma mutante de B-Raf que no señala a través de PKC para permitir el crecimiento y la señalización. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de PKC tengan actividad antiproliferativa contra células 92.1 y/o TMD8, pero no contra células SK-MEL-28. Se obtuvieron células 92.1 (mutantes para GNAQ) de Martine Jager (Leiden University Medical Center, 2300 RC Leiden, Países Bajos). Las células SK-MEL-28 pueden obtenerse de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC). Las células se mantuvieron en medio RPMI 1640 (Lonza) y FBS al 10 % (Lonza).

15 Ensayo de proliferación

Para cada línea celular, puede ajustarse la densidad celular a 40 000 células/ml y se añaden 50ul (2000 células) por pocillo de una placa de ensayo de 384 pocillos. Los compuestos de ensayo se resuspenden en DMSO a una concentración de 10 mM. Se llevó a cabo una dilución seriada de factor tres de cada compuesto con DMSO en placas de 384 pocillos usando el dispensador de líquidos Janus (PerkinElmer). Se transfirieron 50 nl de cada dilución de compuesto a la placa de ensayo que contenía células hasta alcanzar concentraciones de ensayo finales de 10 µM, 3,33 µM, 1,11 µM, 0,37 µM, 0,12 µM, 0,041 µM, 0,014 µM, 0,0046 µM, 0,0015 µM, 0,00051 µM.

Las células pueden incubarse a 37 grados centígrados en un ambiente humidificado con dióxido de carbono al 5 % durante 72 horas. Se preparó ATPlite (Perkin Elmer) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se añadieron 25 µl a cada pocillo de la placa de ensayo. Las placas se incuban durante 10 minutos y se detecta la luminiscencia en un lector de placas multimodo EnVision (Perkin Elmer). El grado de luminiscencia se correlaciona con el número de células viables en cada pocillo. Se calculó el efecto de cada inhibidor y pueden generarse los valores de CI_{50} .

30 Los valores de CI_{50} de la isoforma alfa y teta de PKC para los inhibidores de PKC (ejemplos 1-29) se resumen en la tabla 2. Los datos presentados en el presente documento representan la media de al menos dos replicados.

Tabla 2. Datos de CI_{50} de inhibición de PKC α/θ seleccionados para los ejemplos 1-29.

	Compuesto	PKC Alfa (nM)	PKC Theta (nM)
1	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	1,3	2,8
2	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,25	1,3
3	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	7,4	1,3
4	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,3
5	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	5,9	2
6	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,22	2,1
7	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,27
8	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinotiazol-4-il)pirazin-2-carboxamida	1	16
9	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	1,9	0,4
10	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,9	2,8
11	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolin-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,3	3,1
12	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,9	1,8
13	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	1,3	0,45
14	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,68	1,2

(continuación)

	Compuesto	PKC Alfa (nM)	PKC Theta (nM)
15	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,4	2,1
16	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,63	0,69
17	3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	2,1	1,1
18	Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,7	0,9
19	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	1,7	3,6
20	3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,5	3,6
21	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,55	1,2
22	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,86	1,2
23	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	1,9	3,9
24	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,4	1,2
25	3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,6	2,1
26	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	1	4,7
27	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	3,4	12
28	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	1,9	1,3
29	3-amino-N-(3-((1S,5R,8S)-8-amino-6-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,24	6

Los valores de Cl_{50} de la isoforma alfa y teta de PKC para los inhibidores de PKC (ejemplos 30-123) se resumen en la tabla 3.

5

Tabla 3. Datos de Cl_{50} de inhibición de PKC α/θ seleccionados para los ejemplos 30-119.

