



Industria y Comercio
SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-225908-00000-0000

Fecha: 2014-10-10 16:54:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 173

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-115817-00014-0000

Fecha: 2014-10-10 16:54:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 173

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE JAK

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE ALMIRAL S.A

DOMICILIO BARCELONA, ESPAÑA

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
74. APODERADO C.C. 35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-225908- -00000-0000

Fecha: 2014-10-10 16:54:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 173

DIRECCIÓN DE NUE
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-115817- -00014-0000

Fecha: 2014-10-10 16:54:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 173

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión
- ☒ División
- ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

ALMIRALL, S.A.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
España	Ronda Del General Mitre 151, Barcelona E-08022, España	Barcelona
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 -35		Bogotá
Dirección electrónica		No. Fax
cavelier@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

2

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 12.115.817
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 14-108304 Fecha 2014/10/10

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$464.000.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>Luz Clemencia De Paez</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

vb NCA/SGD/ID273028

3

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 12.115.817. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de la decisión proferida por ese Despacho por medio de la resolución No. 49831 del 22 de agosto de 2014. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto 10 de julio de 2012 y las prioridades que allí se reivindican el 18 de febrero de 2012, 19 de febrero de 2010 y 05 de agosto de 2010.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 12.115.817.

DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE JAK

Las citoquinas tienen funciones críticas en la regulación de muchos aspectos de la inmunidad y la inflamación, que van desde el desarrollo y la diferenciación de las células inmunitarias hasta la supresión de las respuestas inmunitarias. Los receptores de citoquinas de tipos I y II carecen de una actividad enzimática intrínseca que pueda mediar la transducción de señales, por lo que deben asociarse con tirosina quinasas para este propósito. La familia JAK de quinasas comprende cuatro miembros diferentes, que son JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, que se unen a los receptores de citoquinas de tipo I y de tipo II para controlar la transducción de señales (Murray PJ, (2007). The JAK-STAT signalling pathway: input and output integration. *J Immunol*, 178: 2623). Cada una de las quinasas JAK es selectiva para los receptores de ciertas citoquinas. A este respecto, mediante líneas celulares y ratones deficientes en JAK se ha confirmado el papel esencial de cada proteína JAK en la señalización de los receptores: JAK1 en los receptores de citoquinas de la clase II (familia de IFN e IL-10), aquéllos que comparten la cadena gp130 (familia IL-6) y la cadena gamma común (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL- 15 e IL-21) (Rodig et al. (1998). Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biological response. *Cell*, 93:373; Guschin et al. (1995). A major role for the protein tyrosine kinase JAK1 in the JAK/STAT signal transduction pathway in response to interleukin-6. *EMBO J.* 14: 1421; Briscoe et al. (1996). Kinase-negative mutants of JAK1 can sustain interferon-gamma-inducible gene expression but not an antiviral state. *EMBO J.* 15:799); JAK2 en factores hematopoyéticos (Epo, Tpo, GM-CSF, IL-3, IL-5) e IFNs de tipo II (Parganas et al., (1998). JAK2 is essential for signalling through a variety of cytokine receptors. *Cell*, 93:385); JAK3 en receptores que comparten la cadena gamma común (familia IL-2) (Park et al., (1995). Developmental defects of lymphoid cells in JAK3 kinase-deficient mice. *Immunity*, 3:771; Thomis et al., (1995). Defects in B lymphocyte maturation and T lymphocyte activation in mice lacking JAK3. *Science*, 270:794; Russell et al, (1995). Mutation of JAK3 in a patient with SCID: Essential role of JAK3 in lymphoid development. *Science*, 270:797); y Tyk2 en los receptores de IL-12, IL-23, IL-13 y los IFN de tipo I (Karaghiosoff et al., (2000). Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. *Immunity*, 13:549; Shimoda et al., (2000). Tyk2 plays a restricted role in IFN γ signalling, although it is required for IL-12-mediated T cell function. *Immunity*, 13:561; Minegishi et al., (2006). Human Tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity*, 25:745).

La estimulación de los receptores conduce, en el orden que se indica, a la activación de JAK por fosforilación, a la fosforilación de los receptores, al reclutamiento de proteína

STAT y a la activación y dimerización de STAT. El dímero de STAT funciona entonces como un factor de transcripción, translocándose en el núcleo y activando la transcripción de genes de respuesta múltiples. Hay siete proteínas STAT modificadas: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b y STAT6. Cada receptor particular de citoquinas se asocia preferentemente con una proteína STAT particular. Algunas asociaciones son independientes del tipo de célula (ej: IFN γ - STAT1) mientras que otras pueden ser dependientes del tipo de célula (Murray PJ, (2007). The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol*, 178: 2623).

El fenotipo de ratones deficientes ha proporcionado elementos para comprender la función de cada JAK y los receptores de citoquinas que señalizan a partir de ellas. JAK3 se asocia exclusivamente con la cadena gamma de los receptores para las citoquinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. En virtud de esta asociación exclusiva, los ratones deficientes en JAK3 y los ratones deficientes en la cadena gamma común tienen un fenotipo idéntico (Thomis et al., (1995). Defects in B lymphocyte maturation and T lymphocyte activation in mice lacking JAK3. *Science*, 270:794; DiSanto et al., (1995). Lymphoid development in mice with a targeted deletion of the interleukin 2 receptor gamma chain. *PNAS*, 92:377). Además, este fenotipo es común en gran medida en pacientes de SCID (inmunodeficiencia combinada severa por sus siglas en inglés) que tienen mutaciones/defectos en la cadena gamma común o genes de JAK3 (O'Shea et al, (2004). JAK3 and the pathogenesis of severe combined immunodeficiency. *Mol Immunol*, 41: 727). Los ratones deficientes en JAK3 son viables pero presentan una linfopoyesis anómala que conduce a un tamaño reducido del timo (10-100 veces más pequeño que el tipo natural). JAK3-deficient peripheral T cells are unresponsive and have an activated/memory cell phenotype (Baird et al, (1998). T cell development and activation in Jak3-deficient mice. *J. Leuk. Biol.* 63: 669). El defecto tímico en estos ratones se parece mucho al observado en ratones deficientes en IL7 y en ratones deficientes en el receptor de IL-7, lo que sugiere que la ausencia de señalización desde IL-7 es responsable de este defecto en ratones Jak3 $-/-$ (von Freeden-Jeffry et al, (1995). Lymphopenia in Interleukin (IL)-7 Gene-deleted Mice Identifies IL-7 as a Nonredundant Cytokine. *J Exp Med*, 181:1519; Peschon et al, (1994). Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukin 7 receptor-deficient mice. *J Exp Med*, 180: 1955). Estos ratones, al igual que los pacientes humanos con SCID, no tienen células NK, probablemente debido a la ausencia de señalización desde IL-15, un factor de supervivencia para estas células. Los ratones deficientes en JAK3, a diferencia de los pacientes con SCID, presentan una linfopoyesis deficiente de las células B, mientras que en pacientes humanos, las células B están presentes en la circulación pero son células que no responden, conduciendo a hipoglobulinemia (O'Shea et al, (2004). JAK3 and the pathogenesis of severe combined immunodeficiency. *Mol Immunol*, 41: 727). Esto se explica por las diferencias específicas

de cada especie en la función de IL-7 en el desarrollo de las células T y B en ratones y seres humanos. Por otro lado, Grossman et al. (1999, Dysregulated myelopoiesis in mice lacking JAK3. *Blood*, 94:932:939) han demostrado que la pérdida de JAK3 en el compartimento de las células T conduce a la expansión de linajes mieloides que conducen a una mielopoyesis desregulada.

Los ratones deficientes en JAK2 son embrionariamente letales, debido a la ausencia de eritropoyesis definitiva. Los progenitores mieloides no responden a Epo, Tpo, IL3 o GM-CSF, mientras que la señalización desde G-CSF e IL-6 no se ve afectada. JAK2 no es necesario para la generación, la amplificación o la diferenciación funcional de los progenitores linfoides (Parganas et al., (1998). JAK2 is essential for signalling through a variety of cytokine receptors. *Cell*, 93:385).

Los ratones deficientes en JAK1 mueren perinatalmente debido a un defecto de amamantamiento. JAK1 se une exclusivamente a la cadena gp130 compartida por los miembros de la familia de las citoquinas IL-6 (es decir, LIF, CNTF, OSM, CT-1) y, junto con JAK3, es un componente esencial de los receptores que comparten la cadena gamma común, por unión a la subunidad del receptor que no está compartida. A este respecto, los ratones deficientes en JAK1 muestran defectos de hematopoyesis similares a los mostrados por ratones deficientes en JAK3. Además, presentan respuestas defectuosas a factores neurotróficos y a todos los interferones (receptores de citoquinas de clase II) (Rodig et al, (1998). Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory and non-redundant roles of the Jaks in cytokine-induced biological response. *Cell*, 93:373).

Finalmente, los ratones deficientes en Tyk2 presentan un deterioro en la respuesta a IL-12 e IL-23 y un deterioro sólo parcial en la respuesta a IFN-alfa (Karaghiosoff et al., (2000). Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. *Immunity*, 13:549; Shimoda et al., (2000). Tyk2 plays a restricted role in IFN γ signalling, although it is required for IL-12-mediated T cell function. *Immunity*, 13:561). Sin embargo, la deficiencia en Tyk2 en seres humanos demuestra que Tyk2 está implicada en la señalización desde IFN- α , IL6, IL10, IL12 e IL23 (Minegishi et al., (2006). Human Tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity*, 25:745).

El papel de las quinasas JAK en la transducción de la señal desde una miríada de citoquinas las convierte en dianas potenciales para el tratamiento de enfermedades en las que las citoquinas tienen un papel patógeno, tales como las enfermedades inflamatorias, incluidas pero sin limitarse a ellas, alergias y asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, uveítis, rechazo de trasplantes, así como en tumores malignos sólidos y hematológicos tales como trastornos mieloproliferativos, leucemia y linfomas.

La inhibición de quinasas JAK, especialmente JAK1 y JAK3, podría dar lugar a una potente inmunosupresión, que podría utilizarse terapéuticamente para evitar el rechazo de órganos trasplantados. A este respecto, el inhibidor de JAK conocido como CP-690,550 (tasocitinib) ha demostrado su eficacia en varios modelos de trasplante en animales (trasplante cardíaco heterotópico en ratones, aloinjertos cardíacos implantados en orejas de ratones, alotransplante renal en monos cinomolgos, trasplante aórtico y traqueal en ratas) al prolongar el tiempo medio de supervivencia de los injertos (West K (2009). CP-690,550, a JAK3 inhibitor as an immunosuppressant for the treatment of rheumatoid arthritis, transplant rejection, psoriasis and other immune-mediated disorders. *Curr. Op. Invest. Drugs* 10: 491).

En las articulaciones reumáticas, un desequilibrio entre las actividades de las citoquinas pro- y anti-inflamatorias favorece la inducción de autoinmunidad, seguida de inflamación crónica y destrucción de tejido. A este respecto, el papel patógeno de IL-6 en la artritis reumatoide (AR) se ha confirmado clínicamente mediante el uso del anticuerpo anti-IL-6R conocido como tocilizumab. IL6 activa el factor de transcripción STAT3, a través del uso de la unión de JAK1 a la cadena del receptor de gp130 (Heinrich et al., (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signaling and its regulation. *Biochem J.* 374: 1). La STAT3 constitutiva es mediadora de las propiedades de crecimiento y supervivencia anormales de los sinoviocitos en la AR (Ivashkiv y Hu (2003). The JAK/STAT pathway in rheumatoid arthritis: pathogenic or protective? *Arth & Rheum.* 48:2092). Otras citoquinas que se han relacionado con la patogénesis de la artritis incluyen la IL-12 y la IL-23, relacionadas con la proliferación de células Th1 y Th17, respectivamente; IL-15, y GM-CSF (McInnes y Schett, (2007). Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Rew Immunol.* 7:429.). Los receptores de estas citoquinas también utilizan proteínas JAK para la transducción de señales, haciendo de los inhibidores de JAK fármacos pleyotrópicos potenciales en esta patología. Consecuentemente, se ha demostrado que la administración de varios inhibidores de JAK en modelos de animales con artritis inducida por colágeno en múridos y artritis inducida por adyuvantes en ratas, reduce la inflamación y la destrucción de tejidos (Milici et al., (2008). Cartilage preservation by inhibition of Janus kinase 3 in two rodent models of rheumatoid arthritis. *Arth. Res.* 10:R14).

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII, o IBD por sus siglas en inglés) engloba dos formas principales de inflamación intestinal: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Cada vez hay más pruebas que demuestran que múltiples citoquinas, incluidas las interleuquinas y los interferones están implicadas en la patogénesis de la IBD (Strober et al, (2002). The immunology of mucosal models of inflammation. *Annu Rev Immunol.* 20:

495). Se ha demostrado que la activación de la cascada IL6/STAT3 en células T de lámina propia induce una supervivencia prolongada de células T patógenas (Atreya et al, (2000). Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: Evidence in Crohn's disease and experimental colitis in vivo. *Nature Med.* 6:583). Concretamente, se ha demostrado que STAT3 es constitutivamente activo en células T intestinales de pacientes con enfermedad de Crohn y se ha demostrado que un inhibidor de JAK bloquea la activación constitutiva de STAT3 en estas células (Lovato et al, (2003). Constitutive STAT3 activation in intestinal T cells from patients with Crohn's disease. *J Biol Chem.* 278:16777). Estas observaciones indican que la ruta JAK-STAT desempeña un papel patógeno en la IBD y que un inhibidor de JAK podría ser terapéutico en este marco.

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinante autoinmune que se caracteriza por la formación de placas en la sustancia blanca. Hace ya tiempo que se conoce el papel de las citoquinas en la generación de esclerosis múltiple. Las terapias potenciales incluyen el bloqueo de IFN-g, IL-6, IL-12 y IL-23 (Steinman L. (2008). Nuanced roles of cytokines in three major human brain disorders. *J Clin Invest.* 118:3557), que son citoquinas que señalizan a través de rutas JAK-STAT. Se ha demostrado que el uso de tirfostina, un inhibidor de JAK, inhibe la fosforilación de STAT3 inducida por IL-12, y reduce la incidencia y la gravedad de la encefalitis autoinmune experimental (EAE) activa y pasiva (Bright et al., (1999) Tyrphostin B42 inhibits IL-12-induced tyrosine phosphorylation and activation of Janus kinase-2 and prevents experimental allergic encephalomyelitis. *J Immunol.* 162:6255). Se ha demostrado que otro inhibidor de múltiples quinasas, CEP701, reduce la secreción de TNF-alfa, IL6 e IL23 así como los niveles de fosfo-Stat1, Stat3, y Stat5 en DCs periféricos de ratones con EAE, mejorando significativamente el curso clínico de EAE en ratones (Skarica et al, (2009). Signal transduction inhibition of APCs diminishes Th17 y Th1 responses in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 182:4192.).

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel que implica un proceso de infiltración y activación de células del sistema inmunitario que culmina en la remodelación epitelial. La teoría actual sobre la causa de la psoriasis establece la existencia de una red de citoquinas que gobierna la interacción entre células epiteliales y del sistema inmune (Nickoloff BJ. (2007). Cracking the cytokine code in psoriasis, *Nat Med*, 13:242). A este respecto, la IL-23 producida por las células dendríticas se encuentra elevada en piel psoriática, al igual que la IL-12. La IL-23 induce la formación de células Th17, que a su vez producen IL-17 e IL-22, siendo esta última responsable del engrosamiento de la epidermis. IL-23 e IL-22 inducen la fosforilación de STAT-3, que es abundante en piel psoriática. Así, los inhibidores de JAK pueden ser terapéuticos en este escenario. A este

respecto, se ha encontrado un inhibidor de JAK1/3, el R348, que atenúa la inflamación psoriasiforme de la piel en un modelo de psoriasis en ratones, dependiente de células T (Chang et al., (2009). JAK3 inhibition significantly attenuates psoriasiform skin inflammation on CD18 mutant PL/J mice. *J Immunol.* 183:2183).

Las enfermedades motivadas por la citoquina Th2, como la alergia y el asma, también podrían ser un objetivo de los inhibidores de JAK. IL-4 estimula la diferenciación de Th2, regula la función de las células B y la conmutación de clase de inmunoglobulina, regula la producción de eotaxina, induce la expresión del receptor de IgE y MHC II sobre células B y estimula los mastocitos. Otras citoquinas Th2 como la IL-5 y la IL-13 también pueden contribuir al reclutamiento de eosinófilos en el lavado broncoalveolar por la estimulación de la producción de eotaxina. Se ha demostrado que la inhibición farmacológica de JAK reduce la expresión del receptor de IgE y MHCII inducida por la estimulación de IL-4 sobre células B (Kudlacz et al., (2008). The JAK3 inhibitor CP-690,550 is a potent anti-inflammatory agent in a murine model of pulmonary eosinophilia. *European J. Pharm.* 582: 154). Además, los ratones deficientes en JAK3, al ser provocados con OVA, presentan un escaso reclutamiento de eosinófilos y de secreción de moco en el lumen de las vías respiratorias si se compara con ratones de tipo salvaje (Malaviya et al, (2000). Treatment of allergic asthma by targeting Janus kinase 3-dependent leukotriene synthesis in mast cells with 4-(3', 5'- dibromo-4'-hydroxyphenyl)amino-6,7-dimethoxyquinazoline (WHI-P97). *JPET* 295:912.). A este respecto, se ha demostrado que la administración sistémica en ratones del inhibidor de JAK conocido como CP-690,550 JAK reduce el recuento de eosinófilos así como los niveles de eotaxina e IL13 en un modelo de eosinofilia pulmonar murina (Kudlacz et al., (2008). The JAK3 inhibitor CP-690,550 is a potent anti-inflammatory agent in a murine model of pulmonary eosinophilia. *European J. Pharm.* 582:154).

Cada vez hay más pruebas de que las citoquinas desempeñan un papel patógeno en la enfermedad inflamatoria ocular tal como la uveítis o el síndrome del ojo seco. Algunas citoquinas implicadas en la uveítis autoinmune experimental, tales como IL-2, IL-6, IL-12 e IFNg, serían susceptibles a la inhibición de JAK (Vallochi et al, (2007). The role of cytokines in the regulation of ocular autoimmune inflammation. *Cytok Growth Factors Rev.* 18:135). En relación con esto, los fármacos o los agentes biológicos que interfieren con la señalización desde IL2, tales como la ciclosporina o el anticuerpo anti-receptor de IL2 (daclizumab) han demostrado su eficacia en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca y de la uveítis refractaria, respectivamente (Lim et al, (2006). Biologic therapies for inflammatory eye disease. *Clin Exp Opht* 34:365). De manera similar, la conjuntivitis alérgica, una enfermedad alérgica común caracterizada por congestión conjuntival, activación de mastocitos e infiltración de eosinófilos, podría beneficiarse de la inhibición

de JAK. Los ratones deficientes en STAT-6, que presentan una disminución en las respuestas inmunes mediadas por TH2 que normalmente son desencadenadas por IL-4, no desarrollan las clásicas respuestas de tipo fase precoz y fase tardía, lo que sugiere que la abolición de la ruta que parte de IL4 a través de la inhibición de JAK puede ser terapéutica en este escenario (Ozaki et al, (2005). The control of allergic conjunctivitis by suppression of cytokine signaling (SOCS)3 and SOCS5 in a murine model. *J Immunol*, 175:5489).

Cada vez hay más certeza sobre el papel crítico de la actividad de STAT3 en procesos implicados en la tumorigénesis, como la desregulación del ciclo celular, la estimulación de crecimiento descontrolado, la inducción de factores de supervivencia y la inhibición de apoptosis (Siddiquee et al., (2008). STAT3 as a target for inducing apoptosis in solid and haematological tumors. *Cell Res*. 18: 254). Se ha demostrado que el antagonismo de STAT3 por medio de mutantes dominantes negativos u oligonucleótidos antisentido estimula la apoptosis de las células cancerosas, la inhibición de la angiogénesis y la regulación al alza de la inmunocompetencia del hospedante. La inhibición de STAT3 constitutivamente activa en tumores humanos por medio de inhibidores de JAK puede proporcionar una opción terapéutica al tratamiento de esta enfermedad. A este respecto, se ha demostrado que el uso del inhibidor de JAK conocido como tirfostina induce apoptosis de células malignas e inhibe la proliferación celular in vitro e in vivo (Meydan et al., (1996). Inhibition of acute lymphoblastic leukemia by a JAK-2 inhibitor. *Nature*, 379:645).

Las enfermedades hematológicas malignas con rutas JAK-STAT desreguladas se pueden beneficiar de la inhibición de JAK. Estudios recientes han relacionado la desregulación de la actividad de la quinasa JAK2 por traslocaciones y mutaciones cromosómicas dentro del dominio de pseudoquinasa (tal como la mutación JAK2V617F) con un espectro de enfermedades mieloproliferativas (Ihle y Gililand, 2007), entre las que se incluyen policitemia vera, mielofibrosis y trombocitemia esencial. A este respecto, varios inhibidores de JAK que bloquean JAK2 potentemente, tales como TG-101209 (Pardanani et al., (2007). TG101209, a small molecular JAK2-selective inhibitor potently inhibits myeloproliferative disorder-associated JAK2V617F and MPLW515L/K mutations *Leukemia*. 21:1658–68), TG101348 (Wernig et al, (2008). Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera. *Cancer Cell*, 13: 311), CEP701, (Hexner et al, (2008). Lestaurtinib (CEP701) is a JAK2 inhibitor that suppresses JAK2/STAT5 signaling and the proliferation of primary erythroid cells from patients with myeloproliferative disorders. *Blood*, 111: 5663), CP-690,550 (Manshour et al, (2008). The JAK kinase inhibitor CP-690,550 suppresses the growth of human polycythemia vera cells carrying the JAK2V617F

mutation. *Cancer Sci*, 99:1265), y CYT387 (Pardanani et al., (2009). CYT387, a selective JAK1/JAK2 inhibitor: invitro assessment of kinase selectivity and preclinical studies using cell lines and primary cells from polycythemia vera patients. *Leukemia*, 23:1441) han sido propuestos para tratar enfermedades mieloproliferativas sobre la base de su actividad antiproliferativa sobre células que llevan la mutación JAK2V617F. De manera similar, la leucemia de células T debida a la transformación del virus de la leucemia de células T humanas (HTLV-1) se asocia con la activación constitutiva de JAK3 y STAT5 (Migone et al, (1995). Constitutively activated JAK-STAT pathway in T cells transformed with HTLV-I. *Science*, 269: 79) y los inhibidores de JAK pueden ser terapéuticos en este escenario (Tomita et al, (2006). Inhibition of constitutively active JAK-STAT pathway suppresses cell growth of human T-cell leukemia virus type I-infected T cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *Retrovirology*, 3:22). También se han identificado mutaciones que activan JAK1 en leucemia linfobástica aguda en adultos con origen en células T (Flex et al, (2008). Somatically acquired *JAK1* mutations in adult acute lymphoblastic leukemia. *J. Exp. Med.* 205:751-8) lo que apunta a esta quinasa como diana para el desarrollo de nuevos fármacos antileucémicos.

Las afecciones en las que se contempla que la actuación contra la ruta JAK o la modulación de las quinasas JAK, particularmente las quinasas JAK1, JAK2 y JAK3, es terapéuticamente útil en el tratamiento o prevención de enfermedades, incluyen: las enfermedades neoplásicas (p.ej. leucemia, linfomas, tumores sólidos); el rechazo de trasplantes, aplicaciones en el trasplante de médula ósea (p.ej., enfermedad injerto contra hospedador); enfermedades autoinmunes (p.ej. diabetes, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal); enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (p.ej. asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfermedades oculares de origen inflamatorio o enfermedades oculares alérgicas (p.ej. ojo seco, glaucoma, uveítis, retinopatía diabética, conjuntivitis alérgica o degeneración macular relacionada con la edad) y enfermedades inflamatorias de la piel (p.ej., dermatitis atópica o psoriasis).

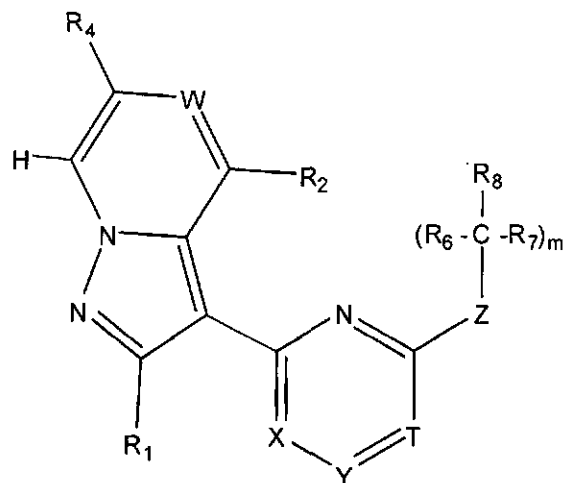
Se cree que son muy numerosas las afecciones que se pueden beneficiar del tratamiento que implica la modulación de la ruta JAK o de las quinasas JAK, de lo que se desprende que nuevos compuestos que modulen las rutas JAK y el uso de estos compuestos proporcionarán beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia gama de pacientes.

Se proporcionan aquí nuevos derivados de heteroaril imidazolona para uso en el tratamiento de afecciones en las que la actuación contra la ruta JAK o la inhibición de quinasas JAK puede ser terapéuticamente útil.

Los compuestos descritos en la presente invención son inhibidores simultáneamente potentes de JAK1, JAK2 y JAK3, i.e. inhibidores pan-JAK. Esta propiedad los hace útiles para el tratamiento o la prevención de afecciones patológicas o enfermedades tales como los trastornos mieloproliferativos (tales como policitemia vera, trombocitemia esencial o mielofibrosis), leucemia, linfomas y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; o enfermedades mediadas por el sistema inmune tales como enfermedades inflamatorias y autoinmunes, incluidas artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal (tal como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn), enfermedades oculares de origen inflamatorio o enfermedades oculares alérgicas (tales como ojo seco, uveítis, o conjuntivitis alérgica), rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, o COPD por sus siglas en inglés), y enfermedades inflamatorias de la piel (tales como dermatitis atópica o psoriasis).

Ahora se ha encontrado que ciertos derivados de pirazol son nuevos y potentes inhibidores de JAK y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de estas enfermedades.

Así, la presente invención se refiere a compuestos que son derivados de pirazol de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo:



Fórmula (I)

en donde

m es 0 o un número entero de 1 a 3;

Z representa un átomo de oxígeno o un grupo NR₅;

W representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_3$;

X, Y y T independientemente representan un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_9$, en donde cuando uno de X, Y o T representa un átomo de nitrógeno los demás representan un grupo $-CR_9$;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_9 , cada uno independientemente, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo alquenilo C_2-C_4 , un grupo alquinilo C_2-C_4 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo cicloalquenilo C_3-C_{10} , un grupo arilo C_5-C_{14} monocíclico o policíclico, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, un grupo bicíclico que contiene un grupo arilo o heteroarilo C_5-C_9 monocíclico directamente unido a un grupo cicloalquilo o heterocíclico de 5 a 9 miembros, donde dicho grupo heteroarilo o heterocíclico contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, un grupo aza-bicicloalquilo que tiene hasta 12 átomos de carbono o un grupo aza-bicicloalquenilo que tiene hasta 12 átomos de carbono,

en donde los grupos alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, bicíclico, aza-bicicloalquilo y aza-bicicloalquenilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes R_a , y los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R_b ;

o R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_9 independientemente representan un grupo $-SR_{13}$, un grupo $-SOR_{13}$, un grupo $-S(O)_2R_{13}$, un grupo $-S(O)_2NR_{13}R_{14}$, un grupo $-NR_{13}S(O)_2R_{14}$, un grupo $-NR_{13}S(O)_2NR_{14}$, un grupo $-(CH_2)_nOR_{13}$, un grupo $-C(O)OR_{13}$, un grupo $-O-C(O)R_{13}$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R_{13}$, un grupo $-NR_{13}R_{14}$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{13}R_{14}$, un grupo $-NR_{13}C(O)-(CH_2)_n-R_{14}$, o un grupo $-NR_{13}C(O)-(CH_2)_n-NR_{14}R_{15}$, en donde cada n es 0, 1 o 2;

o en el que caso en que dos grupos $-CR_9$ adyacentes están presentes, los dos grupos $-CR_9$ adyacentes y los átomos de carbono a los que están unidos forman opcionalmente un grupo arilo C_5-C_{12} o un grupo heteroarilo, cicloalquilo o heterocíclico de 4 a 12 miembros, donde dichos grupos heteroarilo y heterocíclico contienen al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo arilo monocíclico o

policíclico C₅-C₁₄, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, o un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, en donde los sustituyentes alquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₄;

R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo fenilo o un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que contiene N, o R₅ representa un grupo -S(O)₂R₁₀, un grupo

-S(O)₂NR₁₀R₁₁, un grupo -C(O)OR₁₀, un grupo -C(O)-(CH₂)_n-R₁₀ o un grupo -C(O)-(CH₂)_n-NR₁₀R₁₁;

R₆ y R₇, cada uno independientemente, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, carbonilo, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo fenilo o un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que contiene N;

R₈ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₄, un grupo alquinilo C₂-C₄, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃-C₁₀, un grupo arilo monocíclico o policíclico C₅-C₁₄, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, un grupo bicíclico que contiene un grupo arilo o heteroarilo monocíclico C₅-C₉ directamente unido a un grupo cicloalquilo o heterocíclico de 5 a 9 miembros, donde dicho grupo heteroarilo o heterocíclico contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, un grupo aza-bicicloalquilo que tiene hasta 12 átomos de carbono o un grupo aza-bicicloalquenilo que tiene hasta 12 átomos de carbono,

en donde los grupos alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, bicíclico, aza-bicicloalquilo y aza-bicicloalquenilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de Ra, grupos -(alquil C₁-C₄)-CN, o grupos -(alquil C₁-C₄)-C(O)NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de átomos de hidrógeno y grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₄; y los grupos alquilo

están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de Rb;

o R_8 representa un grupo $-SR_{13}$, un grupo $-SOR_{13}$, un grupo $-S(O)_2R_{13}$, un grupo $-S(O)_2NR_{13}R_{14}$, un grupo $-NR_{13}S(O)_2R_{14}$, un grupo $-NR_{13}S(O)_2NR_{14}$, un grupo $-(CH_2)_nOR_{13}$, un grupo $-C(O)OR_{13}$, un grupo $-O-C(O)R_{13}$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R_{13}$, un grupo $-NR_{13}R_{14}$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{13}R_{14}$, un grupo $-NR_{13}C(O)-(CH_2)_n-R_{14}$, o un grupo $-NR_{13}C(O)-(CH_2)_n-NR_{14}R_{15}$, en donde cada n es 0, 1 o 2,

o R_8 junto con R_5 y el átomo de nitrógeno al que R_5 está unido forman un grupo heterocíclico saturado, de 4 a 10 miembros, que contiene, como heteroátomos, uno o dos átomos de nitrógeno y que está sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo arilo monocíclico o policíclico C_5-C_{14} , un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, un grupo $-SO_2R_{10}$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R_{10}$, o un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, en donde cada n es 0, 1 o 2,

en donde los grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, un grupo ciano, un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un grupo haloalquilo C_1-C_4 , y en donde los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, un grupo ciano o un grupo haloalquilo C_1-C_4 ;

siempre que cuando m es cero, R_8 es distinto de un grupo $-SR_{13}$, un grupo $-SOR_{13}$, un grupo $-S(O)_2R_{13}$, un grupo $-S(O)_2NR_{13}R_{14}$, un grupo $-NR_{13}S(O)_2R_{14}$, un grupo $-NR_{13}S(O)_2NR_{14}$, un grupo $-(CH_2)_nOR_{13}$, un grupo $-O-C(O)R_{13}$, un grupo $-NR_{13}R_{14}$, un grupo $-NR_{13}C(O)-(CH_2)_n-R_{14}$, un grupo $-NR_{13}C(O)-(CH_2)_n-NR_{14}R_{15}$,

en donde

R_a es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxí, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 o un grupo cicloalqueno C_3-C_7 no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re , un grupo arilo monocíclico o policíclico C_5-C_{14} no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re , un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re , un grupo

heterocíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re, un grupo $-SR_{10}$, un grupo $-SOR_{10}$, un grupo $-S(O)_2R_{10}$, un grupo $-S(O)_2NR_{10}R_{11}$, un grupo $-NR_{10}S(O)_2R_{11}$, un grupo $-NR_{10}S(O)_2NR_{11}$, un grupo $-(CH_2)_nOR_{10}$, un grupo $-C(O)OR_{10}$, un grupo $-O-C(O)R_{10}$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R_{10}$, un grupo $-NR_{10}R_{11}$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, un grupo $-NR_{10}C(O)-(CH_2)_n-R_{11}$ o un grupo $-NR_{10}C(O)-(CH_2)_n-NR_{11}R_{12}$, en donde cada n es 0, 1 o 2;

Rb es un grupo ciano, un grupo haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 o un grupo cicloalqueno C_3-C_7 no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re, un grupo arilo C_5-C_{14} monocíclico o policíclico no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re, un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re, un grupo $-SR_{10}$, un grupo $-SOR_{10}$, un grupo $-S(O)_2R_{10}$, un grupo $-S(O)_2NR_{10}R_{11}$, un grupo $-NR_{10}S(O)_2R_{11}$, un grupo $-NR_{10}S(O)_2NR_{11}$, un grupo $-(CH_2)_nOR_{10}$, un grupo $-C(O)OR_{10}$, un grupo $-O-C(O)R_{10}$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R_{10}$, un grupo $-NR_{10}R_{11}$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, un grupo $-NR_{10}C(O)-(CH_2)_n-R_{11}$ o un grupo $-NR_{10}C(O)-(CH_2)_n-NR_{11}R_{12}$, en donde cada n es 0, 1 o 2;

R_{10} , R_{11} y R_{12} , cada uno independientemente, representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 -carbonilo, un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, un grupo bicíclico que contiene un grupo arilo o heteroarilo monocíclico C_5-C_6 directamente unido a un grupo cicloalquilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde el grupo heteroarilo o heterocíclico contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno y donde los grupos haloalquilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterocíclico y bicíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Rc, y donde los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Rd;

Rc es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, o un grupo heterocicloalquil C₃-C₇ cetona que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno, y donde dichos grupos heteroarilo, heterocíclico y heterocicloalquil cetona están no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₃;

Rd es un grupo ciano, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, o un grupo heterocicloalquil C₃-C₇ cetona que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno, y dichos grupos heteroarilo, heterocíclico y heterocicloalquil cetona están no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₃;

Re es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₄;

R₁₃, R₁₄, y R₁₅ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo arilo monocíclico o policíclico C₅-C₁₄, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, o un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N,

en donde los grupos haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxycarbonilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Ra, y los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de Rb,

para uso en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejoría por inhibición de las quinasas Janus (JAK).

Además, la invención proporciona nuevos derivados de pirazol de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo, en donde T representa un grupo CR₉ y m, Z, W, X, Y y R₁ a R₉ son como se han definido más arriba.

En una realización, en el compuesto de fórmula (I) tanto Y como T representan un grupo -CR₉ y m, Z, W, X y R₁ a R₉ son como se han definido más arriba.

En otra realización, en el compuesto de fórmula (I) Y representa N, X y T representan un grupo -CR₉ y m, Z, W y R₁ a R₉ son como se han definido más arriba, siempre que cuando R₈ representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dicho grupo heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico, y siempre que este sustituyente sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico sea distinto de un grupo terc-butoxicarbonilo.

La invención proporciona además procedimientos e intermedios de síntesis descritos aquí, que son útiles para preparar dichos compuestos.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

El estado patológico o enfermedad susceptible de mejoría por inhibición de quinasas Janus (JAK) se selecciona, en particular, de trastornos mieloproliferativos, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; enfermedades inmunitarias y enfermedades inflamatorias, por ejemplo de trastornos mieloproliferativos, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; y enfermedades mediadas por el sistema inmune. De modo más particular el estado patológico o la enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, ojo seco, uveítis, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica y psoriasis.

En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos. En este aspecto, típicamente el tratamiento se efectúa por inhibición de quinasas Janus en el paciente. En otro aspecto, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en el tratamiento de rechazo de trasplantes de médula ósea y órganos; enfermedades inmunitarias y enfermedades inflamatorias, por ejemplo rechazo de trasplantes de médula ósea y órganos; y enfermedades inmunitarias, v.g. rechazo de trasplantes de médula ósea y órganos.

La invención también proporciona un derivado de pirazol de fórmula (I) como se define aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo para uso en la inhibición de quinasas Janus. En particular, la invención proporciona un derivado de pirazol de fórmula (I) como se define aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo para tratar un estado patológico o una enfermedad como las descritas más arriba, en donde el tratamiento es por inhibición de quinasas Janus.

La invención también proporciona un método de tratamiento de enfermedad o estado morbooso susceptible de mejoría por inhibición de quinasas Janus (JAK), en particular en donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades mieloproliferativas, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; enfermedades inmunitarias y enfermedades inflamatorias, por ejemplo de trastornos mieloproliferativos, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; y enfermedades mediadas por el sistema inmune, más en particular en donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, ojo seco, uveítis, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica y psoriasis; que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos definidos aquí o una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define aquí en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable a un paciente en necesidad de dicho tratamiento. En particular, el tratamiento se efectúa por inhibición de quinasas Janus en el paciente.

La invención también proporciona un método de inhibición de quinasas Janus en un paciente con necesidad de ello, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define aquí, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define aquí en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

La invención también proporciona un producto de combinación que comprende (i) un compuesto como se describe aquí; y (ii) una o más sustancias activas adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas (tales como policitemia vera, trombocitemia esencial o mielofibrosis), leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; enfermedades inmunitarias y enfermedades inflamatorias, por ejemplo de trastornos mieloproliferativos, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores

sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; y enfermedades mediadas por el sistema inmune, más en particular en donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal (tal como colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn), ojo seco, uveítis, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica y psoriasis.

Tal como se usa en esta memoria, el término alquilo C_1-C_6 abarca radicales lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen los radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e iso-hexilo.

Tal como se usa en esta memoria, el término alquenilo C_2-C_4 abarca radicales mono o poliinsaturados, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen los radicales vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.

Tal como se usa en esta memoria, el término alquinilo C_2-C_4 abarca radicales mono o poliinsaturados, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen los radicales 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

Cuando se dice que los radicales alquilo, alquenilo o alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos se entiende que incluyen radicales alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados como los definidos más arriba, que pueden estar sustituidos o no sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo con 1, 2 o 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

Dicho grupo alquenilo opcionalmente sustituido típicamente está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Típicamente, los sustituyentes sobre un grupo alquenilo no están a su vez sustituidos. Sustituyentes preferidos en los grupos alquenilo son los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo, y más preferiblemente son átomos de halógeno.

Dicho grupo alquinilo opcionalmente sustituido típicamente está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Típicamente, los sustituyentes sobre un grupo alquinilo no están a su vez sustituidos. Sustituyentes preferidos en los grupos alquinilo son los átomos de halógeno y los grupos hidroxilo, y más preferiblemente son átomos de halógeno.

Tal como se usa en esta memoria, el término grupo haloalquilo C_1-C_4 es un grupo alquilo, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-4} o C_{1-2} , que está unido a uno o más, preferiblemente 1, 2 o 3 átomos de halógeno. Preferiblemente, dicho grupo haloalquilo se elige de $-CCl_3$ y $-CF_3$.

Tal como se usa en esta memoria, el término hidroxialquilo C_1-C_4 abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 4 átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más, preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1 radical hidroxilo. Ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, e hidroxibutilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término alcoxi (o alquiloxi) C_1-C_4 abarca radicales que contienen oxo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo alcoxi típicamente está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Típicamente, los sustituyentes en un grupo alcoxi no están a su vez sustituidos. Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *t*-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi y 2-hidroxipropoxi.

Tal como se usa en esta memoria, el término alcoxi C_1-C_4 -carbonilo abarca radicales de fórmula $-C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, en donde dicho alquilo C_1-C_4 es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen los radicales metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propiloxicarbonilo, *i*-propiloxicarbonilo, *n*-butiloxicarbonilo, *sec*-butiloxicarbonilo y *terc*-butiloxicarbonilo.

Tal como se usa en esta memoria, el término cicloalquilo C_3-C_{10} abarca radicales carbocíclicos monocíclicos o policíclicos saturados que tienen de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 7 átomos de carbono. Un radical cicloalquilo C_3-C_{10} típicamente está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Cuando un radical cicloalquilo C_3-C_{10} tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Típicamente los sustituyentes sobre un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} no están sustituidos. Los radicales cicloalquilo policíclicos contienen dos o más grupos cicloalquilo condensados, preferiblemente dos grupos

cicloalquilo. Típicamente, los radicales cicloalquilo policíclicos se seleccionan de grupos decahidronaftilo (decalilo), biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo, canfilo o bornilo.

Ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo y ciclodecilo.

Tal como se usa en esta memoria, el término cicloalquenilo C_3-C_{10} abarca radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que tienen de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 7 átomos de carbono. Un radical cicloalquenilo C_3-C_{10} típicamente está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Cuando un radical cicloalquenilo C_3-C_{10} tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Típicamente, los sustituyentes en un grupo cicloalquenilo no están a su vez sustituidos. Ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclonoilenilo y ciclodecenilo.

Tal como se usa en esta memoria, el término radical arilo C_5-C_{14} abarca típicamente un radical arilo monocíclico o policíclico C_5-C_{14} , preferiblemente C_6-C_{14} , más preferiblemente C_6-C_{10} tal como fenilo, naftilo, antranilo y fenantrilo. Se prefiere fenilo. Dicho radical arilo C_5-C_{14} opcionalmente sustituido típicamente está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Cuando un radical arilo C_5-C_{14} tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Salvo indicación en contrario, los sustituyentes sobre un grupo arilo C_5-C_{14} típicamente no están a su vez sustituidos.

Tal como se usa en esta memoria, el término radical heteroarilo de 5 a 14 miembros abarca típicamente un sistema anillado de 5 a 14 miembros, preferiblemente un sistema anillado de 5 a 10 miembros, más preferiblemente un sistema anillado de 5 a 6 miembros, que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros puede ser un solo anillo o dos o más anillos condensados en donde al menos un anillo contiene un heteroátomo.

Dicho radical heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido típicamente está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Cuando un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Salvo indicación en contrario, los sustituyentes sobre un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros típicamente no están sustituidos.

Los ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, pirazolilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo y los diversos radicales pirrolopiridilo.

Tal como se usa en esta memoria, el término radical heterocíclico de 5 a 14 miembros abarca típicamente un sistema anillado carbocíclico C_5-C_{14} no aromático, saturado o insaturado, preferiblemente un sistema anillado carbocíclico C_5-C_{10} , más preferiblemente un sistema anillado carbocíclico C_5-C_6 , en el que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 de los átomos de carbono preferiblemente 1 o 2 de los átomos de carbono están sustituidos con un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Un radical heterocíclico puede ser un solo anillo o dos o más anillos condensados en donde al menos un anillo contiene un heteroátomo. Cuando un radical heterocíclico de 5 a 14 miembros tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Dicho radical heterocíclico de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido típicamente está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Típicamente, los sustituyentes sobre un radical heterocíclico de 5 a 14 miembros no están a su vez sustituidos.

Ejemplos de radical heterocíclico de 5 a 14 miembros incluyen piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 2-benzofuran-1(3H)-ona, 1,3-dioxol-2-ona, 3-aza-tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, por ejemplo piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morpholinilo, thiomorpholinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, 4,5-dihydro-oxazolilo, 2-benzofuran-1(3H)-ona, 1,3-dioxol-2-ona y 3-aza-tetrahidrofuranilo.

Cuando un radical heterocíclico de 5 a 14 miembros tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Tal como se usa en esta memoria, el término grupo heterocíclico de 6 miembros, saturado, que contiene N es un sistema anillado carbocíclico saturado C_6 en el que uno de los átomos de carbono se ha reemplazado por N y opcionalmente en el que 1, 2, o 3,

preferiblemente 1 o 2, átomos de carbono adicionales se han reemplazado por heteroátomos seleccionados de N y O.

Dicho grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado, de 6 miembros, típicamente está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Típicamente, los sustituyentes en un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, de 6 miembros, no están sustituidos, salvo indicación específica en contrario.