Ej.	Compuesto	PKC Alfa (nM)	PKC Theta (nM)
30	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,43	7,9
31	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,84	7,4
32	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,88	4
33	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,55	3,8
34	3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,50	3,6
35	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,99	3,4
36	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	9,3	29
37	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,57	2,9
38	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoroquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida	1,5	2,9
39	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,33	2,9
40	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinofenil)pirazin-2-carboxamida	0,13	2,8

(continuación)

Ej.	Compuesto	PKC Alfa (nM)	PKC Theta (nM)
41	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3,6-bis(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,46	2,7
42	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfolin-2-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-carboxamida	0,17	2,7
43	(±) 3-amino-N-(3-((cis)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,30	2,2
44	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinopirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,29	2,2
45	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	2,1
46	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	1,7
47	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-indazol-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,27	1,6
48	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-fluoroisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida	2,3	1,5
49	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,33	1,5
50	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolinopiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,19	1,5
51	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinofenil)pirazin-2-carboxamida	0,20	1,5
52	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-cloroisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida	1,8	1,3
53	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(azetidín-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,20	1,3
54	3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,25	1,2
55	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)-1H-indol-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,99
56	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfolin-2-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,88
57	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,87
58	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoropirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,85
59	3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,86	0,71
60	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,14	0,68
61	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-indol-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,68
62	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indazol-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,67
63	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,8	0,63
64	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,43
65	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-metil-1H-indol-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,36
66	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,36
67	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	1,3	0,33
68	4-(5-amino-6-((3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-carboxamida	0,4	0,27
69	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-ciano-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,48	1,9
70	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-amino-5-cloropirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,35	0,24

(continuación)

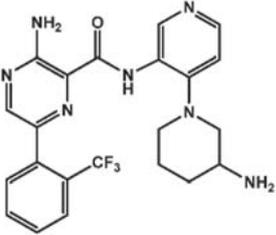
Ej.	Compuesto	PKC Alfa (nM)	PKC Theta (nM)
71	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indol-4-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,23
72	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,2
73	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolin-5-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,16
74	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,5	0,13
75	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,97	4,7
76	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,88
77	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfolin-2-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,36
78	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,2
79	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	4,9	26
80	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	32	51
81	(±) 3-amino-N-(3-(trans 4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,36	19
82	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	4,9	4,6
83	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	1,1	5,3
84	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	19	2,9
85	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	13	2,6
86	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	1,9	3,9
87	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(2-metilmorfolin)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,51	2
88	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	6,3	0,79
89	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,16	0,29
90	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	11	3,6
91	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	4,2	15
92	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-morfolinoisoquinolin-3-il)pirazin-2-carboxamida	0,25	3,1
93	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolin-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,13	0,13
94	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	1,8	0,86
95	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-ciclopropoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	1	32
96	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	N/A	N/A
97	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	1,3	8,6
98	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,85	3,6
99	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,6	1,8
100	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-fenoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	23	100

(continuación)

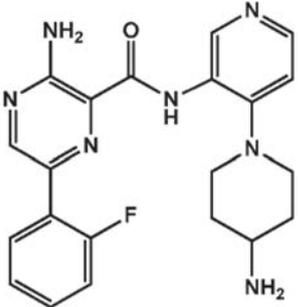
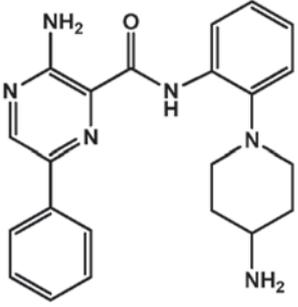
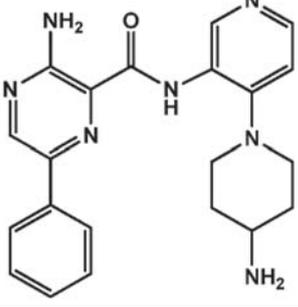
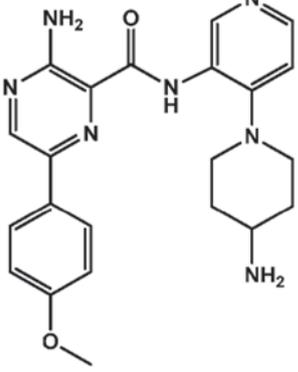
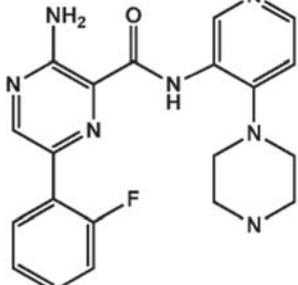
Ej.	Compuesto	PKC Alfa (nM)	PKC Theta (nM)
101	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	5,1	6,6
102	3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	37	14
103	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	5,2	29
104	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	4,4	66
105	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	12	27
106	3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	2,7	57
107	(R)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-metilmorfolin)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,89	7,7
108	(S)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-metilmorfolin)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,32	3,8
109	6-(6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,94	4,8
110	3-amino-N-(3-(3S,4R)-4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	14	66
111	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-etoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	3,6	16
112	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-isopropilmorfolin)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	N/A	N/A
113	3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	21	30
114	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,53	4,1
115	(R)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,26	3,9
116	(S)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	2	18
117	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-((2-hidroxietyl)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	0,84	2
118	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(2-hidroxietyl)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	2,3	28
119	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-metoxiazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida	4,8	21

La tabla 4 presenta datos comparativos de inhibición de PKC α/θ , así como otros datos de actividad de cinasa para el ejemplo 1, un inhibidor de PKC de la presente solicitud y diversos inhibidores de PIM cinasa.

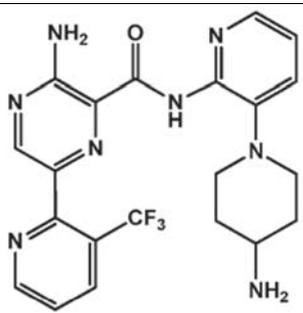
5 **Tabla 4. Comparación de datos de CI_{50} de cinasas seleccionadas entre un inhibidor de PIM cinasa y diversos inhibidores de PKC**

Compuesto	PKC α (nM)	PKC θ (nM)	GSK3 β (nM)	PIM 2 (nM)	Células 92.1 (nM)	Células SKMEL (nM)
	50	590	97	490	6.150	>10.000

(continuación)

Compuesto	PKC α (nM)	PKC θ (nM)	GSK3 β (nM)	PIM 2 (nM)	Células 92.1 (nM)	Células SKMEL (nM)
	0,13	0,33	0,1	1,4	116	143
	0,15	0,25	1	770	361	1860
	0,13	0,84	0,2	10	370	190
	0,19	1,5	0,2	13	680	975
	0,8	6	0,2	78	360	140

(continuación)

Compuesto	PKC α (nM)	PKC θ (nM)	GSK3 β (nM)	PIM 2 (nM)	Células 92.1 (nM)	Células SKMEL (nM)
 <p>Ejemplo 1</p>	1,3	2,8	5.500	>10.000	141	>10.000

La tabla 4 presenta una comparación directa de los datos de actividad de cinasa para varios inhibidores de PIM cinasa divulgados en el documento WO2008/160692 y el ejemplo 1, un inhibidor de PKC ilustrativo divulgado en la presente solicitud. Estos datos revelan que el ejemplo 1 es inesperadamente selectivo con respecto a GSK3 β fuera de la diana e inesperadamente potente para suprimir la proliferación de células 92.1 (melanoma uveal), en comparación con los inhibidores de PIM ejemplares. Esta selectividad aumentada es probablemente el resultado de la porción bisagra de piridin-3-ilo acoplada al resto de piperidin-4-ilo, que está presente en el ejemplo 1. La porción bisagra de piridin-3-ilo se encuentra en todos los compuestos inhibidores de PKC de la presente solicitud. Ninguno de los inhibidores de PIM cinasa ejemplares en la tabla 4 posee la porción bisagra de piridin-3-ilo y como se muestra en la tabla 4, los inhibidores de PIM cinasa son relativamente no selectivos. Por consiguiente, los inhibidores de PIM cinasa estructuralmente similares divulgados en el documento WO2008/160692 no tienen o no se espera que tengan la selectividad de los inhibidores de PKC divulgados en el presente documento. Además, los datos en la tabla 4 demuestran que el ejemplo 1 tiene una actividad contra PIM2 escasa o nula, lo que diferencia adicionalmente a los compuestos inhibidores de PKC de la presente solicitud de los inhibidores de PIM cinasa.