Ejemplos de grupo heterocíclico que contiene N, saturado, de 6 miembros, incluyen piperidilo y piperazinilo.

Tal como se usa en esta memoria, el término grupo heterocicloalquil C₃-C₇ cetona abarca típicamente un sistema anillado carbocíclico C₃-C₇ saturado o insaturado, no aromático, en el que uno de los átomos de carbono se ha reemplazado por un grupo C=O y 1, 2 o 3, preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1, átomos de carbono adicionales preferiblemente se han reemplazado por N. Ejemplos incluyen los grupos piridona.

Tal como se usa en esta memoria, el término grupo aza-bicicloalquilo que tiene hasta 12 átomos de carbono representa un sistema anillado condensado que consiste en un grupo cicloalquilo y un grupo heterocíclico que contiene N, como se define en esta memoria.

Tal como se usa en esta memoria, el término grupo aza-bicicloalquenilo que tiene hasta 12 átomos de carbono abarca un grupo aza-bicicloalquilo, como se define en esta memoria, que contiene al menos un enlace carbono-carbono insaturado.

Tal como se usa en esta memoria, un grupo bicíclico que contiene un grupo arilo o heteroarilo monocíclico C₅-C₉ directamente unido a un grupo cicloalquilo o heterocíclico de 5 a 9 miembros típicamente se refiere a grupos donde un grupo arilo o heteroarilo monocíclico C₅-C₉ está unido a un grupo cicloalquilo o heterocíclico de 5 a 9 miembros por un enlace sencillo. Ejemplos incluyen los grupos bifenilo o los grupos cromanilo.

Tal como se usa en esta memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos pueden estar sustituidos o no sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes, con lo que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos no sustituidos están reemplazados por átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más

sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente. Los sustituyentes típicamente no están a su vez sustituidos.

Típicamente cuando un radical cíclico presenta un radical de alquileo o alquilendioxi puente, el radical alquileo puente está unido al anillo en átomos no adyacentes.

Tal como se usa en esta memoria, el término átomo de halógeno abarca los átomos de cloro, flúor, bromo y yodo. Un átomo de halógeno es típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferiblemente cloro o flúor. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

Tal como se usa en la presente memoria, el término sal farmacéuticamente aceptable incluye sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo sodio o potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que un equivalente de un anión (X^-) se asocia con la carga positiva del átomo de N. X^- puede ser un anión de diversos ácidos minerales tal como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico tal como por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, maleato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Preferiblemente, X^- es un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente, X^- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

Tal como se usa en la presente memoria, se forma un N-óxido a partir de las aminas o iminas básicas terciarias presentes en la molécula, usando un agente oxidante adecuado.

Tal como se usa en esta memoria, el término solvato significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente tal como agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, o similares, unido por fuerzas

intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, se usa el término hidrato en lugar de solvato.

Tal como se usa en esta memoria, el término derivado deuterado abarca compuestos de la invención en donde, en una posición particular, al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por deuterio. El deuterio (D o ^2H) es un isótopo estable de hidrógeno que está presente en una abundancia natural de 0,015 % en moles.

El intercambio de hidrógeno por deuterio (incorporación de deuterio) es una reacción química en la que un átomo de hidrógeno unido por enlace covalente es reemplazado por un átomo de deuterio. Dicha reacción de intercambio (incorporación) puede ser total o parcial.

Típicamente un derivado deuterado de un compuesto de la invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico (cociente entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de ese isótopo, es decir, el porcentaje de incorporación de deuterio en una posición dada en una molécula en el lugar del hidrógeno) para cada deuterio presente en un sitio designado como sitio potencial de deuteración en el compuesto de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio).

En una realización preferida, el factor de enriquecimiento isotópico es al menos 5000 (75% de deuterio). En una realización más preferida, el factor de enriquecimiento isotópico es al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio). En una realización muy preferida, el factor de enriquecimiento isotópico es al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio). Se entiende que el factor de enriquecimiento isotópico de cada deuterio presente en un sitio designado como sitio de deuteración es independiente de los demás sitios de deuteración.

El factor de enriquecimiento isotópico se puede determinar usando métodos analíticos convencionales bien conocidos por los expertos normales en la técnica, incluyendo la espectrometría de masas (MS) y la resonancia magnética nuclear (NMR).

Típicamente, los compuestos de fórmula (I) son distintos de

trans-5-ciano-3-[6-(4-hidroxiciclohexilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
trans-5-ciano-3-[6-(4-hidroxiciclohexil-*N*-metilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
trans-5-ciano-3-[6-(*N*-etil-*N*-(4-hidroxiciclohexil)amino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
5-ciano-3-[6-(piperidin-4-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
5-ciano-3-[6-(metil(piperidin-4-il)amino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,

5-ciano-3-[6-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 (R)-5-ciano-3-[6-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina, y
 (R)-5-ciano-3-[6-(N-metil-1-(2-cianoacetil)piperidin-3-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 y sales de los compuestos anteriores; y
 3-[6-(1-hidroximetilciclopentilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(3-hidroxiciclohexilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
trans-3-[6-(4-hidroxiciclohexil-N-metilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
trans-3-[6-(4-aminociclohexilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
trans-3-[6-(4-hidroxiciclohexilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(tetrahidro-4H-piran-4-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(N-metilciclohexilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(3-hidroximetilpiperidin-1-il)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(2-fenilpropan-2-amino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 (S)-3-[6-(1-feniletilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(1-bencilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 (S)-3-[6-(1-ciclohexiletilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 (S)-3-[6-(1-metoxipropan-2-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(metilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(fenilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(piridin-3-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(piridin-4-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
trans-3-[6-(4-aminociclohexilamino)piridin-2-il]-5-cianopirazolo[1,5-a]piridina,
 5-ciano-(S)-3-[6-(1-feniletilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 5-ciano-3-[6-(4-hidroxibutilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 5-ciano-3-[6-(N-metil-(3-hidroxipropil)amino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(3-aminociclohexilamino)piridin-2-il]-5-cianopirazolo[1,5-a]piridina,
 5-ciano-3-[6-(N-metil-N-(2-metilamino)etilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 5-ciano-3-[6-((1-etoxicarbonil)piperidin-3-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(2-aminoetilamino)piridin-2-il]-5-cianopirazolo[1,5-a]piridina,
 (S)-5-ciano-3-[6-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 (R)-5-ciano-3-[6-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 5-ciano-3-[6-(N-etil-N-(4-hidroxibutil)amino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 5-ciano-3-[6-(3-hidroxipropilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 (S)-5-ciano-3-[6-(1-(etoxicarbonil)piperidin-3-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,

trans-3-[6-(4-acetilaminociclohexilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
trans-3-[6-(4-metanosulfonilaminociclohexilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(N-ciclohexilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(N-(2-metilciclohexil)amino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(4-acetilaminofenilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(3-acetilaminofenilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-((3-metilaminocarbonil)fenilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(3-hidroxifenil-N-metilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(N-ciclopropilcarbonilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 (S)-3-[6-(1-feniletilamino)piridin-2-il]-5-hidroximetilpirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(piperidin-4-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(piperidin-4-ilamino)piridin-2-il]-5-carboxipirazolo[1,5-a]piridina,
 3-[6-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 5-ciano-3-[6-((1-acetil)piperidin-3-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina,
 (S)-5-ciano-3-[6-(piperidin-3-ilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina. Las sales y los solvatos de estos compuestos también pueden excluirse de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos anteriores están descritos en el documento WO 2010/072823. Típicamente, los compuestos de fórmula (I) excluyen los compuestos descritos en WO 2010/072823, incluyendo las sales, los solvatos y los estereoisómeros descritos en ese documento.

Por ejemplo, los compuestos definidos en esta memoria pueden excluir los compuestos de fórmula (I) en donde

R_1 , R_2 y R_4 representan cada uno un átomo de hidrógeno;

W representa un grupo $-CR_3$;

Z representa un grupo $-NR_5$;

X , Y y T representan cada uno un grupo $-CR_9$, en donde R_9 representa un átomo de hidrógeno;

R_3 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , R_{27} -alquil C_{1-4} halógeno, ciano, $-C(O)-NR_{24}R_{24}$, $-C(O)R_{25}$, $-C(O)OR_{25}$, $-OR_{24}$, $-S(O)_2R_{25}$, $-S(O)_2NR_{24}R_{24}$, $-NR_{24}R_{24}$, $-NHCOR_{24}$, $-N(\text{alquil } C_{1-4})COR_{24}$, $-NHCONR_{24}R_{24}$, $-N(\text{alquil } C_{1-4})$.

$_4$)CONR₂₄R₂₄, -NHC(O)OR₃₅, -N(alquil C₁₋₄)C(O)OR₃₅, -NHS(O)₂R₂₅, N(alquil C₁₋₄)S(O)₂R₂₅, o Cy₁, en donde Cy₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R₂₈;

R₅ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo seleccionado de ciano, hidroxilo o Cy₁, en donde Cy₁ está opcionalmente sustituido con uno o más R₂₈, por ejemplo R₅ puede representar un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ o R₂₇-alquilo C₁₋₄ o Cy₂, en donde Cy₂ está opcionalmente sustituido con uno o más R₂₈;

el grupo -(CR₆R₇)_m-R₈ representa alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, R₂₁₁-alquilo C₁₋₄, -CONR₂₀₉R₂₀₉, -COR₂₁₀, -C(O)OR₂₁₀, -S(O)₂R₂₁₀, -SO₂NR₂₀₉R₂₀₉ o Cy₃, en donde Cy₃ está opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁₂;

o R₅ junto con R₈ y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo Cy₄, en donde Cy₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R₂₁₂;

cada R₂₄ independientemente representa hidrógeno o R₂₅;

cada R₂₅ independientemente representa alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, Cy₁-alquilo C₁₋₄, o Cy₁, en donde Cy₁ está opcionalmente sustituido con uno o más R₂₈;

cada R₃₅ independientemente representa alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄ o Cy₁-alquilo C₁₋₄, en donde Cy₁ está opcionalmente sustituido con uno o más R₂₈; por ejemplo cada R₃₅ independientemente puede representar alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, Cy₁-alquilo C₁₋₄, o Cy₁ en donde Cy₁ está opcionalmente sustituido con uno o más R₂₈;

cada R₂₈ independientemente representa alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, ciano-alquilo C₁₋₄, halógeno o hidroxilo;

R₂₇ representa un grupo ciano, -C(O)-NR₂₄R₂₄, -C(O)R₂₅, -C(O)OR₂₅, -OR₂₄, -S(O)₂R₂₅, -S(O)₂NR₂₄R₂₄, -NR₂₄R₂₄, -NHCOR₂₄, -N(alquil C₁₋₄)COR₂₄, -NHCONR₂₄R₂₄, -N(alquil C₁₋₄)CONR₂₄R₂₄, -NHC(O)OR₂₅, -N(alquil C₁₋₄)C(O)OR₂₅, -NHS(O)₂R₂₅, N(alquil C₁₋₄)S(O)₂R₂₅, o Cy₁, en donde Cy₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R₂₈;

cada R_{209} independientemente representa hidrógeno o R_{210} ;

cada R_{210} independientemente representa alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , R_{211} -alquilo C_{1-4} o Cy_5 , en donde Cy_5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_{213} ;

R_{211} representa halógeno, ciano, $-\text{CONR}_{214}\text{R}_{214}$, $-\text{COR}_{215}$, $-\text{C(O)OR}_{215}$, $-\text{OR}_{214}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{215}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{214}\text{R}_{214}$, $-\text{NR}_{214}\text{R}_{214}$, $-\text{NHCOR}_{214}$, $-\text{N}(\text{alquil } C_{1-4})\text{COR}_{214}$, $-\text{NHCONR}_{214}\text{R}_{214}$, $-\text{N}(\text{alquil } C_{1-4})\text{CONR}_{214}\text{R}_{214}$, $-\text{NHC(O)OR}_{215}$, $-\text{N}(\text{alquil } C_{1-4})\text{C(O)OR}_{215}$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}_{215}$, $\text{N}(\text{alquil } C_{1-4})\text{S(O)}_2\text{R}_{215}$, o Cy_5 , en donde Cy_5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_{213} ; por ejemplo, R_{211} puede representar halógeno, ciano, $-\text{CONR}_{214}\text{R}_{214}$, $-\text{COR}_{215}$, $-\text{C(O)OR}_{215}$, $-\text{OR}_{214}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{215}$, $-\text{OCONR}_{214}\text{R}_{214}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{214}\text{R}_{214}$, $-\text{NR}_{214}\text{R}_{214}$, $-\text{NHCOR}_{214}$, $-\text{N}(\text{alquil } C_{1-4})\text{COR}_{214}$, $-\text{NHCONR}_{214}\text{R}_{214}$, $-\text{N}(\text{alquil } C_{1-4})\text{CONR}_{214}\text{R}_{214}$, $-\text{NHC(O)OR}_{215}$, $-\text{N}(\text{alquil } C_{1-4})\text{C(O)OR}_{215}$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}_{215}$, $\text{N}(\text{alquil } C_{1-4})\text{S(O)}_2\text{R}_{215}$, o Cy_5 , en donde Cy_5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_{213} ;

cada R_{212} independientemente representa alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , R_{211} -alquilo C_{1-4} o R_{212} representa cualquiera de los significados descritos para R_{211} ;

cada R_{213} independientemente representa alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , ciano-alquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, $-\text{CONR}_{216}\text{R}_{216}$, $-\text{COR}_{217}$, $-\text{C(O)OR}_{217}$, $-\text{OR}_{216}$, $-\text{OCONR}_{216}\text{R}_{216}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}_{217}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{216}\text{R}_{216}$, $-\text{NR}_{216}\text{R}_{216}$, $-\text{NHCOR}_{216}$, $-\text{N}(\text{alquil } C_{1-4})\text{COR}_{216}$, $-\text{NHCONR}_{216}\text{R}_{216}$, $-\text{N}(\text{alquil } C_{1-4})\text{CONR}_{216}\text{R}_{216}$, $-\text{NHC(O)OR}_{217}$, $-\text{N}(\text{alquil } C_{1-4})\text{C(O)OR}_{217}$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}_{217}$, $\text{N}(\text{alquil } C_{1-4})\text{S(O)}_2\text{R}_{217}$;

cada R_{214} independientemente representa hidrógeno o R_{215} ;

cada R_{215} independientemente representa alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , ciano-alquilo C_{1-4} , Cy_5 -alquilo C_{1-4} o Cy_5 , en donde Cy_5 está opcionalmente sustituido con uno o más R_{213} ;

cada R_{216} independientemente representa hidrógeno o R_{217} ;

cada R_{217} independientemente representa alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} o ciano-alquilo C_{1-4} ;

Cy_1 representa un anillo carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que contiene opcionalmente de 1 a 3

heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde uno o más átomos de C o S en el anillo están opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO₂;

Cy₂ representa un anillo carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S en el anillo están opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO₂;

Cy₃ representa un anillo carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 12 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en donde uno o más átomos de C o S en el anillo están opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO₂;

Cy₄ representa un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros que es saturado o parcialmente insaturado, que está opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o aromático, en donde Cy₄ contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos en total independientemente seleccionados de N, S y O; y en donde uno o más átomos de C o S de Cy₄ están opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO₂; y

Cy₅ representa un anillo carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 12 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o aromático, y que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, en donde dicho anillo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde uno o más átomos de C o S en el anillo están opcionalmente oxidados formando grupos CO, SO o SO₂.

así como las sales y los solvatos de estos compuestos, en particular las sales, los solvatos y los estereoisómeros de estos compuestos.

Típicamente, los compuestos de fórmula (I) son distintos de

1-[4-[4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]piperazin-1-il]etanona;

5-cloro-N-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-amina;

1-[4-[4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]piperazin-1-il]-2-hidroxi-etanona;

(2R)-1-[4-[4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]piperazin-1-il]-2-hidroxi-propan-1-ona;

(2S)-1-[4-[4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]piperazin-1-il]-2-hidroxi-propan-1-ona;

1-[4-[4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]piperazin-1-il]-2-metilamino-etanona;

2-[4-[4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]piperazin-1-il]etanol;

(2S)-1-(3-(4-(5-cloro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)azetidin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona;

(2R)-1-(3-(4-(5-cloro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)azetidin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona;

5-cloro-N-[2-metoxi-4-(4-piperidil)fenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-amina;

1-[4-[4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]-1-piperidil]-2-hidroxi-etanona;

(2R)-1-[4-[4-[5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]-1-piperidil]-2-hidroxi-propan-1-ona;

(2S)-1-[4-[4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]-1-piperidil]-2-hidroxi-propan-1-ona;

5-cloro-N-(2-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-amina;

2-[4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]propano-1,3-diol;

5-cloro-N-[2-metoxi-4-(9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-7-il)fenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-amina;

1-[4-[3-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-4-metoxi-fenil]piperazin-1-il]-2-(metilamino)etanona;

1-[4-[3-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-4-metoxi-fenil]piperazin-1-il]-2-(dimetilamino)etanona;

N-[3-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-4-metoxi-fenil]-2-(dimetilamino)acetamida;

1-[6-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-5-metoxi-indolin-1-il]etanona;

N-(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)-5-metoxi-indolin-6-amina;

1-[6-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-5-metoxi-indolin-1-il]-2-(metilamino)etanona;

1-[6-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-5-metoxi-indolin-1-il]-2-(dimetilamino)etanona;

1-[4-[3-metoxi-4-[(5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]fenil]piperazin-1-il]etanona;

N-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-fenil)-5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-amina;

1-[4-[3-metoxi-4-[5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]fenil]piperazin-1-il]-2-(metilamino)etanona;

2-[4-[3-metoxi-4-[(5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]fenil]piperazin-1-il]etanol;

N-[2-metoxi-4-(4-piperidil)fenil]-5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-amina;

2-hidroxi-1-[4-[3-metoxi-4-[(5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]fenil]-1-piperidil]etanona;

(2R)-2-hidroxi-1-[4-[3-metoxi-4-[(5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]fenil]-1-piperidil]propan-1-ona;

(2S)-2-hidroxi-1-[4-[3-metoxi-4-[(5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]fenil]-1-piperidil]propan-1-ona;

N-(2-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-amina;

1-[4-[4-metoxi-3-[(5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]fenil]piperazin-1-il]-2-(metilamino)etanona;

1-[5-metoxi-6-[(5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]indolin-1-il]etanona;

2-(dimetilamino)-1-[5-metoxi-6-[(5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]indolin-1-il]etanona;

1-[4-[4-[(5-fluoro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]piperazin-1-il]etanona;

5-fluoro-N-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-fenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-amina;

1-[4-[4-[(5-fluoro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]piperazin-1-il]-2-(metilamino)etanona;

5-fluoro-N-[2-metoxi-4-(4-piperidil)fenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-amina;

5-fluoro-N-(2-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-amina;

2-(dimetilamino)-1-[6-[5-fluoro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-5-metoxi-indolin-1-il]etanona;

5-cloro-N-[2-metoxi-5-(9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]nonan-7-il)fenil]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-amina;

2-[[4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]metil]propano-1,3-diol;

2-[4-[4-[(5-cloro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ol;

2-[4-[3-metoxi-4-[(5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]fenil]piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ol;

1-[4-[3-metoxi-4-[(5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]fenil]-1-piperidil]etanona;
 1-[4-[4-[(5-ciclopropil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]piperazin-1-il]etanona;
 2-(dimetilamino)-1-[4-[4-metoxi-3-[(5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]fenil]piperazin-1-il]etanona;
 1-[4-[3-metoxi-4-[(5-metil-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]fenil]-1-piperidil]-2-(metilamino)etanona;
 1-[4-[4-[(5-fluoro-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-fenil]-1-piperidil]-2-(metilamino)etanona;
 2-[4-(1-acetil-4-piperidil)-2-metoxi-anilino]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidina-5-carbonitrilo;
 2-[4-[1-(2-hidroxiacetil)-4-piperidil]-2-metoxi-anilino]-4-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-pirimidina-5-carbonitrilo

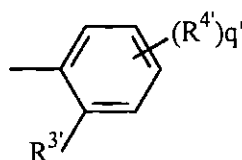
y sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos están típicamente excluidos del alcance de la invención para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un ser humano o animal, por ejemplo para uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado morbosos mediado en todo o en parte por receptor de factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1R) tirosina quinasa, por ejemplo para uso en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de receptor de factor-1 de crecimiento de tipo insulina (IGF-1R) tirosina quinasa, implicada en las etapas de transducción de señal que conducen a la proliferación y/o supervivencia de células tumorales, por ejemplo para uso en el tratamiento de cáncer. Estos compuestos están típicamente excluidos del alcance de la invención cuando se usa en combinación con metotrexato.

Los compuestos anteriores están descritos en el documento WO 2010/049731. Típicamente, los compuestos de fórmula (I) excluyen los compuestos descritos en el documento WO 2010/049731, incluyendo las sales descritas en ese documento.

Típicamente, los compuestos definidos en esta memoria son distintos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que:

- m es 0;
- Z es NH;
- W es CR^{1b};
- X es CR², en donde R² representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclopropilo o un grupo alquilo no sustituido C₁-C₃;
- Y es CH;

- T es un átomo de nitrógeno;
- R_1 y R_2 son ambos H;
- R_4 es $R^{1a'}$;
- R_8 representa un resto



en donde

- $R^{3'}$ representa hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) o hidroxialquilo (C_1-C_4);
- cada $R^{4'}$, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de hidroxilo, ciano, halógeno, formilo, carboxi, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_4), alcanoilo (C_2-C_6), alcoxi (C_1-C_6)carbonilo, cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)carbonilo, amino, alquil (C_1-C_6)amino, di-[alquil (C_1-C_6)]amino, carbamoilo, alquil (C_1-C_6)carbamoilo, di-[alquil (C_1-C_6)]carbamoilo, sulfamoilo, alquil (C_1-C_6) sulfamoilo, di-[alquil (C_1-C_6)]sulfamoilo,
- $-S(O)_mR'$ en donde R' se selecciona de hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) y m' representa 0, 1 o 2, $-N(R'')C(O)R'$ en donde R' es como se ha definido más arriba y R'' se selecciona de hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) y $-X-Q$ en donde X es un enlace directo y Q representa un anillo heterocíclico saturado de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- o dos grupos $R^{4'}$ sobre átomos de carbono adyacentes del anillo de fenilo, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, monocíclico, saturado o insaturado que comprende al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde cada uno de dichos grupos o anillos dentro de $R^{4'}$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, formilo, carboxi, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)carbonilo, alcoxi (C_1-C_6), amino, alquilamino (C_1-C_6), di-[alquil(C_1-C_6)]amino, alcanoilo (C_2-C_6), alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, carbamoilo, alquil (C_1-C_6) carbamoilo, di-[alquil(C_1-C_6)]carbamoilo, sulfamoilo, alquil (C_1-C_6) sulfamoilo, di-[alquil(C_1-C_6)]sulfamoilo,
- $-S(O)_mR'$ en donde R' y m' son cada uno como se han definido más arriba, $-N(R'')C(O)R'$ en donde R' y R'' son cada uno como se han definido más

arriba, y -X-Q en donde X y Q son cada uno como se han definido más arriba, donde cualquiera de dichos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), hidroxil, halogeno, ciano, hidroxialquilo (C₁-C₄), y -X-Q' en donde X es como se ha definido más arriba y Q' representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado, que comprende al menos un átomo de nitrógeno en el anillo; y

- cada uno de R^{1a'} y R^{1b'}, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de hidrógeno, halogeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), amino, alquil (C₁-C₆)amino y di-[alquil(C₁-C₆)]amino, donde cada uno de dichos grupos dentro de R^{1a'} y R^{1b'} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxil, halogeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄), amino, alquil (C₁-C₆)amino, di-[alquil(C₁-C₆)]amino, -N(R'')C(O)R' en donde R' y R'' son como se han definido más arriba, y un anillo monocíclico saturado de 5, 6, 7 u 8 miembros que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Estos compuestos están típicamente excluidos del alcance de la invención para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un ser humano o animal, por ejemplo para uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado morbooso mediado en todo o en parte por receptor de factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1R) tirosina quinasa, por ejemplo para uso en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de receptor de factor-1 de crecimiento de tipo insulina (IGF-1R) tirosina quinasa, implicada en las etapas de transducción de señal que conducen a la proliferación y/o supervivencia de células tumorales, por ejemplo para uso en el tratamiento de cáncer. Estos compuestos están típicamente excluidos del alcance de la invención cuando se usa en combinación con metotrexato.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I) R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ o un grupo -NR'R''; en donde R' y R'' son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄;

R₂, R₃ y R₄ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado

C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀;

R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄ o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀; o R₅ junto con R₈ y el átomo de nitrógeno al que R₅ está unido forman un grupo heterocíclico saturado, de 5 a 9 miembros, que contiene, como heteroátomos, uno o dos átomos de nitrógeno y donde el anillo heterocíclico está no sustituido o sustituido con un grupo -C(O)-(CH₂)_n-R o un grupo

-C(O)-(CH₂)_n-NR'R'', en donde n es 0, 1 o 2, R representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, o un grupo ciano y R' y R'' son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄;

R₆ y R₇ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄;

R₉ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde dichos grupos heterocíclico y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₄; o R₉ representa un grupo -C(O)-O-R' o un grupo -C(O)-(CH₂)_n-NR'R'', en donde n es 0, 1 o 2, y R' y R'' son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄; o en el caso en que están presentes dos grupos -CR₉ adyacentes, los dos grupos -CR₉ adyacentes y los átomos de carbono a los que están unidos forman opcionalmente un grupo arilo C₆-C₁₀ que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₄;

R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos

seleccionados de N, O y S, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un grupo -L-Het-R^{III},
 -L-A, -A-SO₂-R', -A-SO-R^{III}, -A-A', -A-L-C(O)NR'R'', -A-L-CN, -A-C(O)-Het'-L-CN,
 -A-C(O)-NR'R'', -A-C(O)_z-A'', -A-C(O)-R^{III}, -A-CO₂-R', -A-C(O)_z-L-A''', -A-C(O)_z-L-R^{III},
 -A-C(O)_z-L-CN, o -A-C(O)_z-L-Het-R', en donde z es 1 o 2, R' y R'' son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, y R^{III} representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, donde los grupos heterocíclico y heteroarilo están opcionalmente condensados con un grupo fenilo, y en donde los grupos cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, o un grupo alcoxi C₁-C₄, y en donde

L es un grupo alquilenos lineal o ramificado C₁-C₆,

Het representa O o NR^{IV}, y Het' representa NR^{IV}, en donde R^{IV} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₄, un grupo haloalquilo C₁-C₄, o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄,

A, A', A'' y A''' son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, un grupo arilo C₆-C₁₀, o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde los grupos cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, o un grupo alcoxi C₁-C₄.

Alternativamente, en los compuestos de fórmula (I), R₉ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄ o un grupo -NR'R''; en donde R' y R'' son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄ y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, L, Het, A, A', A'' y A''' son como se han definido más arriba.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (I) Z es un grupo NR₅, en donde R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo,

un grupo ciano, un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo o un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 6 miembros, o R_5 representa un grupo $-S(O)_2R_{10}$, un grupo $-S(O)_2NR_{10}R_{11}$, un grupo $-C(O)OR_{10}$, un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R_{10}$, o un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-NR_{10}R_{11}$, en donde n es 0, 1 o 2 y R_{10} y R_{11} son como se ha definido anteriormente.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I), Y representa un grupo $-CR_9$. Típicamente, en el compuesto de fórmula (I), T representa un grupo $-CR_9$. Preferiblemente, tanto Y como T representan un grupo $-CR_9$.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I), al menos uno de X, Y y T, preferiblemente al menos uno de X y Y, representa N.

En el compuesto de fórmula (I), Y puede representar N, en cuyo caso X y T representan cada uno un grupo $-CR_9$.

Cuando Y representa N y R_8 representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, típicamente dicho grupo heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos en el átomo de nitrógeno que forma parte del anillo del grupo heterocíclico, y en donde este sustituyente es distinto de un grupo terc-butoxicarbonilo. Los sustituyentes preferidos para un grupo heterocíclico R_8 se definen en esta memoria. Preferiblemente, cuando Y representa N y R_8 representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dicho grupo heterocíclico es un grupo piperidinilo que está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos en el nitrógeno del anillo del grupo piperidinilo, donde dichos sustituyentes se seleccionan de

- un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;
- un átomo de halógeno;
- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;
- un grupo 1,2,4-triazolilo; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 .

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I) R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 o un grupo $-NR'R''$, en donde R' y R'' son iguales o diferentes y cada

uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄; preferiblemente R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo -NH₂; más preferiblemente R₁ representa un átomo de hidrógeno.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I) R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₇; preferiblemente R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃; más preferiblemente R₂ representa un átomo de hidrógeno.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I) R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₇; preferiblemente R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃; más preferiblemente R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo ciano.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I) R₄ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₇; preferiblemente R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃; más preferiblemente R₄ representa un átomo de hidrógeno.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I) Z es NR₅ y R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄ o un grupo cicloalquilo C₃-C₇; preferiblemente R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃; más preferiblemente R₅ representa un átomo de hidrógeno.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I), R₆ y R₇ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; preferiblemente R₆ y R₇ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I) R₈ representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un grupo heterocíclico de 5 a

10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, -L-Het-R^{'''}, -L-A, -A-A', -A-L-C(O)NR'R'', -A-L-CN, -A-C(O)-Het'-L-CN, -A-C(O)-NR'R'', -A-C(O)_z-A'', -A-C(O)-R^{'''}, -A-CO₂-R', -A-C(O)_z-L-A'', -A-C(O)_z-L-R^{'''}, -A-C(O)_z-L-CN, o -A-C(O)_z-L-Het-R', en donde z es 1 o 2, R' y R'' son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, y R^{'''} representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, donde los grupos heterocíclico y heteroarilo están opcionalmente condensados con un grupo fenilo, y en donde los grupos cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₄, o un grupo alcoxi C₁-C₄.

Típicamente, L es un grupo alquileo lineal o ramificado C₁-C₆. Preferiblemente, L es un grupo alquileo lineal o ramificado C₁-C₅, más preferiblemente, L es un grupo alquileo lineal o ramificado C₁-C₃.

Típicamente, Het representa O o NR^{IV} y Het' representa NR^{IV}, en donde R^{IV} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₄, preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₂. Preferiblemente, Het representa O.

Típicamente, A, A', A'' y A''' son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo cicloalquilo C₃-C₆, heterocíclico de 5 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde los grupos cicloalquilo, heterocíclico, fenilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o grupos hidroxilo, ciano, alquilo lineal o ramificado C₁-C₂, o alcoxi C₁-C₂.

Típicamente, A es un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, fenilo o cicloalquilo C₃-C₆, donde dichos grupos heterocíclico, fenilo y cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3, preferiblemente 1 o 2, átomos de halógeno o grupos hidroxilo o alquilo C₁-C₂. Preferiblemente, A es un grupo piperidinilo, fenilo o ciclohexilo, donde los grupos piperidinilo, fenilo y ciclohexilo están no sustituidos o sustituidos con un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C₁-C₂.

Típicamente, A' es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde los grupos fenilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, o grupos ciano, hidroxilo o alquilo C₁-C₂. Preferiblemente, A' es un grupo fenilo, piridinilo o triazolilo, por ejemplo un grupo fenilo o piridinilo, que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno o grupos ciano.

Típicamente, A'' es un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, cicloalquilo C₃-C₆ o heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde dichos grupos heterocíclico, cicloalquilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de halógeno o grupos ciano, hidroxí o alquilo C₁-C₂. Preferiblemente, A'' es un grupo pirrolidinilo, ciclopropilo o piridinilo, donde dichos grupos pirrolidinilo, ciclopropilo y piridinilo están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 átomos de halógeno o grupos ciano.

Típicamente, A''' es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde dicho grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3, preferiblemente 1 o 2 átomos de halógeno o grupos hidroxí o alquilo C₁-C₂. Preferiblemente, A''' es un grupo imidazolilo.

Preferiblemente en los compuestos de fórmula (I), R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, -L-Het-R''', -L-A, -A-A', -A-L-CN, -A-C(O)-R''', -A-C(O)_z-L-R''', -A-C(O)_z-L-CN, o un grupo -A-C(O)_z-L-Het-R', en donde z es 1 o 2 y R''' representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃, un grupo haloalquilo C₁-C₃ o un grupo hidroxialquilo C₁-C₃, y en donde los grupos cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, o un grupo alcoxi C₁-C₄, y en donde

L es un grupo alquilenilo lineal o ramificado C₁-C₃,

Het representa O o NR^{IV}, en donde R^{IV} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₄, un grupo haloalquilo C₁-C₄, o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄,

A y A' son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, un grupo arilo C₆-C₁₀, o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde los grupos cicloalquilo, heterocíclico, arilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, o un grupo alcoxi C₁-C₄.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (I) R₈ representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo fenilo,

un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un grupo $-(CH_2)_nOR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo haloalquilo C_1-C_4 ;

en donde los grupos haloalquilo, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de Ra; y el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Rb;

Ra es un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo alcoxi C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re; un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re; un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re; un anillo heterocíclico saturado, de 6 miembros, que contiene N, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re; un grupo $-C(O)OR'$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1,

Rb es un grupo ciano; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo alcoxi C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re; un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re; un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re; un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 6 miembros, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re; un grupo $-C(O)OR'$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1;

Re es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo haloalquilo C_1-C_4 ;

R' es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados

de N, O y S o un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 5 a 6 miembros;
y

R' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S o un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 5 a 6 miembros; en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxí, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₄.

Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (I) R₈ representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un grupo -(CH₂)_nOR en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₄, por ejemplo R₈ representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo fenilo, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un grupo -(CH₂)_nOR en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₄;

en donde los grupos haloalquilo, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de Ra; y el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Rb;

Ra es un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo hidroxí; un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; un grupo haloalquilo C₁-C₄; un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₄; un grupo -C(O)OR' o un grupo -C(O)-(CH₂)_n-R'', en donde n es 0 o 1,

Rb es un grupo ciano; un grupo haloalquilo C₁-C₄; un grupo alcoxi C₁-C₄; un grupo cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxí o un grupo ciano; un

grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo $-C(O)OR'$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1,

R' es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; y

R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 .

En una realización, R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , un grupo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un grupo $-(CH_2)_nOR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; en particular, R_8 puede representar un grupo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde los grupos haloalquilo, cicloalquilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a ; y el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_b , en donde R_a y R_b son como se han definido más arriba.

Más preferiblemente, cuando R_8 es un grupo alquilo o haloalquilo, es un grupo alquilo o haloalquilo no sustituido; cuando R_8 es un grupo cicloalquilo o fenilo, está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo $-C(O)OR'$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$ en donde n es 0 o 1, R' es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo haloalquilo C_1-C_3 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo haloalquilo C_1-C_3 ; y cuando R_8 es un grupo heteroarilo o heterocíclico, está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a , en donde R_a es como se ha definido anteriormente.

Preferiblemente, cuando R_8 es un grupo heteroarilo, es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno. Se prefiere piridilo. Preferiblemente, cuando R_8 es un grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Cuando R_8 es un grupo heterocíclico, preferiblemente es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, p.ej. un grupo heterocíclico de 6 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N y O, más preferiblemente que contiene uno o dos átomos de nitrógeno. Son ejemplos preferidos el piperidinilo y el tetrahidropiranilo. Se prefiere piperidinilo. Preferiblemente, el grupo heterocíclico está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo, en otras palabras está unido al grupo $-Z-(CR_6 R_7)_m$ -a través de un átomo de carbono del anillo. Los sustituyentes en un grupo piperidinilo pueden estar presentes en cualquier átomo del anillo, pero preferiblemente están presentes en el átomo de nitrógeno. Preferiblemente, al menos un sustituyente está presente en el átomo de nitrógeno del anillo.

Lo más preferiblemente, R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo tetrahidropiranilo, donde dicho grupo tetrahidropiranilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; o un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;
- un átomo de halógeno;
- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;
- un grupo 1,2,4-triazolilo; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 .

Por ejemplo, R_8 puede representar un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxilo; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; o un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

-un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y

-un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 .

Alternativamente, R_8 puede representar un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; un grupo tetrahidropiraniilo, donde dicho grupo tetrahidropiraniilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; o un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

-un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

-un átomo de halógeno;

-un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;

-un grupo 1,2,4-triazolilo; y

-un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 .

Los sustituyentes particularmente preferidos sobre el grupo piperidinilo en R_8 son sustituyentes seleccionados de

-un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;

-un grupo 1, 2, 4-triazolilo, y

-un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

Por ejemplo, los sustituyentes preferidos en el grupo piperidinilo en R_8 son sustituyentes seleccionados de

-un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y

-un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

En una realización R_8 representa un grupo heterocíclico de 6 miembros, p.ej. un grupo tetrahidropirranilo o un grupo piperidinilo, p.ej. un grupo piperidinilo. Los sustituyentes preferidos sobre estos grupos se han definido más arriba.

En una realización, cuando R_8 representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, típicamente dicho grupo heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos en el átomo de nitrógeno que forma parte del anillo del grupo heterocíclico, y en donde este sustituyente es distinto de un grupo terc-butoxicarbonilo. Preferiblemente, dicho grupo heterocíclico es un grupo piperidinilo que está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos en el nitrógeno del anillo del grupo piperidinilo, donde dichos sustituyentes se seleccionan de

- un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;
- un átomo de halógeno;
- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;
- un grupo 1,2,4-triazolilo; y

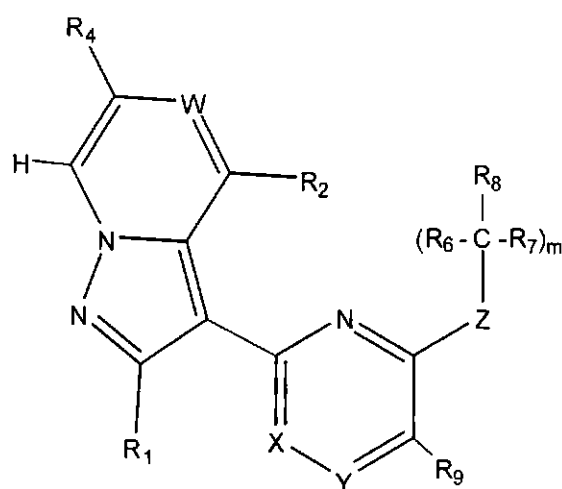
-un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 . Los sustituyentes preferidos se seleccionan de

- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;
- un grupo 1, 2, 4-triazolilo, y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I) R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; preferiblemente R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

Típicamente, en los compuestos de fórmula (I), m es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1.

En una realización particularmente preferida, el compuesto de la invención tiene la fórmula (I-c)



Fórmula (I-c)

en donde

m es 0 o un número entero de 1 a 3;

Z representa un átomo de oxígeno o un grupo NR₅;

W representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR₃;

X e Y independientemente representan un átomo de nitrógeno o un grupo -CR₉, en donde al menos uno de X e Y representa un átomo de nitrógeno, y el otro representa un grupo -CR₉;

R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ o un grupo -NR'R''; en donde R' y R'' son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄;

R₂, R₃ y R₄ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀;

R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo

cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo, un grupo piridilo o un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 6 miembros;

R_6 y R_7 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 ;

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 o un grupo $-NR'R''$; en donde R' y R'' son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 ;

R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un grupo $-(CH_2)_nOR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo haloalquilo C_1-C_4 ;

en donde los grupos haloalquilo, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a ; y el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_b ;

R_a es un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo alcoxi C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes R_e ; un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes R_e ; un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes R_e ; un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 6 miembros, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes R_e ; un grupo $-C(O)OR'$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1,

R_b es un grupo ciano; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo alcoxi C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes R_e ; un grupo fenilo no sustituido o sustituido

con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re; un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re; un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 6 miembros, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re; un grupo $-C(O)OR'$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1;

Re es un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo haloalquilo C_1-C_4 ;

R' es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S o un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 5 a 6 miembros; y

R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S o un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 5 a 6 miembros; en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un grupo haloalquilo C_1-C_4 .

En los compuestos de fórmula (I-c), cuando Y es N y R_8 representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dicho grupo heterocíclico está típicamente sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico, y este sustituyente sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico es típicamente distinto de un grupo terc-butoxicarbonilo.

Los sustituyentes preferidos para los compuestos de fórmula (I-c) son los que se han definido más arriba con respecto a la fórmula (I) y además se describen más detalladamente más abajo.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I-c), X e Y independientemente representan un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_9$, en donde al menos uno de X e Y representa un átomo de nitrógeno, y el otro representa un grupo $-CR_9$. Típicamente, cuando X

representa un átomo de nitrógeno, Y representa un grupo $-CR_9$. Típicamente, cuando X representa un grupo $-CR_9$, Y representa un átomo de nitrógeno.

Típicamente, en el compuesto de la invención de fórmula (I-c), Z es un grupo NR_5 , en donde R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo fenilo, un grupo piridilo o un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 6 miembros.

Típicamente, en el compuesto de la invención de fórmula (I-c) R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 o un grupo $-NR'R''$, en donde R' y R'' son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; preferiblemente R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo $-NH_2$; más preferiblemente R_1 representa un átomo de hidrógeno.

Típicamente, en el compuesto de la invención de fórmula (I-c) R_2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; preferiblemente R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; más preferiblemente R_2 representa un átomo de hidrógeno.

Típicamente, en el compuesto de la invención de fórmula (I-c) R_3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; preferiblemente R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; más preferiblemente R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo ciano.

Típicamente, en el compuesto de la invención de fórmula (I-c) R_4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; preferiblemente R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; más preferiblemente R_4 representa un átomo de hidrógeno.

Típicamente, en el compuesto de la invención de fórmula (I-c) R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_4 no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un

grupo hidroxialquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; preferiblemente R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; más preferiblemente R_5 representa un átomo de hidrógeno.

Típicamente, en el compuesto de la invención de fórmula (I-c) R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; preferiblemente R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

Típicamente, en el compuesto de la invención de fórmula (I-c) R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un grupo $-(CH_2)_nOR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo haloalquilo C_1-C_4 ;

en donde los grupos haloalquilo, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a ; y el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_b ;

R_a es un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo hidroxí; un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo alcoxi C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes R_e ; un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes R_e ; un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes R_e ; un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 6 miembros, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes R_e ; un grupo $-C(O)OR'$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1,

R_b es un grupo ciano; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo alcoxi C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes R_e ; un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes R_e ; un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados de los sustituyentes Re; un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 6 miembros, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los sustituyentes Re; un grupo $-C(O)OR'$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1;

Re es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo haloalquilo C_1-C_4 ;

R' es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S o un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 5 a 6 miembros; y

R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S o un anillo heterocíclico que contiene N, saturado, de 5 a 6 miembros; en donde los grupos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un grupo haloalquilo C_1-C_4 .

Cuando R_8 representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dicho grupo heterocíclico está típicamente sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico, y este sustituyente sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico es típicamente distinto de un grupo terc-butoxicarbonilo.

Preferiblemente, en el compuesto de la invención de fórmula (I-c) R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un grupo $-(CH_2)_nOR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo haloalquilo C_1-C_4 ;

en donde los grupos haloalquilo, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de

Ra; y el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Rb;

Ra es un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; un grupo haloalquilo C₁-C₄; un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₄; un grupo -C(O)OR' o un grupo -C(O)-(CH₂)_n-R'', en donde n es 0 o 1,

Rb es un grupo ciano; un grupo haloalquilo C₁-C₄; un grupo alcoxi C₁-C₄; un cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano; un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; un grupo -C(O)OR' o un grupo -C(O)-(CH₂)_n-R'', en donde n es 0 o 1,

R' es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo cicloalquilo C₃-C₇; y

R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo cicloalquilo C₃-C₇.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I-c) R₈ representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un grupo -(CH₂)_nOR en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₄; en particular, R₈ puede representar un grupo grupo heterocíclico de 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde los grupos haloalquilo, cicloalquilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de Ra; y el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Rb, en donde Ra y Rb son como se han definido más arriba.