Los datos de CI_{50} de cinasa en la diana y fuera de la diana para los inhibidores de PKC ejemplares adicionales de la invención se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Datos de CI_{50} de inhibición de cinasa para inhibidores de PKC de la presente solicitud.

Ej.	PKC Alfa (nM)	PKC Teta (nM)	GSK3 Beta (nM)	Células TMD8 (nM)	Células 92.1 (nM)	Células SKMEL (nM)
1	1,3	2,8	5500	ND	141	>10.000
2	0,25	1,3	2.400	245	110	>10.000
4	0,13	0,3	3.100	147	71	>10.000
6	0,22	2,1	1.300	151	261	>10.000
8	1	16	210	240	40	3860
9	1,9	0,4	3.100	900	184	>10.000
10	0,9	2,8	2.100	385	228	>10.000
13	1,3	0,45	2.100	763	67	>10.000
20	0,5	3,6	10.000	410	387	>10.000
21	0,25	1,2	2.100	176	12	>10.000
30	0,6	2,1	1.500	227	188	>10.000
75	0,97	4,7	2.400	146	108	>10.000
76	0,13	0,88	6.500	77	34	>10.000
77	0,13	0,36	>10.000	72	14	4430
78	0,13	0,2	3.400	41	22	7015

Modelos de eficacia *in vivo* - estudios de xenoinjerto de melanoma uveal 92.1 de inhibidores de PKC seleccionados

Se implantó a ratones células de melanoma uveal 92.1 mutantes para GNAQ para evaluar la eficacia *in vivo* de los inhibidores de PKC. Se inyectó a cada ratón por vía subcutánea (región axilar) 5×10^6 células mezcladas en 50 μ l de Matrigel y 50 μ l de PBS. Se monitorizó el crecimiento tumoral hasta que los tumores alcanzaron un volumen de 150-250 mm^3 . El tamaño tumoral, en mm^3 , se calculó a partir de: Volumen tumoral = $(a^2 \times l)/2$ donde a = ancho y l = longitud, en mm, del tumor. Cuando los tumores alcanzaron el tamaño requerido, se administraron los compuestos de ensayo con las dosis y pautas requeridas en un volumen de dosis de 10 ml/kg. Se pesó a los animales dos veces a la semana y se ajustaron consecuentemente los volúmenes de dosificación. El volumen tumoral se midió dos veces a la semana usando mediciones con un calibre y se calcularon los volúmenes tumorales como longitud x ancho²/2. Se generaron

datos *in vivo* para ciertos inhibidores de PKC potentes y selectivos (ejemplos 2, 9) y se compararon con AEB071. Los inhibidores de PKC inventados lograron la regresión tumoral, en comparación con la estasis tumoral para AEB071 a dosis inferiores que las de AEB071, que solo lograron la estasis en el modelo.

- 5 El ejemplo 2 reduce la proliferación celular en xenoinjertos de melanoma uveal 92.1 de una manera dependiente de la dosis, en comparación con sotrastaurina (figura 1). Además, el ejemplo 2 muestra una reducción significativa en la dosis para lograr eficacia mejorada (regresión) frente a sotrastaurina (estasis). Basándose en los datos presentados en el presente documento, los compuestos divulgados en la presente solicitud o inducen o se espera que induzcan regresión tumoral en un modelo de melanoma uveal que porta las mutaciones GNAQ, así como que se logre una
- 10 eficacia mejorada (regresión) frente a sotrastaurina (estasis), como se muestra en la figura 1. Por ejemplo, como se observa en la figura 3, el ejemplo 9 y el ejemplo 10 también muestran eficacia mejorada (regresión) en un modelo de xenoinjerto de melanoma uveal 92.1 en comparación con vehículo. Por consiguiente, se espera que los compuestos divulgados en el presente documento induzcan de manera selectiva la regresión tumoral *in vivo*.
- 15 Una comparación de los datos farmacocinéticos de ratón y rata *in vivo* para el ejemplo 2 y sotrastaurina (tablas 6 y 7) demuestra que el ejemplo 2 tiene una PK mejorada frente a sotrastaurina.

Tabla 6. Comparación de datos farmacocinéticos de ratón (C57BL/6) *in vivo*

Dosis IV: 1 mg/kg PO: 10 mg/kg		
	Ejemplo 2	AEB071
CL (ml/min·kg)	14	28
V _{ss} (l/kg)	0,4	1,9
t _{1/2} (h)	0,5	1,2
ABC (nmol·h/l) i.v.	2455	1209
ABC (nmol·h/l) p.o.	1377	2151
C _{máx} (nM) p.o.	946	688
T _{máx} p.o. (h)	0,3	1,7
BA Oral (%F)	6	19

20

Tabla 7. Comparación de datos farmacocinéticos en ratas (Wistar-Han no canuladas) *in vivo*

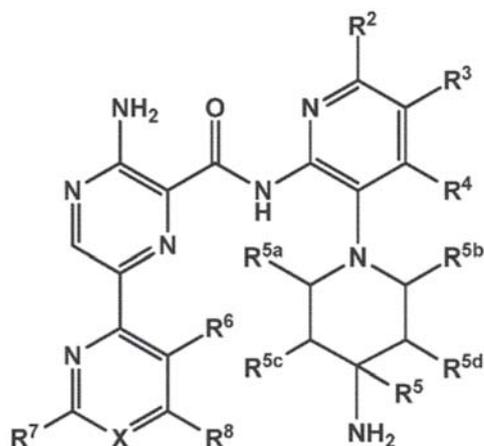
Dosis 0,3 mg/kg PO: 3 mg/kg		
	Ejemplo 2	AEB071
CL (ml/min·kg)	28	18
V _{ss} (l/kg)	1,1	2,3
t _{1/2} (h)	0,7	1,7
ABC (nmol·h/l) i.v.	380	609
ABC (nmol·h/l) p.o.	2765	620
C _{máx} (nM) p.o.	756	158
T _{máx} p.o. (h)	1,5	0,5
BA Oral (%F)	72	10

Los compuestos de la presente invención representan una nueva clase mejorada de inhibidores selectivos de molécula pequeña de PKC con actividad y selectividad antitumoral *in vivo*, en comparación con sotrastaurina. Además, los inhibidores de PKC de la presente solicitud muestran por lo general una potencia, perfil PK, absorción, tolerancia

25 gastrointestinal y selectividad de cinasa mejorados, en comparación con inhibidores de PKC conocidos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula II



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es N o CR;

R, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, ²H, halo, hidroxilo (-OH), alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, alcoxi C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃;

R⁵ es independientemente H, ²H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, alquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con F, OH, alcoxi C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃;

cada uno de R^{5a} y R^{5b} es independientemente H, ²H, alquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con F, OH o alcoxi C₁₋₃, o R^{5a} y R^{5b} se unen para formar un grupo puente de metileno o etileno;

cada uno de R^{5c} y R^{5d} es independientemente H, ²H, F, -OH, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con F, OH o alcoxi C₁₋₃, o R^{5c} y R^{5d} se unen para formar un grupo puente de metileno, etileno o -CH₂-O-; cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente entre H, ²H, halo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con F, OH, alcoxi C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃; o

en donde R⁶ y R⁸ opcionalmente forman un anillo carbocíclico o anillo heterobíciclico con el anillo heteroarilo, dicho anillo carbocíclico o anillo heterobíciclico opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados entre: ²H, halo, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N y R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente H o halo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es CR; y R², R³, R⁴ y R⁸ son cada uno independientemente H o halo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente entre H, halo, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, morfolino, piperidinilo y piperazinilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es -H, ²H o CH₃; y cada uno de R^{5a} y R^{5b} es H y cada uno de R^{5c} y R^{5d} es H.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;

- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 5 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 10 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 15 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 (+)3-amino-N-(3-(cis)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 20 3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 25 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 30 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-fluoropiridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida y
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:

- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 40 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 45 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 50 3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida y
 3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:

- 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
 65 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-

carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida y

5 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 que se selecciona entre:

10

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida y

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 que es 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 para su uso en el tratamiento de cánceres.

13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el cáncer se selecciona entre melanoma, melanoma maligno uveal, linfoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes y cánceres resistentes a ibrutinib.

30

14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema inmunitario seleccionados entre enfermedades autoinmunes, reacciones alérgicas y rechazo de trasplante de tejidos.

35 15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 junto con otro agente antineoplásico.

Figura 1

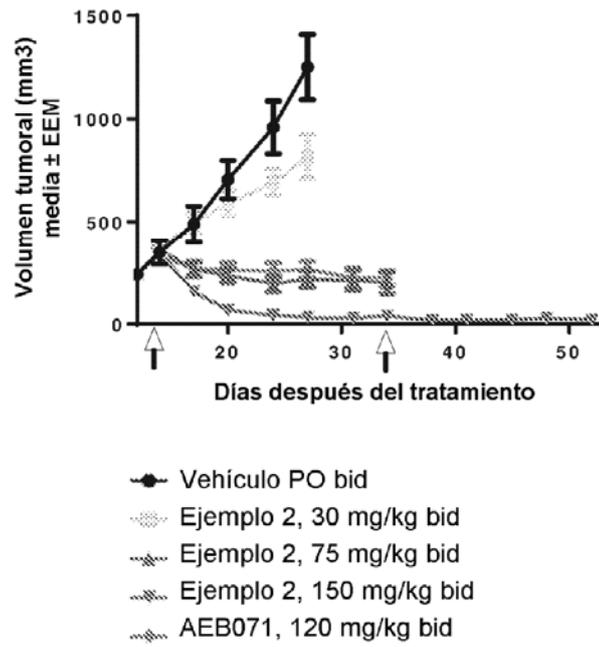


Figura 2

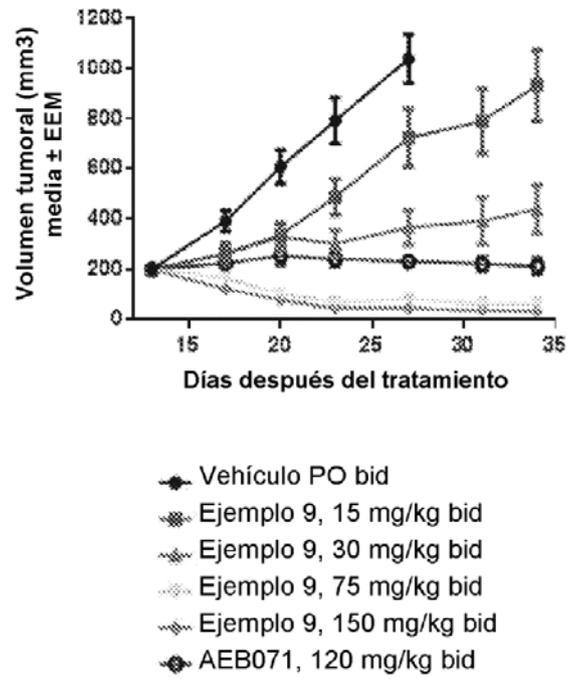


Figura 3