Más preferiblemente, en el compuesto de la invención de fórmula (I-c) cuando R₈ es un grupo alquilo o haloalquilo, es un grupo alquilo o haloalquilo no sustituido; cuando R₈ es

un grupo cicloalquilo, fenilo o piridilo, está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo $-C(O)OR'$ o un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$ en donde n es 0 o 1, R' es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo haloalquilo C_1-C_3 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo haloalquilo C_1-C_3 ; y cuando R_8 es un grupo heteroarilo o heterocíclico, está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a , en donde R_a es como se ha definido anteriormente.

En los compuestos de fórmula (I-c) cuando R_8 es un grupo heteroarilo, preferiblemente es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno. Se prefiere piridilo. Preferiblemente, cuando R_8 es un grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno.

En el compuesto de fórmula (I-c) cuando R_8 es un grupo heterocíclico preferiblemente es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, p.ej. un grupo heterocíclico de 6 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N y O, más preferiblemente que contiene uno o dos átomos de nitrógeno. Tetrahidropiraniilo y piperidinilo son grupos preferidos. Piperidinilo es más preferido. Preferiblemente, el grupo heterocíclico está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo, en otras palabras está unido al grupo $-Z-(CR_6 R_7)_m-$ a través de un átomo de carbono del anillo. Los sustituyentes sobre un grupo piperidinilo están típicamente presentes al menos sobre el átomo de nitrógeno y opcionalmente pueden estar presentes en cualquier otro átomo del anillo.

Lo más preferiblemente, en el compuesto de la invención de fórmula (I-c) R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo tetrahidropiraniilo, donde dicho grupo tetrahidropiraniilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; o un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;
- un átomo de halógeno;

- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;
- un grupo 1,2,4-triazolilo; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 .

En otra realización, en el compuesto de la invención de fórmula (I-c) R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , un grupo fenilo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un grupo $-(CH_2)_nOR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo haloalquilo C_1-C_4 ;

en donde los grupos haloalquilo, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y heterocíclico están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R_a ; y el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R_b ; en donde R_a y R_b son como se han definido más arriba.

Alternativamente, R_8 puede representar un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; un grupo tetrahidropiranilo, donde dicho grupo tetrahidropiranilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; o un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;
- un átomo de halógeno;
- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;
- un grupo 1,2,4-triazolilo; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 .

Los sustituyentes particularmente preferidos en el nitrógeno del anillo del grupo piperidinilo en R_8 en el compuesto de la invención de fórmula (I-c) son sustituyentes seleccionados de

- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;
- un grupo 1,2,4-triazolilo; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

En una realización R_8 representa un grupo heterocíclico de 6 miembros, p.ej. un grupo tetrahidropiranilo o un grupo piperidinilo, p.ej. un grupo piperidinilo. Los sustituyentes preferidos sobre estos grupos se han definido más arriba.

En una realización, cuando R_8 de la fórmula (Ic) representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, típicamente dicho grupo heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos en el átomo de nitrógeno que forma parte del anillo del grupo heterocíclico, y en donde este sustituyente es distinto de un grupo terc-butoxicarbonilo. Preferiblemente, dicho grupo heterocíclico es un grupo piperidinilo que está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos en el nitrógeno del anillo del grupo piperidinilo, donde dichos sustituyentes se seleccionan de

- un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;
- un átomo de halógeno;
- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;
- un grupo 1,2,4-triazolilo; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 . Los sustituyentes preferidos se seleccionan de:
- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;
- un grupo 1,2,4-triazolilo; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

Típicamente, en el compuesto de la invención de fórmula (I-c) R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o un grupo $-NR'R''$, en donde R' y R'' son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 o

un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; preferiblemente R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo $-NH_2$.

Típicamente, en el compuesto de fórmula (I-c), m es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1.

En una realización particularmente preferida adicional, en el compuesto de fórmula (I-c):

m es 0, 1 o 2;

W representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_3$, preferiblemente un grupo $-CR_3$;

X e Y independientemente representan un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_9$, en donde al menos uno de X e Y representa un átomo de nitrógeno, y el otro representa un grupo $-CR_9$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-NH_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ,

R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo tetrahidropiraniilo, donde dicho grupo tetrahidropiraniilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de

halógeno y grupos hidroxilo; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;
- un átomo de halógeno;
- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; y

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo $-NH_2$.

En otra realización preferida, en el compuesto de fórmula (I-c):

m es 0, 1 o 2;

W representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_3$, preferiblemente un grupo $-CR_3$;

Z representa un grupo NR_5 ;

X e Y independientemente representan un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_9$, en donde al menos uno de X e Y representa un átomo de nitrógeno, y el otro representa un grupo $-CR_9$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-NH_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo tetrahidropiraniilo, donde dicho grupo tetrahidropiraniilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;
- un átomo de halógeno;
- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; y

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 o un grupo $-NH_2$.

Típicamente, cuando R_8 es un grupo piperidinilo, está sustituido con uno o más sustituyentes, en donde dicha sustitución está al menos en el nitrógeno del anillo del grupo piperidinilo, donde dichos sustituyentes se seleccionan de

- un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;
- un átomo de halógeno;
- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;
- un grupo 1,2,4-triazolilo; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 .

Más típicamente, dichos sustituyentes se seleccionan de

- un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;
- un átomo de halógeno;

-un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y

-un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 .

En una realización particularmente preferida, en el compuesto de fórmula (I)

m es 0, 1 o 2;

W representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_3$, preferiblemente un grupo $-CR_3$;

Z representa un grupo $-NR_5$;

X e Y independientemente representan un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_9$, en donde cuando uno de X e Y representa un átomo de nitrógeno, el otro representa un grupo $-CR_9$;

T representa un grupo $-CR_9$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-NH_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

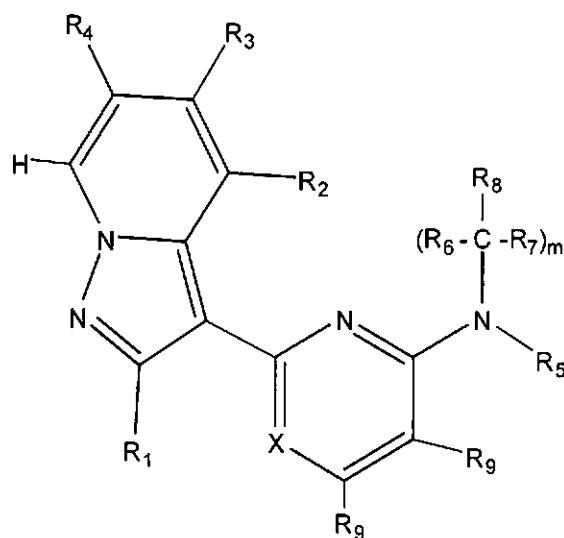
R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxil; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; y un grupo piperidinilo, donde

dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; y

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

En una realización particularmente preferida adicional, el compuesto es de fórmula (I-a)



Fórmula (I-a)

en donde

m es 0, 1 o 2;

W representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_3$, preferiblemente un grupo $-CR_3$;

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_9$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-NH_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

R₆ y R₇ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃,

R₈ representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; un grupo haloalquilo C₁-C₄; un grupo cicloalquilo C₃-C₇, en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxil; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo (CH₂)_n-OR en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

-un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y

-un grupo -C(O)-(CH₂)_n-R'', en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo cicloalquilo C₃-C₇; y

R₉ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃.

En una realización particularmente preferida adicional, en el compuesto de fórmula (I-a):

m es 0 o 1;

W representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR₃, preferiblemente un grupo -CR₃;

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR₃;

R₁ representa un átomo de hidrógeno;

R₂ representa un átomo de hidrógeno;

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo ciano;

R_4 representa un átomo de hidrógeno;

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

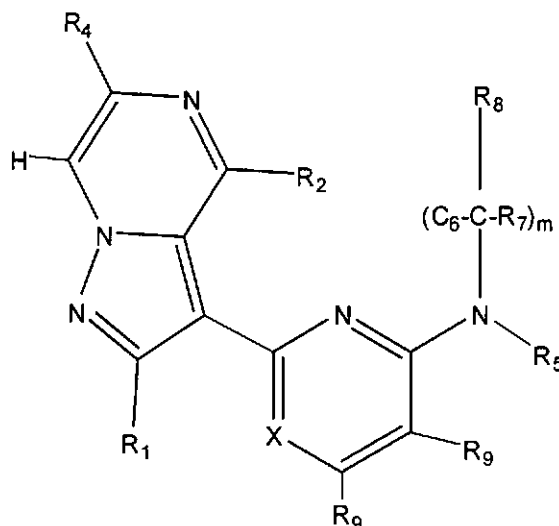
R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ,

R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxil; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 , o un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; y

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

En una realización particularmente preferida alternativa, el compuesto es de fórmula (I-b):



Fórmula (I-b)

en donde

m es 0, 1 o 2;

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-\text{CR}_9$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-\text{NH}_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado $\text{C}_1\text{-C}_3$,

R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado $\text{C}_1\text{-C}_6$; un grupo haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; un grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxilo; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $(\text{CH}_2)_n\text{-OR}$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado $\text{C}_1\text{-C}_3$; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

-un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y

-un grupo $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-R}''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o un grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$; y

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado $\text{C}_1\text{-C}_3$.

En una realización particularmente preferida adicional, en el compuesto de fórmula (I-b):

m es 0 o 1;

X representa un átomo de nitrógeno;

R₁ representa un átomo de hidrógeno;

R₂ representa un átomo de hidrógeno;

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

R₆ y R₇ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃,

R₈ representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; un grupo cicloalquilo C₃-C₇, en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxil; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y
- un grupo -C(O)-(CH₂)_n-R'', en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃, o un grupo haloalquilo C₁-C₃; y

R₉ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

- 3-(4-[(1S)-1-Feniletil]amino)pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-{4-[(Ciclohexilmetil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-[4-(Bencilamino)pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-{4-[(2,2-Dimetilpropil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-(4-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletal]amino)pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-{4-[(2,2,2-Trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- N-(1-Feniletal)-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il}pirimidin-4-amina;
- 3-{6-[(Ciclohexilmetil)amino]piridin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-{6-[(2,2-Dimetilpropil)amino]piridin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;

3-{6-[(3-Fluorobencil)amino]piridin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-[6-(Bencilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-[6-[[1-(1S)-1-Feniletil]amino]piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[[1-(3R)-1-(Cianoacetil)piperidin-3-il]amino]pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[[1-(3R)-1-Acetilpiperidin-3-il]amino]pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[[1-(3R)-1-(5-Cianopiridin-2-il)piperidin-3-il]amino]pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[[1-(3R)-1-(3,3,3-Trifluoropropanoil)piperidin-3-il]amino]pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-[4-[[1-(3R)-1-(Cianoacetil)piperidin-3-il](metil)amino]pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-((*Trans*)-4-Hidroxiciclohexilamino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
N-(Ciclohexilmetil)-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;
 (*S*)-*N*-(1-feniletil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
N-Bencil-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;
N-(2,2-Dimetilpropil)-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;
 3-Oxo-3-[(3R)-3-[(2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]propanonitrilo;
 6-[(3R)-3-[(2-Pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]nicotinonitrilo;
 2-Pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il-*N*-[1-(3R)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il]pirimidin-4-amina;
 3-[(3R)-3-[Metil(2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo;
 3-[(3R)-3-[(5-Cloro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo;
 3-[(3R)-3-[(5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo;
 5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il-*N*-[1-(3R)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il]pirimidin-4-amina;
 3-[(3R)-3-[(5-Metil-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo;
 (*S*)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
N-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
 5-cloro-*N*-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
*N*⁴-(4,4-difluorociclohexil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidina-4,5-diamina;
 (*S*)-5-cloro-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidina-4-amina;
 2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-*N*⁴-(tetraidro-2H-piran-4-il)pirimidina-4,5-diamina;
 (*R*)-3-oxo-3-(3-(6-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;

(R)-3-oxo-3-(3-(6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;
 (R)-3-oxo-3-(3-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;
 3-(3-(5-fluoro-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-(3-(5-cloro-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-(4-fluoro-3-(6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-(4-metil-3-(6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 N-(1-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)piperidin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazina-2-amina;
 N-(1-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina;
 N-[(3R)-1-(Aminoacetyl)piperidin-3-yl]-6-pirazolo[1,5-a]pyridin-3-ylpyrazin-2-amine;

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos o derivados deuterados de los mismos.

Ejemplos de los compuestos preferidos son

3-(4-[(1S)-1-Feniletíl]amino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[(Ciclohexilmetil)amino]pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-(Bencilamino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[(2,2-Dimetilpropil)amino]pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletíl]amino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[(Ciclopropilmetil)amino]pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[(2,2,2-Trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 N-(1-Feniletíl)-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina;
 3-(6-[(Ciclohexilmetil)amino]piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(6-[(2,2-Dimetilpropil)amino]piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(6-[(3-Fluorobencil)amino]piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(6-(Bencilamino)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(6-[(1S)-1-Feniletíl]amino)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[(3R)-1-(Cianoacetil)piperidin-3-il]amino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[(3R)-1-Acetilpiperidin-3-il]amino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[(3R)-1-(5-Cianopiridin-2-il)piperidin-3-il]amino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[(3R)-1-(3,3,3-Trifluoropropanoil)piperidin-3-il]amino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;

3-{4-[(3*R*)-1-(Cianoacetil)piperidin-3-il](metil)amino}pirimidin-2-il} pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-{4-((*Trans*)-4-Hidroxiciclohexilamino)pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

N-(Ciclohexilmetil)-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;

(*S*)-*N*-(1-feniletil)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;

N-Bencil-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;

N-(2,2-Dimetilpropil)-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;

3-Oxo-3-{(3*R*)-3-[(2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}propanonitrilo;

6-{(3*R*)-3-[(2-Pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il} nicotinonitrilo;

2-Pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il-*N*-[(3*R*)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il]pirimidin-4-amina;

3-{(3*R*)-3-[Metil(2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}-3-oxopropanonitrilo;

3-{(3*R*)-3-[(5-Cloro-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}-3-oxopropanonitrilo;

3-{(3*R*)-3-[(5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}-3-oxopropanonitrilo;

5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il-*N*-[(3*R*)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil) piperidin-3-il]pirimidin-4-amina;

3-{(3*R*)-3-[(5-Metil-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}-3-oxopropanonitrilo;

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos o derivados deuterados de los mismos.

Son de excepcional interés:

3-{4-[(1*S*)-1-Feniletil]amino}pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-{4-[(2,2-Dimetilpropil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-{4-[(1*S*)-2-Metoxi-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

N-(1-Feniletil)-2-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-4-amina;

3-{4-[(3*R*)-1-(Cianoacetil)piperidin-3-il]amino}pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-{4-[(3*R*)-1-(3,3,3-Trifluoropropanoil)piperidin-3-il]amino}pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-{4-[(3*R*)-1-(Cianoacetil)piperidin-3-il](metil)amino}pirimidin-2-il} pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

3-{4-((*Trans*)-4-Hidroxiciclohexilamino)pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo;

(S)-N-(1-feniletil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
 N-Bencil-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;
 N-(2,2-Dimetilpropil)-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;
 3-Oxo-3-((3R)-3-((2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)propanonitrilo;
 6-((3R)-3-((2-Pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il) nicotinonitrilo;
 3-((3R)-3-[Metil(2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo;
 3-((3R)-3-((5-Cloro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-((3R)-3-((5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il-N-((3R)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil) piperidin-3-il)pirimidin-4-amina;
 3-((3R)-3-((5-Metil-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 (S)-N-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
 N-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
 5-cloro-N-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
 N⁴-(4,4-difluorociclohexil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidina-4,5-diamina;
 (S)-5-cloro-N-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidina-4-amina;
 2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidina-4,5-diamina;
 (R)-3-oxo-3-(3-(6-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;
 (R)-3-oxo-3-(3-(6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;
 (R)-3-oxo-3-(3-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;
 3-(3-(5-fluoro-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-(3-(5-cloro-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-(4-fluoro-3-(6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-(4-metil-3-(6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 N-(1-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)piperidin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazina-2-amina;
 N-(1-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina;
 N-[(3R)-1-(Aminoacetil)piperidin-3-il]-6-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirazin-2-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos o derivados deuterados de los mismos.

Compuestos individuales preferidos de la invención incluyen:

3-(4-[[[(1S)-1-Feniletíl]amino]pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-{4-[(2,2-Dimetilpropil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[[[(1S)-2-Metoxi-1-metiletíl]amino]pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 N-(1-Feniletíl)-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-4-amina;
 3-(4-[[[(3R)-1-(Cianoacetil)piperidin-3-il]amino]pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-[[[(3R)-1-(3,3,3-Trifluoropropanoil)piperidin-3-il]amino]pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-{4-[[[(3R)-1-(Cianoacetil)piperidin-3-il](metil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 3-(4-((*Trans*)-4-Hidroxiciclohexilamino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
 (S)-N-(1-feniletíl)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
 N-Bencil-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;
 N-(2,2-Dimetilpropil)-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;
 3-Oxo-3-{(3R)-3-[(2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}propanonitrilo;
 6-{(3R)-3-[(2-Pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}nicotinonitrilo;
 3-{(3R)-3-[Metil(2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}-3-oxopropanonitrilo;
 3-{(3R)-3-[(5-Cloro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}-3-oxopropanonitrilo;
 3-{(3R)-3-[(5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}-3-oxopropanonitrilo;
 5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il-N-[(3R)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il]pirimidin-4-amina;
 3-{(3R)-3-[(5-Metil-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}-3-oxopropanonitrilo;
 (S)-N-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
 N-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
 5-cloro-N-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
 N⁴-(4,4-difluorociclohexil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidina-4,5-diamina;
 (S)-5-cloro-N-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidina-4-amina;
 2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidina-4,5-diamina;
 (R)-3-oxo-3-(3-(6-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;
 (R)-3-oxo-3-(3-(6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;
 (R)-3-oxo-3-(3-(2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;

3-(3-(5-fluoro-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;

3-(3-(5-cloro-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;

3-(4-fluoro-3-(6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;

3-(4-metil-3-(6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;

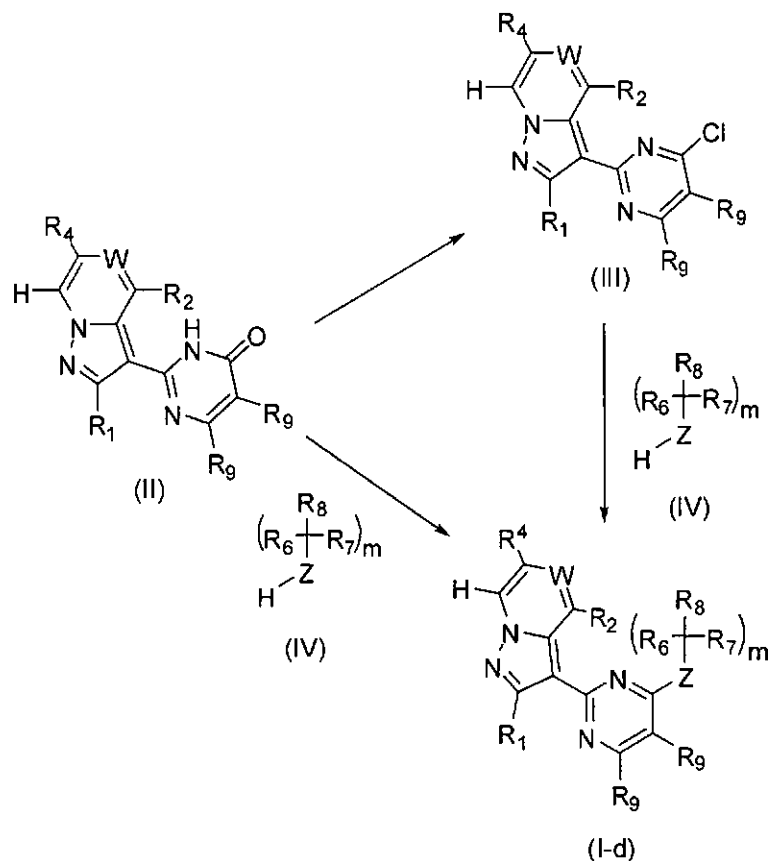
N-(1-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)piperidin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazina-2-amina;

N-(1-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina;

N-[(3R)-1-(Aminoacetil)piperidin-3-il]-6-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirazin-2-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos o derivados deuterados de los mismos.

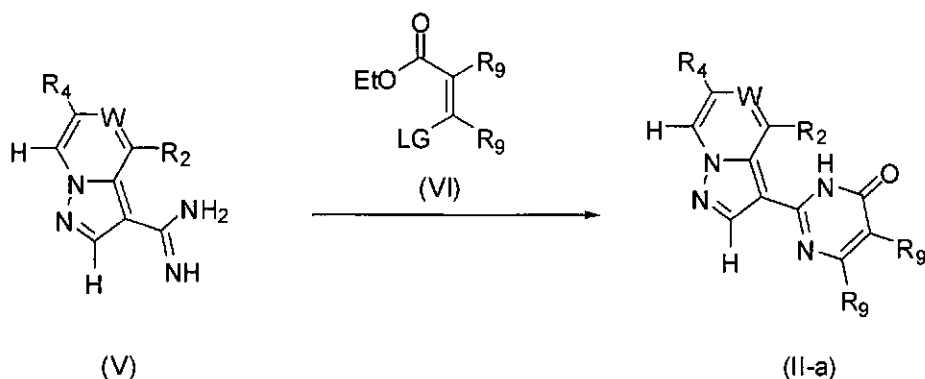
De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I-d), una subfórmula de los compuestos reivindicados de fórmula general (I) donde el resto heteroarilo central es un anillo de pirimidina, se pueden preparar la siguiente ruta de síntesis que se ilustra en el Esquema 1:



Esquema 1

Los compuestos de fórmula (I-d) se pueden obtener a partir de compuestos heteroaromáticos que contienen cloro de fórmula (III) por reacción con un nucleófilo apropiado de fórmula (IV), tal como una amina o un alcohol, en presencia de una base tal como *N,N'*-diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente tal como *N,N'*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano o etanol a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta 150 °C con o sin el uso de irradiación con microondas. Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar por tratamiento de pirimidonas de fórmula (II) con un agente clorante adecuado, por ejemplo oxiclورو de fósforo(V) o cloruro de fósforo (V), a temperaturas que varían desde 25 °C hasta reflujo. En el caso particular en que $Z = NR_5$, los compuestos de fórmula (I-d) se pueden obtener directamente a partir de compuestos de fórmula (II) por tratamiento con un agente activante apropiado tal como hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tris-(dimetilamino) fosfonio en presencia de una base adecuada tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a temperaturas que varían desde 25 hasta 80 °C en un disolvente adecuado tal como *N,N'*-dimetilformamida en presencia de un nucleófilo de tipo (IV) siguiendo el protocolo que está descrito en la literatura científica (*J. Org. Chem.*, **2007**, 72 (26), 10194–10210).

Los compuestos de fórmula general (II-a), una subfórmula de intermedios de fórmula (II) en donde R_1 es un átomo de hidrógeno, se pueden obtener como se muestra en el Esquema 2:

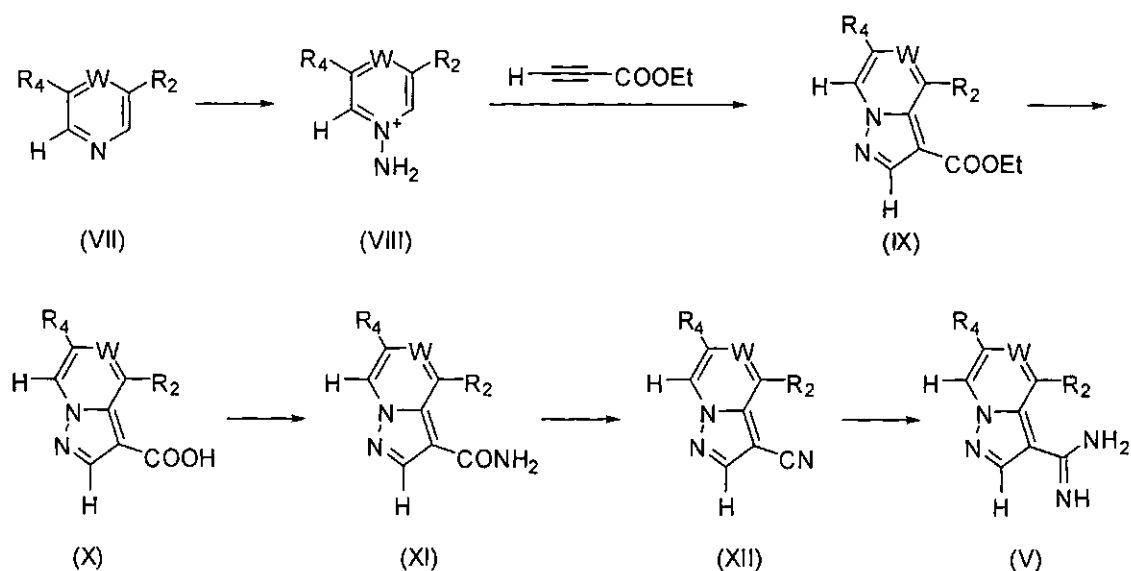


Esquema 2

Las amidinas de fórmula (V) se pueden hacer reaccionar con ésteres insaturados de fórmula (VI) (donde LG es $-OH$, $-OMe$, $-OEt$ o $-NMe_2$) para dar pirimidonas de fórmula (II-a). Tales reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base adecuada tal

como trietilamina en un disolvente tal como etanol a temperaturas en el intervalo de la temperatura ambiente a reflujo.

Las amidinas intermedias de fórmula general (V) se pueden preparar por la siguiente ruta sintética que se ilustra en el Esquema 3:



Esquema 3

La reacción de propiolato de etilo con sales de N -aminopiridinio (en el caso particular en que $W = CR_3$) o de N -aminopirazinio (en el caso particular en que $W = N$) de fórmula (VIII) en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, en un disolvente tal como N,N' -dimetilformamida a temperaturas que varían desde $0^\circ C$ hasta la temperatura ambiente, proporciona los ésteres de fórmula (IX). Las sales de N -aminopiridinio y N -aminopirazinio de fórmula (VIII) pueden ser obtenibles en el mercado o se pueden preparar por reacción de las correspondientes piridinas (en el caso particular en que $W = CR_3$) o pirazinas (en el caso particular en que $W = N$) de fórmula (VII) con O -(mesitilsulfonil)-hidroxilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperaturas que varían desde $0^\circ C$ hasta la temperatura ambiente.

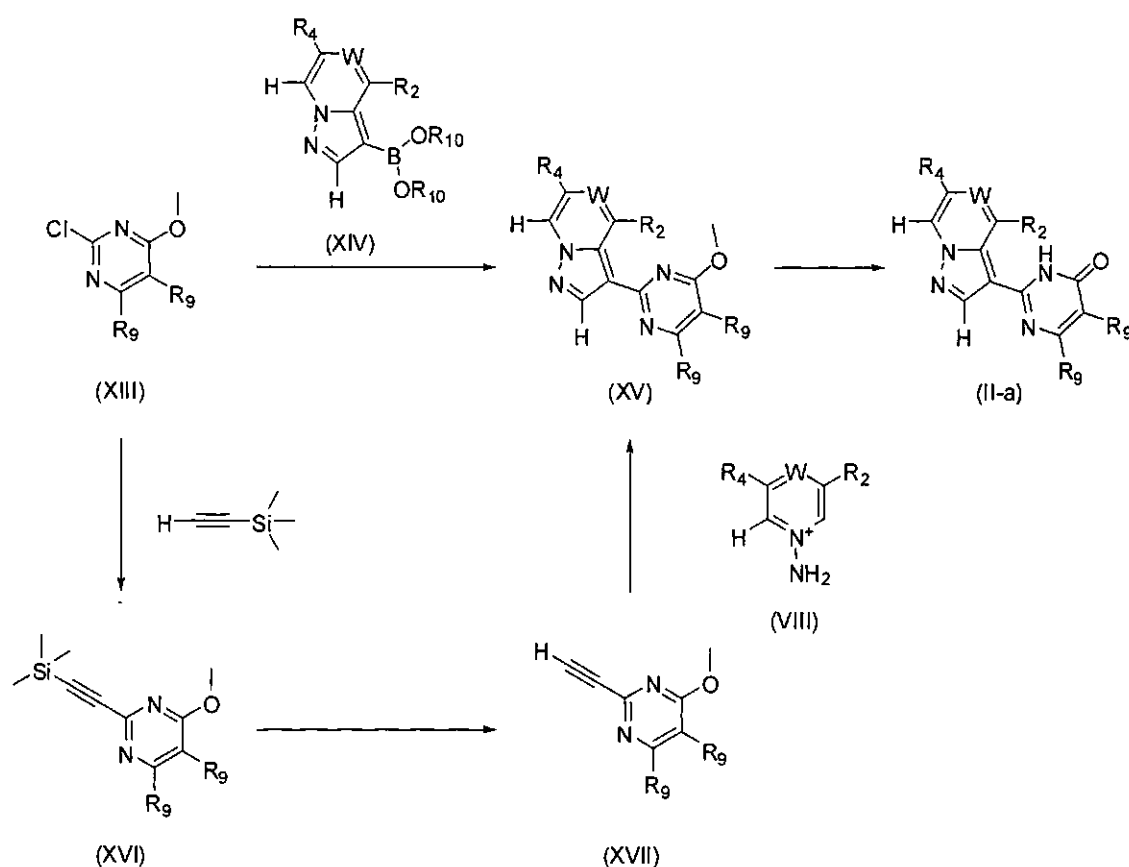
Los ácidos carboxílicos de fórmula (X) se pueden preparar por tratamiento de los ésteres de fórmula (IX) con una base adecuada tal como hidróxido de sodio en un disolvente tal como etanol a temperaturas en el intervalo de la temperatura ambiente a reflujo.

El tratamiento de los compuestos de fórmula (X) con un reactivo clorante adecuado tal como cloruro de tionilo a temperaturas dentro del intervalo de temperatura ambiente a reflujo proporciona cloruros de ácido intermedios que cuando se tratan con una fuente de amoníaco, tal como hidróxido de amonio acuoso, da lugar a amidas de fórmula (XI).

La reacción de amidas de fórmula (XI) con un reactivo deshidratante adecuado tal como tricloruro de fosforilo a temperaturas en el intervalo de la temperatura ambiente a reflujo proporciona nitrilos de fórmula (XII).

El tratamiento de los nitrilos de fórmula (XII) con metóxido de sodio catalítico en metanol a temperatura ambiente seguido de tratamiento de los correspondientes intermedios imidato con cloruro de amonio en metanol a temperaturas de reflujo proporciona intermedios amidina de fórmula (V).

En otra ruta sintética, los compuestos de fórmula general (II-a) se pueden preparar por la siguiente ruta sintética que se describe en el Esquema 4:

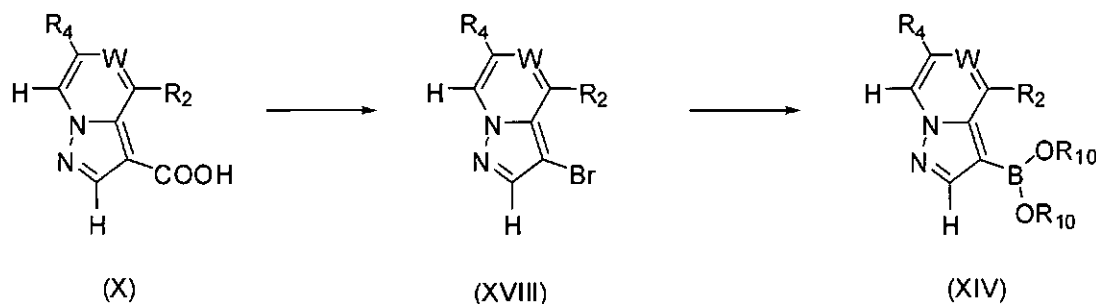


Esquema 4

La reacción de 2-cloropirimidinas de fórmula (XIII) con etiniltrimetilsilano en condiciones de acoplamiento catalizado con paladio y cobre usando catalizadores adecuados tales como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y yoduro de cobre(I) en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta reflujo, con o sin el uso de irradiación con microondas, proporciona alquinos de fórmula (XVI). El tratamiento de compuestos de fórmula (XVI) con un reactivo adecuado tal como fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de una cantidad catalítica de ácido acético en un disolvente adecuado tal como

tetrahidrofurano a temperatura ambiente, da lugar a los alquinos terminales deseados de fórmula (XVII). La reacción de los alquinos de fórmula (XVII) con sales de *N*-aminopiridinio (en el caso particular en que $W = CR_3$) o de *N*-aminopirazinio (en el caso particular en que $W = N$) de fórmula (VIII) en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, en un disolvente tal como *N,N'*-dimetilformamida a temperaturas que varían desde 0 °C hasta la temperatura ambiente, proporciona los compuestos de fórmula (XV). Alternativamente, los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar directamente a partir de 2-cloropirimidinas de fórmula (XIII) por reacción con ésteres borónicos de fórmula (XIV) en condiciones de reacción de Suzuki-Miyaura (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. **1995**, 95, 2457). Estas reacciones pueden ser catalizadas por un catalizador de paladio adecuado tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), en presencia de un ligando tal como triciclohexilfosfina, en un disolvente tal como *N,N'*-dimetilformamida, en presencia de una base tal como fosfato de potasio, a temperaturas en el intervalo de 80-120 °C con o sin el uso de irradiación con microondas. El tratamiento de los compuestos de fórmula (XVI) con reactivos adecuados tales como cloruro de trimetilsililo/yoduro de sodio en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a reflujo, con hidróxido de potasio en una mezcla de etanol y agua calentando con microondas a 130 °C o con una solución acuosa de cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno a 100 °C, da lugar a las pirimidonas deseadas de fórmula (II-a).

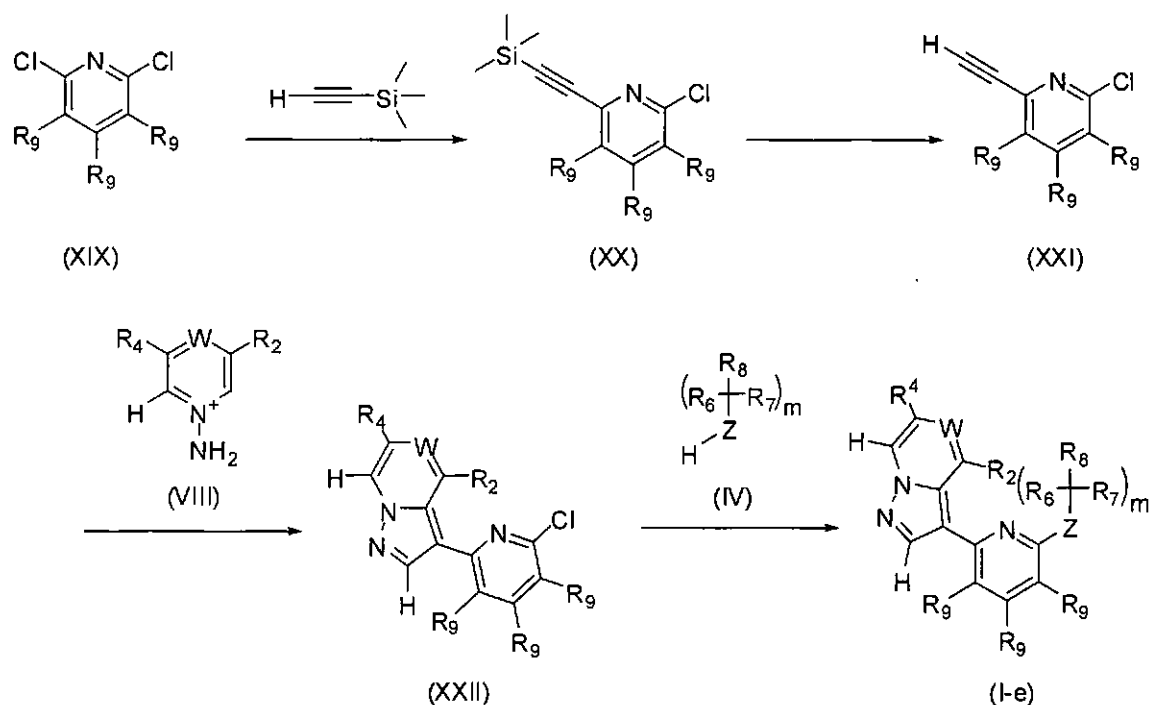
Los ésteres borónicos intermedios de fórmula general (XIV) se pueden preparar como se indica en el Esquema 5:



Esquema 5

Los ácidos carboxílicos de fórmula (X) se pueden transformar en derivados bromados de fórmula (XVIII) por tratamiento con un reactivo bromante tal como *N*-bromosuccinimida en presencia de una base, tal como hidrógeno carbonato de sodio, en un disolvente tal como *N,N'*-dimetilformamida a temperatura ambiente. El tratamiento de los derivados bromados de fórmula (XVIII) con un reactivo de boro apropiado tal como bis(pinacolato)diboro con un catalizador de paladio tal como acetato de paladio(II), en presencia de un ligando tal como triciclohexilfosfina, en un disolvente tal como diglima o agua, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, a temperaturas en el intervalo de 80-120 °C con o sin el uso de irradiación con microondas proporciona ésteres borónicos de fórmula (XIV).

Los compuestos de fórmula general (I-e), una subfórmula de los compuestos reivindicados de fórmula general (I) donde el resto heteroarilo central es un anillo de piridina y R_1 es un átomo de hidrógeno, se pueden preparar por la siguiente ruta de síntesis que se ilustra en el Esquema 6:

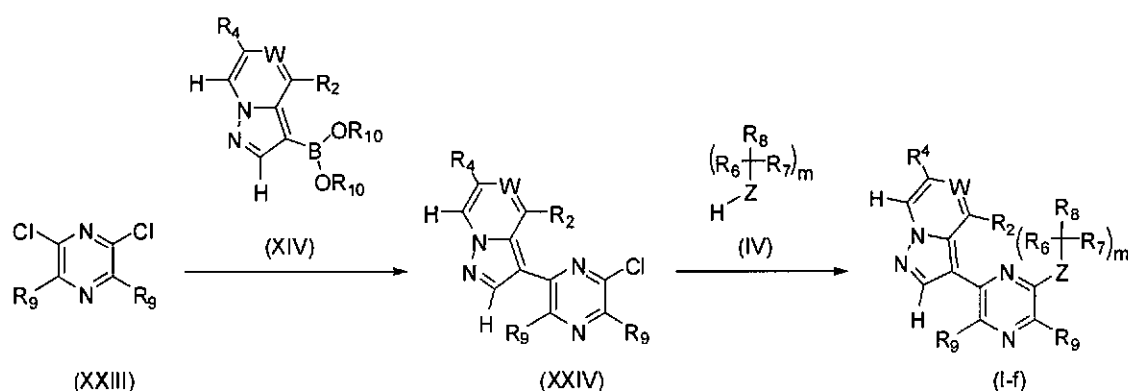


Esquema 6

Los alquinos de fórmula (XX) se pueden preparar por reacción de dicloropiridinas de fórmula (XIX) con etiniltrimetilsilano en condiciones de acoplamiento catalizado con paladio y cobre con catalizadores adecuados tales como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y yoduro de cobre (I) en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta reflujo con o sin el uso de irradiación con microondas. El tratamiento de compuestos de fórmula (XX) con un reactivo adecuado tal como fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de una cantidad catalítica de ácido acético en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente, da lugar a los alquinos terminales deseados de fórmula (XXI). La reacción de los alquinos de fórmula (XXI) con sales de *N*-aminopiridinio (en el caso particular en que $W = CR_3$) o de *N*-aminopirazinio (en el caso particular en que $W = N$) de fórmula (VIII) en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, en un disolvente tal como *N,N'*-dimetilformamida a temperaturas que varían desde 0 °C hasta la temperatura ambiente, proporciona los compuestos de fórmula (XXII). El tratamiento de cloropiridinas de fórmula (XXII) con nucleófilos de fórmula (IV) tales como una amina o un alcohol, en presencia de una base, tal como *N,N'*-diisopropiletilamina o trietilamina, en un disolvente aprótico tal como *N,N'*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas en el intervalo de la temperatura ambiente a 140 °C da lugar a compuestos de fórmula (I-e). En el caso particular en que Z

= NR₅, los compuestos de fórmula (I-e) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (XXII) con nucleófilos de nitrógeno de fórmula (IV) usando un catalizador adecuado tal como acetato de paladio (II) en presencia de un ligando tal como 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfina) y una base, por ejemplo carbonato de cesio, en un disolvente tal como tolueno a una temperatura que varía en el intervalo de 80-120 °C con o sin el uso de irradiación con microondas.

Los compuestos de fórmula general (I-f), una subfórmula de los compuestos reivindicados de fórmula general (I) donde el resto heteroarilo central es un anillo de pirazina y R₁ es un átomo de hidrógeno, se pueden preparar por la siguiente ruta de síntesis como se describe en el Esquema 7:



Esquema 7

Los ésteres borónicos de fórmula (XIV) se pueden hacer reaccionar con 2,6-dicloropirazinas de fórmula (XXIII) en las condiciones de reacción de Suzuki-Miyaura (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457) para dar compuestos de fórmula (XXIV). Estas reacciones pueden ser catalizadas por un catalizador de paladio adecuado tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), en presencia de un ligando tal como triciclohexilfosfina, en un disolvente tal como N,N'-dimetilformamida, en presencia de una base tal como fosfato de potasio, a temperaturas en el intervalo de 80-120 °C con o sin el uso de irradiación con microondas. El tratamiento de cloropirazinas de fórmula (XXIV) con nucleófilos de fórmula (IV) en presencia de una base, tal como fluoruro de cesio, en un disolvente aprótico tal como dimetilsulfóxido a temperaturas en el intervalo de la temperatura ambiente a 140 °C da lugar a compuestos de fórmula (I-f). En el caso particular en que Z = NR₅, los compuestos de fórmula (I-f) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (XXIV) con nucleófilos nitrogenados de fórmula (IV) usando un catalizador adecuado tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), en presencia de un ligando tal como 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno y una base, por ejemplo carbonato de cesio, en un disolvente tal como N,N'-dimetilformamida a una temperatura en el intervalo de 80-120 °C con o sin el uso de irradiación con microondas.

En otro caso particular, los compuestos de fórmula (I-d), (I-e) o (I-f), en donde z es NR_5 y R_5 es un átomo de hidrógeno, pueden experimentar reacción adicional con una base adecuada tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como *N,N'*-dimetilformamida seguida de la adición de un agente alquilante, tal como yoduro de metilo a temperaturas que varían desde 0 °C hasta reflujo, para proporcionar compuestos de fórmula (I-d), (I-e) o (I-f), donde R_5 es ahora un grupo alquilo.

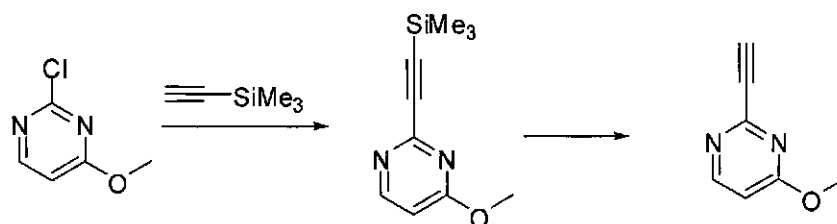
En otro caso particular más, los compuestos de fórmula (I-d), (I-e) o (I-f) en que el resto en R_9 es un grupo nitró, puede experimentar reacción adicional con gas hidrógeno a presión atmosférica usando un catalizador adecuado tal como paladio o platino sobre carbono en un disolvente tal como etanol o metanol a temperatura ambiente para proporcionar compuestos de fórmula (I-d), (I-e) o (I-f) donde R_9 es ahora un grupo amino.

Todavía en otro caso particular, los compuestos de fórmula (I-d), (I-e) o (I-f) en los que el resto en R_6 , R_7 o R_8 contiene, en parte, un resto amino funcionalizado con un grupo protector apropiado tal como terc-butoxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), se pueden desproteger en el resto amino en condiciones clásicas (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN: 0471697540). Después, la correspondiente amina libre puede funcionalizarse de nuevo en condiciones clásicas para dar las correspondientes amidas, sulfonamidas, ureas, y aminas *N*-alquiladas y *N*-ariladas.

Las síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para uso en ellas se ilustran por los siguientes Ejemplos (1-47) (incluyendo los Ejemplos de Preparaciones (Preparaciones 1-41)) y se dan con el fin de proporcionar al experto en la materia una explicación suficientemente clara y completa de la presente invención, pero no deberán considerarse como limitantes de los aspectos esenciales de su alcance, que se ha expuesto en la parte descriptiva previa de esta memoria.

PREPARACIÓN 1

2-Etinil-4-metoxipirimidina



a) 4-Metoxi-2-[(trimetilsilil)etnil]pirimidina

Un tubo Schlenk con llave de paso y secado en horno se cargó con 2-cloro-4-metoxipirimidina (2,60 g, 17,99 mmol), etiniltrimetilsilano (3,05 mL, 21,58 mmol), tetrahidrofurano (24 mL) y trietilamina (12,53 mL, 89,90 mmol). El tubo Schlenk se sometió a tres ciclos de evacuación-retrolenado con argón y después se añadieron yoduro de cobre(I) (0,14 g, 0,72 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,51 g, 0,72 mmol). Después de otros tres ciclos de evacuación-retrolenado con argón, el tubo Schlenk se cerró y la mezcla se agitó y calentó en un baño de aceite a 90°C. Después de 16 horas, la mezcla se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se recogió en una mezcla de acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio al 4%, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 9:1) dio el compuesto del título (2,85 g, 77%) como un aceite.

LRMS (m/z): 207 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 0,0 (s, 9H), 3,7 (s, 3H), 6,4 (d, 1H), 8,1 (d, 1H).

b) 2-Etinil-4-metoxipirimidina

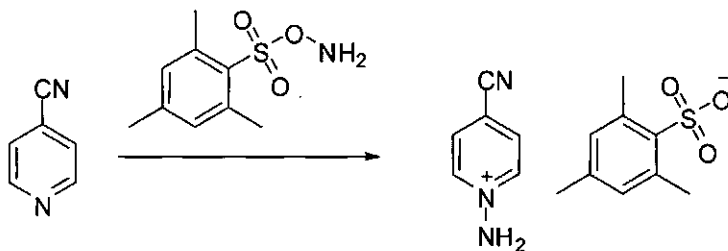
Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,97 mL de una solución 1M en tetrahidrofurano, 0,97 mmol) a una solución agitada de 4-metoxi-2-[(trimetilsilil)etinil]pirimidina (Preparación 1a, 0,20 g, 0,97 mmol) en tetrahidrofurano (1,4 mL) y ácido acético (56 µL) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añadió una solución acuosa de carbonato de potasio al 10% a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía instantánea (diclorometano) dio el compuesto del título (0,11 g, 85%) como un sólido de color anaranjado pálido.

LRMS (m/z): 135 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 3,1 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 6,7 (d, 1H), 8,4 (d, 1H).

PREPARACIÓN 2

2,4,6-Trimetilbencenosulfonato de 1-amino-4-cianopiridinio



Se añadió gota a gota una solución de O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (que se preparó como se describe en *Synthesis*, **1977**, 1; 2,17 g, 10,1 mmol) en diclorometano anhidro (21 mL) a una solución agitada de isonicotinonitrilo (1,05 g, 10,1 mmol) en diclorometano

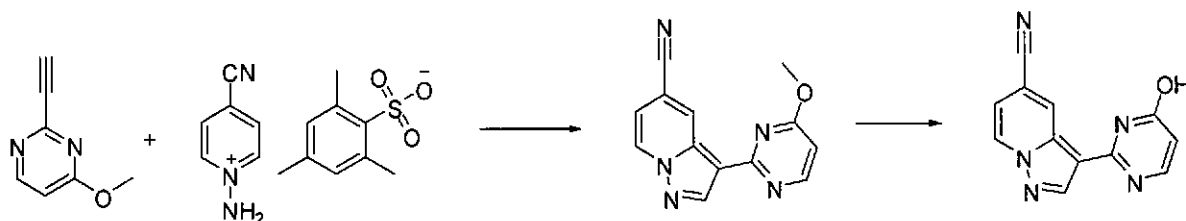
anhidro (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Después se añadió éter dietílico a la mezcla y el precipitado que se formó se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a vacío para dar el compuesto del título (3,03 g, 94%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 120 (M+1)⁺, 199 (M-1)⁻.

¹H-NMR δ (300 MHz, CD₃OD): 2,2 (s, 3H), 2,6 (s, 6H), 6,9 (s ancho, 2H), 8,3 (d, 1H), 8,9 (d, 1H).

PREPARACIÓN 3

3-(4-Hidroxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



a) 3-(4-Metoxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo

Se añadió 2,4,6-trimetilbencenesulfonato de 1-amino-4-cianopiridinlo (Preparación 2, 12,10 g, 37,88 mmol) en porciones a lo largo de 6 horas a una suspensión agitada de 2-etinil-4-metoxipirimidina (Preparación 1b, 2,54 g, 18,94 mmol) y carbonato de potasio (3,93 g, 28,43 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida anhidra (47 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se evaporó y se añadió diclorometano al residuo. El sólido formado se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 4:1) para dar el compuesto del título (3,51 g, 74%) como un sólido.

LRMS (m/z): 252 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 4,1 (s, 3H), 6,6 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (s, 1H).

b) 3-(4-Hidroxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo

Se añadieron clorotrimetilsilano (0,61 mL, 4,83 mmol) y yoduro de sodio (0,72 g, 4,83 mmol) a una suspensión agitada de 3-(4-metoxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 3a, 0,14 g, 0,54 mmol) en acetonitrilo (11 mL) y la mezcla se calentó a 70 °C en un tubo con cierre hermético y se dejó estar durante una noche. Después se enfrió la mezcla y se evaporó el disolvente. Se añadió agua (4 mL) y una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% (5 mL) al residuo y la suspensión se agitó

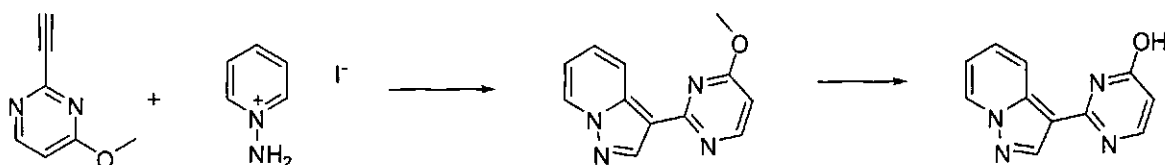
durante 20 minutos. La suspensión se filtró y el precipitado se secó a vacío para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo, que se usó en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 238 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, DMSO-*d*₆): 6,3 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 9,1 (d, 1H).

PREPARACIÓN 4

2-Pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-4-ol



a) 3-(4-Metoxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina

Se obtuvo como un sólido (49%) a partir de 2-etinil-4-metoxipirimidina (Preparación 1b) y yoduro de 1-aminopiridinio siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 3a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 4:1).

LRMS (m/z): 227 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 4,1 (s, 3H), 6,5 (dd, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,4 (dd, 1H), 8,5 (dd, 1H), 8,6 (dd, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,7 (s, 1H).

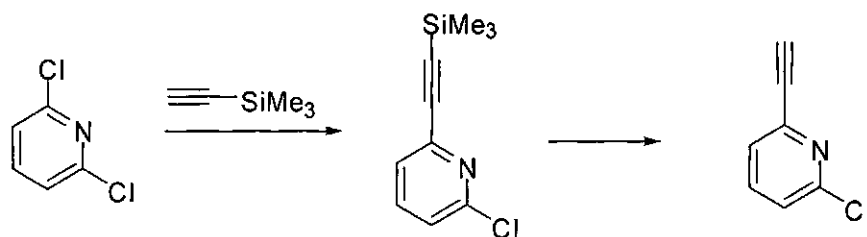
b) 2-Pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-4-ol

Se añadió bromuro de hidrógeno acuoso al 48% (19,50 mL) a 3-(4-metoxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (Preparación 4a, 0,30 g, 1,32 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C con agitación. Después de 3 horas, la mezcla se enfrió y el precipitado resultante se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título (0,28 g, 99%) como la sal hidrobromuro.

LRMS (m/z): 213 (M+1)⁺.

PREPARACIÓN 5

2-Cloro-6-etinilpiridina



a) 2-Cloro-6-[(trimetilsilil)etinil]piridina

Se obtuvo como un aceite (38%) a partir de 2,6-dicloropiridina y etiniltrimetilsilano siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 1a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (hexano a hexano/acetato de etilo 30:1).

LRMS (m/z): 210 (M+1)⁺.

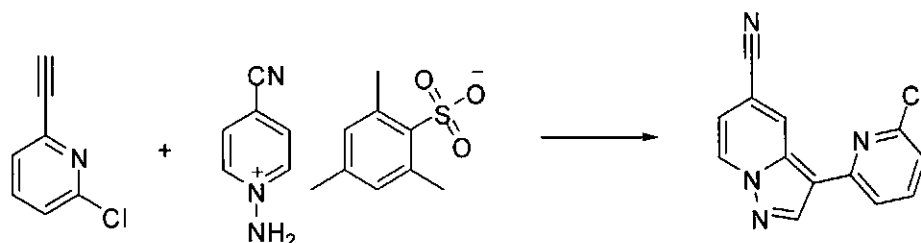
b) 2-Cloro-6-etinilpiridina

Se obtuvo como un aceite (29%) a partir de 2-cloro-6-[(trimetilsilil)etnil]piridina (Preparación 5a) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 1b, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (hexano a hexano/acetato de etilo 10:1).

$^1\text{H-NMR}$ δ (300 MHz, CDCl_3): 3,21 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,6 (t, 1H).

PREPARACIÓN 6

3-(6-Cloropiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



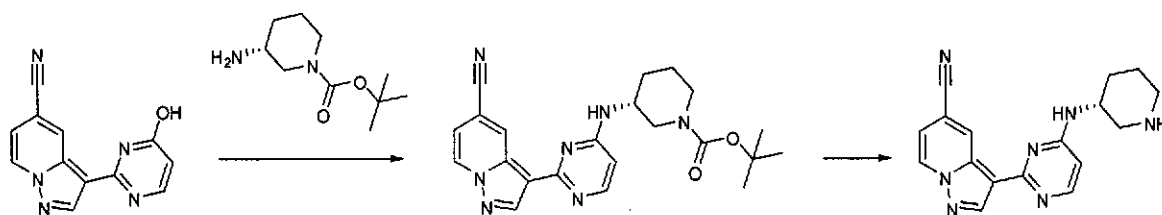
Se obtuvo como un sólido (30%) a partir de 2-cloro-6-etnilpiridina (Preparación 5b) y 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-4-cianopiridinio (Preparación 2) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 3a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 99:1).

LRMS (m/z): 255 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (300 MHz, CDCl_3): 6,9-7,1 (mm, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,5-7,8 (m, 2H), 8,4-8,7 (m, 2H), 9,0-9,1 (m, 1H).

PREPARACIÓN 7

3-{4-[(3R)-Piperidin-3-ilamino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



a) (3R)-3-{[2-(5-Cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino} piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,49 g, 7,46 mmol) a una solución agitada de 3-(4-hidroxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 3b, 0,70 g, 2,98 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino) fosfonio (1,71 g, 3,88 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,67 mL g, 4,48 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (15 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se recogió en una mezcla de diclorometano y una solución acuosa

de hidrógenocarbonato de sodio al 4%. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 99:1) para dar un residuo que se purificó otra vez por cromatografía en columna en fase inversa (sílice C-18 de Waters, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico] 0% a 100%) para dar el compuesto del título (0,83 g, 66%) y 3-(4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-iloxi)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (0,10 g) como subproducto principal de la reacción.

LRMS (m/z): 420 ($M+1$)⁺, 418 ($M-1$)⁻.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl_3): 0,7-0,9 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 1H), 5,0 (s ancho, 1H), 6,3 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (t, 1H).

b) 3-{4-[(3R)-Piperidin-3-ilamino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo

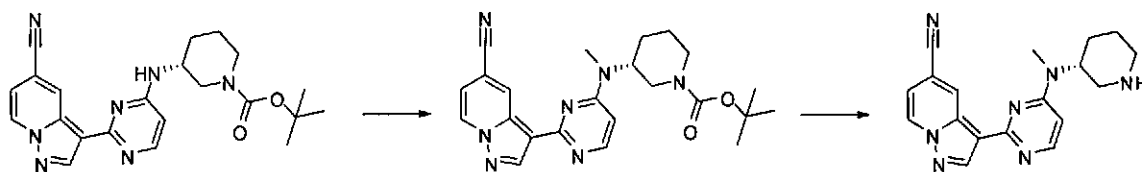
Se añadió ácido trifluoroacético (0,61 mL, 7,97 mmol) a una solución agitada de 3-(2-(5-cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (Preparación 7a, 0,12 g, 0,27 mmol) en diclorometano (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4% e hidrogenocarbonato de sodio sólido hasta que el pH fue básico y después la mezcla se extrajo con más diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar el compuesto del título (0,06 g, 62%) como un sólido amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 320 ($M+1$)⁺, 318 ($M-1$)⁻.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl_3): 0,8-0,9 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,8-2,3 (m, 5H), 5,7 (s ancho, 1H), 6,3 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,1 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 8

(*R*)-3-(4-(Metil(piperidin-3-il)amino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



a) 3-((2-(5-Cianopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 102 mg, 2,55 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de (3*R*)-3-[[2-(5-cianopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-4-il]amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 7a, 0,83 g, 1,98 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después se añadió yoduro de metilo (0,135 mL, 2,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se concentró a vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (0,39 g, 80%) como un sólido beige.

LRMS (*m/z*): 434 (*M*+1)⁺.

b) (R)-3-(4-(Metil(piperidin-3-il)amino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo

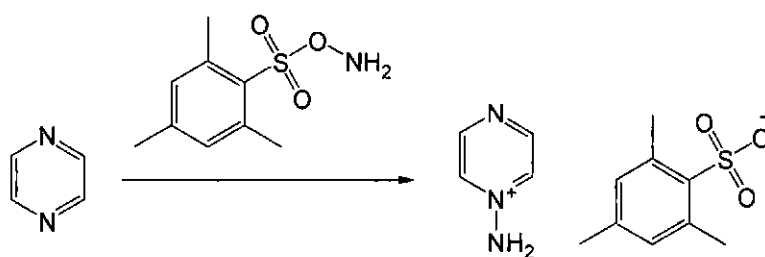
Se obtuvo como un sólido de color anaranjado pálido (77%) a partir de 3-((2-(5-cianopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-4-il)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (Preparación 8a) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7b.

LRMS (*m/z*): 334 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,5-1,9 (m, 5H), 2,3-2,5 (m, 2H), 2,7 (t, 1H), 2,8-3,1 (m, 5H), 6,6 (s ancho, 1H), 7,3 (dd, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,9-9,0 (m, 2H).

PREPARACIÓN 9

2,4,6-Trimetilbencenosulfonato de 1-aminopirazin-1-ilo

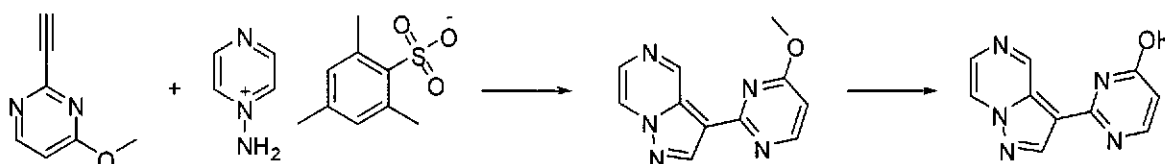


Se obtuvo como un sólido blanco (75%) a partir de pirazina y *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (que se preparó como se describe en *Synthesis*, 1977, 1) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 2.

¹H-NMR δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 6H), 6,8 (s, 2H), 8,7 (d, 2H), 9,2 (d, 2H), 9,6 (s, 2H).

PREPARACIÓN 10

2-(Pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol



a) 3-(4-Metoxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

Se obtuvo como un sólido (43%) a partir de 2-etinil-4-metoxipirimidina (Preparación 1b) y 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-aminopirazin-1-io (Preparación 9) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 3a.

LRMS (m/z): 228 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 4,1 (s, 3H), 6,6 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 10,0 (s, 1H).

b) 2-(Pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol

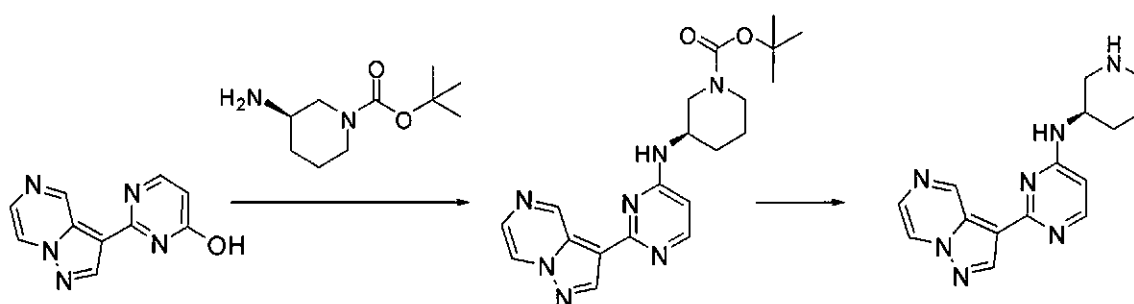
Se obtuvo (83%) a partir de 3-(4-metoxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 10a) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 4b.

LRMS (m/z): 214 ($M+1$)⁺, 212 ($M-1$)⁻.

¹H-NMR δ (300 MHz, DMSO-*d*₆): 6,4 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,0 (dd, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,9 (d, 1H).

PREPARACIÓN 11

(R)-N-(Piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina



a) 3-(2-(Pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

Se obtuvo (50%) a partir de 2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol (Preparación 10b) y (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 97:3).

LRMS (m/z): 396 ($M+1$)⁺.

b) (R)-N-(Piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina

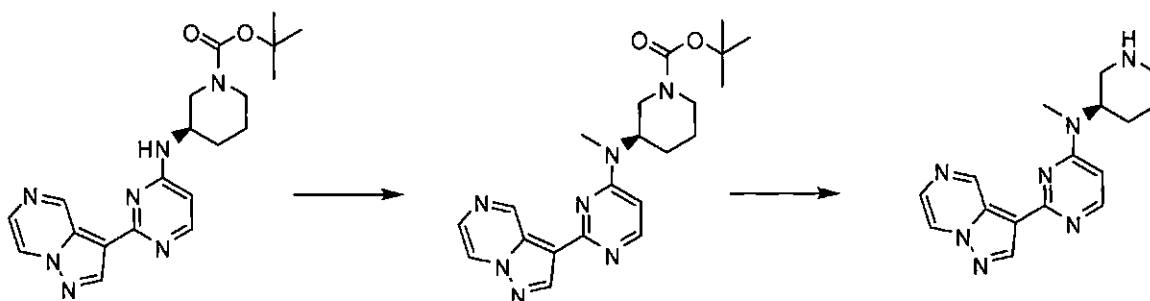
Se obtuvo (91%) a partir de 3-(2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (Preparación 11a) y ácido trifluoroacético siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7b.

LRMS (m/z): 296 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 1,6-1,7 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 3H), 2,7-3,0 (m, 4H), 3,2-3,3 (m, 1H), 5,5 (s ancho, 1H), 6,2 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,7 (s, 1H), 10,0 (s, 1H).

PREPARACIÓN 12

N-Metil-N-[(3R)-piperidin-3-il]-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina



a) (3R)-3-[metil(2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se obtuvo (9%) a partir de 3-(2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ilamino) piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (Preparación 11a) y yoduro de metilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 8a, y seguidamente se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (sílice C-18 de Waters, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico] 5% a 50%).

LRMS (m/z): 410 (M+1)⁺.

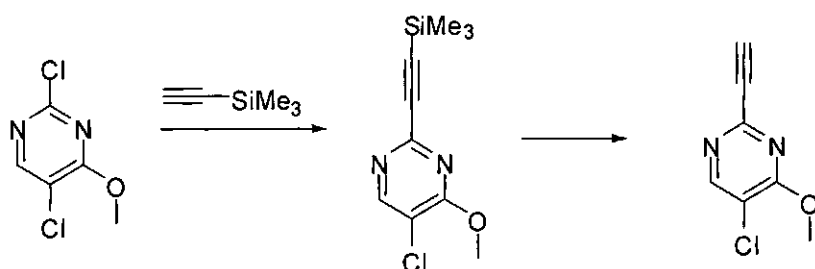
b) N-Metil-N-[(3R)-piperidin-3-il]-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina

Se obtuvo (94%) a partir de (3R)-3-[metil(2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 12a) y ácido trifluoroacético siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7b.

LRMS (m/z): 310 (M+1)⁺.

PREPARACIÓN 13

5-Cloro-2-etinil-4-metoxipirimidina



a) 5-Cloro-4-metoxi-2-[(trimetilsilil)etnil]pirimidina

Se obtuvo (44%) a partir de 2,5-dicloro-4-metoxipirimidina (que se preparó como se describe en *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4415) y etiniltrimetilsilano siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 1a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/hexano 4:6).

LRMS (m/z): 241 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 0,1 (s ancho, 9H), 3,8 (s ancho, 3H), 8,1 (s, 1H).

b) 5-Cloro-2-etnil-4-metoxipirimidina

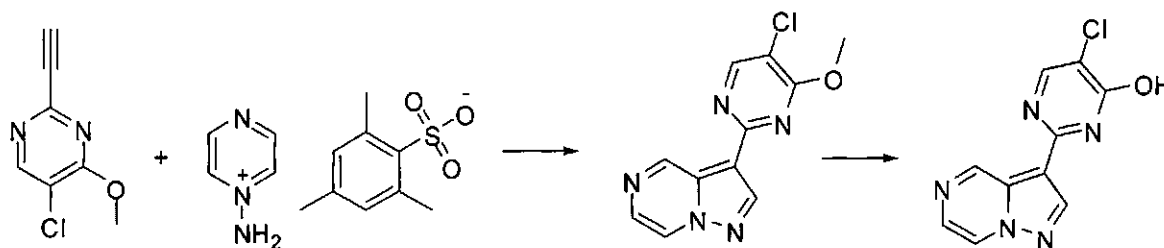
Se obtuvo como un sólido gris (78%) a partir de 5-cloro-4-metoxi-2-((trimetilsilil)etnil)pirimidina (Preparación 13a) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 1b, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 9:1).

LRMS (m/z): 169 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 3,1 (s, 1H), 4,1 (s, 3H), 8,4 (s, 1H).

PREPARACIÓN 14

5-Cloro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-ol



a) 3-(5-Cloro-4-metoxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

Se obtuvo como un sólido anaranjado (84%) a partir de 5-cloro-2-etnil-4-metoxipirimidina (Preparación 13b) y trimetilbencenosulfonato de 1-aminopirazin-1-io (Preparación 9) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 3a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 7:3).

LRMS (m/z): 262 (M+1)⁺.

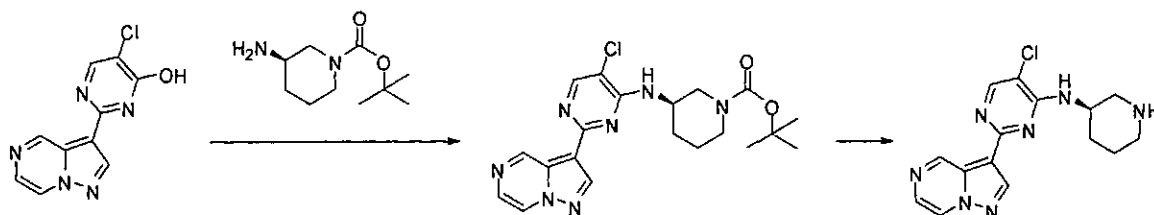
¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 4,2 (s, 3H), 8,0 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 10,0 (s, 1H).

b) 5-Cloro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-ol

Se obtuvo como un sólido verde (62%) a partir de 3-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-il)pirazolo [1,5-a]pirazina (Preparación 14a) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 4b.

PREPARACIÓN 15

5-Cloro-*N*-[(3*R*)-piperidin-3-il]-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina



a) (3R)-3-[(5-Cloro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-il]amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se obtuvo como un sólido amarillo (40%) a partir de 5-cloro-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol (Preparación 14b) y 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (hexano a hexano/acetato de etilo 6:4).

LRMS (*m/z*): 430 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 1,4 (s ancho, 9H), 1,7 (s ancho, 3H), 1,9-2,1 (m, 2H), 3,4 (s ancho, 1H), 3,7 (s ancho, 2H), 4,3 (s ancho, 1H), 5,6 (s ancho, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,9 (s, 1H).

b) 5-Cloro-*N*-[(3R)-piperidin-3-il]-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina

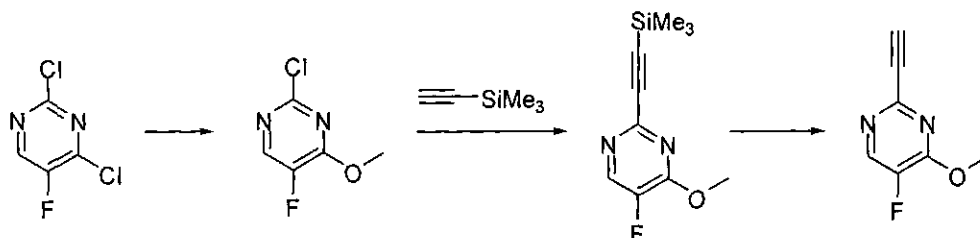
Se obtuvo como un sólido amarillo (87%) a partir de 3-(5-cloro-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 15a) y ácido trifluoroacético siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7b.

LRMS (*m/z*): 330 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 1,3 (s ancho, 2H), 1,9 (s ancho, 3H), 2,9 (s ancho, 3H), 3,2-3,3 (m, 1H), 4,4 (s ancho, 1H), 5,9 (s ancho, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,9 (s, 1H).

PREPARACIÓN 16

2-Etinil-5-fluoro-4-metoxipirimidina



a) 2-Cloro-5-fluoro-4-metoxipirimidina

A una mezcla de sodio (450 mg, 19 mmol) en metanol (20 mL) se añadió una solución de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (3,25 g, 19 mmol) en metanol (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se distribuyó entre agua y éter dietílico. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título como un aceite anaranjado (80%), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

$^1\text{H-NMR}$ δ (400 MHz, CDCl_3): 4,1 (s, 3H), 8,2 (s, 1H).

b) 5-Fluoro-4-metoxi-2-[(trimetilsilil)etnil]pirimidina

Se obtuvo (17%) a partir de 2-cloro-5-fluoro-4-metoxipirimidina (Preparación 16a) y etniltrimetilsilano siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 1a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (hexano/diclorometano 2:8 hasta 100% de diclorometano).

LRMS (m/z): 225 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (400 MHz, CDCl_3): 0,1 (ms, 9H), 3,8 (s, 3H), 8,0 (d, 1H).

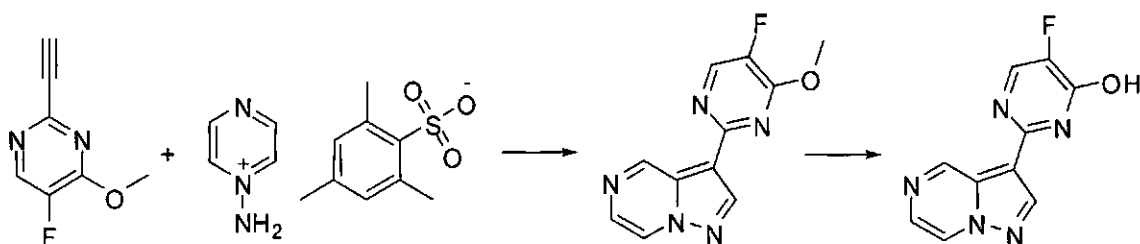
c) 2-Etnil-5-fluoro-4-metoxipirimidina

Se obtuvo (82%) a partir de 5-fluoro-4-metoxi-2-[(trimetilsilil)etnil]pirimidina (Preparación 16b) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 1b, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 99:1).

$^1\text{H-NMR}$ δ (400 MHz, CDCl_3): 3,1 (d, 1H), 4,1 (s, 3H), 8,3 (d, 1H).

PREPARACIÓN 17

5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-ol



a) 3-(5-Fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)pirazoio[1,5-a]pirazina

Se obtuvo (72%) a partir de 2-etnil-5-fluoro-4-metoxipirimidina (Preparación 16c) y 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-aminopirazin-1-ilo (Preparación 9) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 3a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 97:3).

LRMS (m/z): 246 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (400 MHz, CDCl_3): 4,2 (s, 3H), 8,0 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,95 (d, 1H).

b) 5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-ol

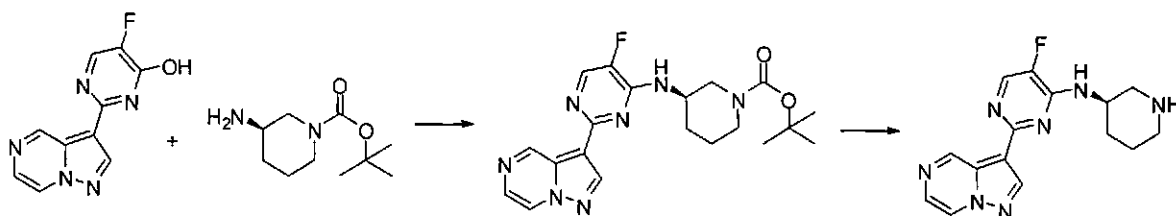
Se añadió cloruro de hidrógeno acuoso (13 mL de una solución 6N, 78 mmol) a 3-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 17a, 0,38 g, 1 mmol) en un recipiente adecuado para microondas. La mezcla resultante se sometió a irradiación con microondas durante 1 hora a 120 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 8N hasta que se alcanzó un pH alcalino. El sólido formado se separó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (72%), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

LRMS (m/z): 232 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, DMSO-d₆): 8,1-8,2 (m, 3H), 9,0 (s ancho, 1H), 9,8 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 18

5-Fluoro-N-[(3R)-piperidin-3-il]-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina



a) (3R)-3-[(5-fluoro-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se obtuvo como un sólido blanco (50%) a partir de 5-fluoro-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol (Preparación 17b) y (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 95:5).

LRMS (m/z): 414 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 1,4-1,5 (m, 2H), 1,7 (s, 9H), 1,8 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 1H), 3,4 (s ancho, 1H), 3,6 (s ancho, 1H), 3,7 (s ancho, 1H), 4,3-4,4 (m, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,9 (d, 1H).

b) 5-Fluoro-N-[(3R)-piperidin-3-il]-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina

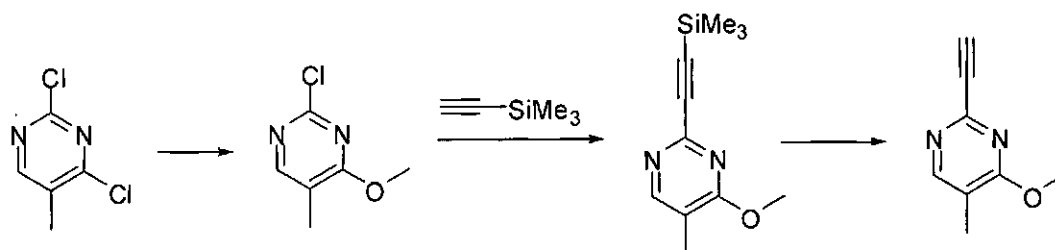
Se obtuvo como un sólido (94%) a partir de 3-(5-fluoro-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (Preparación 18a) y ácido trifluoroacético siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7b, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 92:8).

LRMS (m/z): 314 (M+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ δ (400 MHz, CDCl_3): 1,6 (m, 1H), 1,7-1,9 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 2,1 (s ancho, 1H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,3 (s ancho, 1H), 4,3-4,4 (m, 1H), 5,7 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,6 (s, 1H), 9,9 (d, 1H).

PREPARACIÓN 19

2-Etínil-4-metoxi-5-metilpirimidina



a) 2-Cloro-4-metoxi-5-metilpirimidina

Se obtuvo como un sólido blanco (85%) a partir de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 16a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (hexano a hexano/acetato de etilo 95:5).

LRMS (m/z): 159 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (400 MHz, CDCl_3): 2,1 (d, 3H), 4,0 (s, 3H), 8,1 (d, 1H).

b) 4-Metoxi-5-metil-2-[(trimetilsilil)etínil]pirimidina

Se obtuvo como un sólido amarillo (19%) a partir de 2-cloro-4-metoxi-5-metilpirimidina (Preparación 19a) y etíniltrimetilsilano siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 1a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (hexano a hexano/éter dietílico 93:7).

LRMS (m/z): 221 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (400 MHz, CDCl_3): 0,1 (s, 9H), 1,9 (d, 3H), 3,7 (s, 3H), 7,9 (s, 1H).

c) 2-Etínil-4-metoxi-5-metilpirimidina

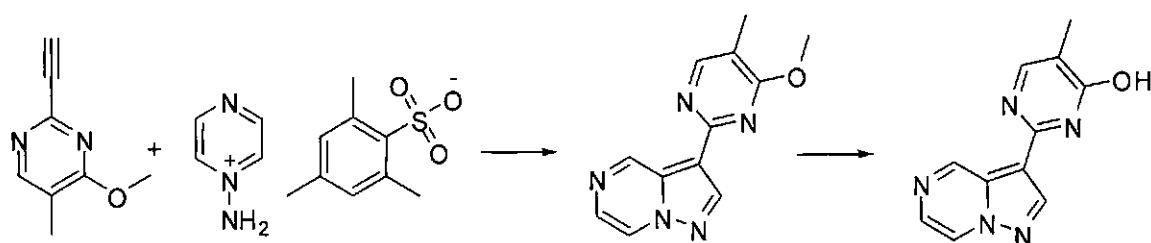
Se obtuvo como un sólido blanco (55%) a partir de 4-metoxi-5-metil-2-[(trimetilsilil)etínil]pirimidina (Preparación 19b) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 1b, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano).

LRMS (m/z): 149 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (400 MHz, CDCl_3): 2,2 (s, 3H), 3,0 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 8,2 (s, 1H).

PREPARACIÓN 20

3-(4-Metoxi-5-metilpirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina



a) 3-(4-Metoxi-5-metilpirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

Se obtuvo como un sólido amarillo (99%) a partir de 2-etil-4-metoxi-5-metilpirimidina (Preparación 19c) y 2,4,6-trimetilbenceno sulfonato de 1-aminopirazin-1-ío (Preparación 9) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 3a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 95:5).

LRMS (m/z): 242 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 3,0 (s, 3H), 4,2 (s, 3H), 8,0 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,7 (s, 1H), 10,0 (d, 1H).

b) 3-(4-Metoxi-5-metilpirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

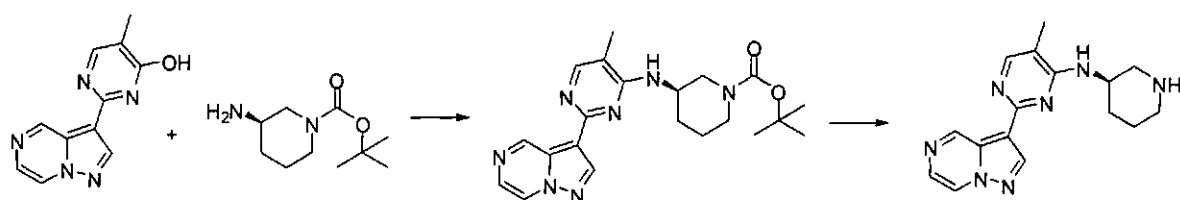
Se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio al 35% (5 mL) a una solución de 3-(4-metoxi-5-metilpirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 20a, 0,70 g, 2,89 mmol) en etanol (10 mL). La mezcla se puso en un recipiente adecuado para microondas y se sometió a irradiación con microondas durante 1 hora a 130 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se separó a presión reducida y el residuo se aciduló con una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 5N. El sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (64%) como un sólido marrón.

LRMS (m/z): 228 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,3 (s ancho, 3H), 8,0 (s ancho, 1H), 8,1 (s ancho, 1H), 9,0 (s ancho, 2H), 9,8 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 21

5-Metil-N-[(3R)-piperidin-3-il]-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina



a) (3R)-3-[(5-metil-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se obtuvo como un aceite amarillo (58%) a partir de 5-metil-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol (Preparación 20b) y (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (hexano a hexano/acetato de etilo 30:70).

LRMS (*m/z*): 410 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,2 (s ancho, 1H), 1,4 (s ancho, 1H), 1,7 (s ancho, 1H), 1,8 (s ancho, 1H), 2,1 (s, 6H), 2,0 (s, 3H), 2,8-2,9 (m, 1H), 3,4 (s, 3H), 3,9 (s ancho, 2H), 4,0 (q, 1H), 4,1 (s ancho, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,9 (s ancho, 2H), 9,8 (s, 1H).

b) 5-Metil-*N*-[(3*R*)-piperidin-3-il]-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina

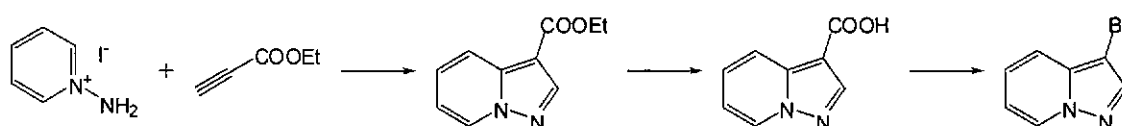
Se obtuvo como un aceite amarillo (85%) a partir de 3-(5-metil-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (Preparación 21a) y ácido trifluoroacético siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7b.

LRMS (*m/z*): 310 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 1,6 (s ancho, 2H), 1,8 (s ancho, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,7-2,9 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 2H), 4,4 (s ancho, 2H), 7,9 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,7 (s, 1H), 10,0 (s, 1H).

PREPARACIÓN 22

3-Bromopirazolo[1,5-a]piridina



a) Pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo

A una suspensión de carbonato de potasio (8,71 g, 63,02 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (100 ml) se añadieron propionato de etilo (50,2 mL, 49,54 mmol) y yoduro de 1-aminopiridinio (10,0 g, 45 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h antes de verterla en 100 ml de agua. Después se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (hexano a hexano/acetato de etilo 4:1), para dar el compuesto del título (4,30 g, 50%) como un sólido anaranjado.

LRMS (*m/z*): 191 (*M*+1)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ δ (250 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H), 4,3 (q, 2H), 6,9 (t, 1H), 7,4 (t, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,5 (d, 1H).

b) Ácido pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico

A una solución de pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación 22a, 4,3 g, 22,6 mmol) en etanol (70 mL), se añadió una solución acuosa 2,5N de hidróxido de sodio (36 mL) y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 1h. Tras la evaporación del etanol, la mezcla de reacción se aciduló con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 15%. El sólido formado se recogió por filtración, se lavó con agua y éter dietílico y se secó para dar el compuesto del título (2,81 g, 77%) como un sólido rosa pálido.

LRMS (m/z): 163 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,1 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 8,1 (dd, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 12,5 (s, 1H).

c) 3-Bromopirazolo[1,5-a]piridina

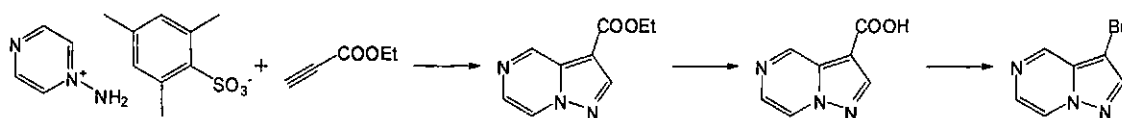
A una solución de ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (Preparación 22, 2,81 g, 17,22 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (40 mL), se añadieron *N*-bromosuccinimida (3,06 g, 17,22 mmol) e hidrógenocarbonato de sodio (4,34 g, 51,66 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4h antes de verterla sobre 100 mL de agua. La suspensión resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 8:2) para dar el compuesto del título (2,58 g, 76%).

LRMS (m/z): 197 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (250 MHz, CDCl_3): 6,8 (t, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,4 (d, 1H).

PREPARACIÓN 23

3-Bromopirazolo[1,5-a]pirazina



a) Pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxilato de etilo

Se obtuvo como un sólido anaranjado (28%) a partir de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-aminopirazin-1-ilo (Preparación 9) y propionato de etilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 22a seguido de purificación por cromatografía instantánea (hexano a hexano/acetato de etilo 4:6).

LRMS (m/z): 192 (M+1)⁺.

b) Ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico

Se obtuvo como un sólido blanco (99%) a partir de pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxilato de etilo (Preparación 23a) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 22b.

LRMS (m/z): 164 (M+1)⁺.

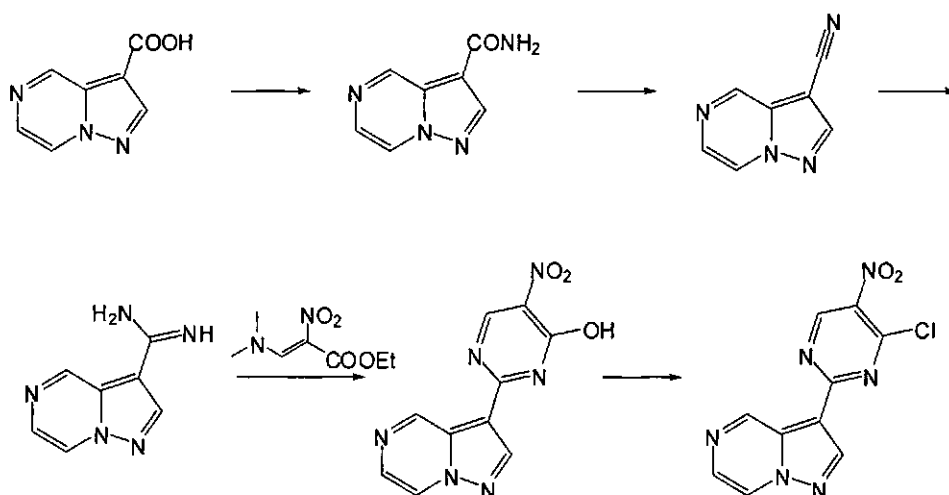
c) 3-Bromopirazolo[1,5-a]pirazina

Se obtuvo como un sólido amarillento (69%) a partir de ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (Preparación 23b) de acuerdo con el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 22c seguido de purificación por cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexano 2:8 a 6:4).

LRMS (m/z): 198 (M+1)⁺.

PREPARACIÓN 24

3-(4-Cloro-5-nitropirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina



a) Pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida:

Una suspensión de ácido pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxílico (Preparación 23b, 6,70 g, 41,1 mmol) en cloruro de tionilo (50 mL) se calentó a reflujo durante 7 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 30 mL). El sólido resultante se suspendió en una solución acuosa de hidróxido de amonio al 25% (80 mL) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título bruto (10,0 g, >100%) como un sólido beige que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

LRMS (m/z): 163 (M+1)⁺.

¹H NMR δ (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8,1 (d, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,6 (s, 1H).

b) Pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo:

Una suspensión de pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboxamida bruta (Preparación 24a, 6,66 g) en tricloruro de fosforilo (80 mL) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió después sobre una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (200 mL) y después el pH se ajustó a 7-8 por adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (hexanos/acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto del título (3,10 g, 52%) como un sólido amarillo.

LRMS (m/z): 145 ($M+1$)⁺.

^1H NMR δ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,3 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (d, 1H), 9,5 (s, 1H).

c) Hidrocloruro de pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboximidamida

Se añadió metóxido de sodio recién preparado (0,44 g, 8,1 mmol) a una suspensión de pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carbonitrilo (Preparación 24b, 6,09 g, 42,3 mmol) en metanol anhidro (350 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 horas, se añadió más metóxido de sodio (0,44 g, 8,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas más. Se añadió cloruro de amonio (3,91 g, 73,1 mmol) y la mezcla se agitó y se calentó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 3 días, la mezcla se concentró hasta sequedad para dar un sólido que se suspendió en acetato de etilo y se agitó durante una noche. El precipitado se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título bruto (8,50 g, >100%) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa de síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 162 ($M+1$)⁺.

^1H NMR δ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,2 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,0 (d, 1H), 9,5 (s, 1H).

d) 5-Nitro-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol

Una mezcla de hidrocloruro de pirazolo[1,5-a]pirazina-3-carboximidamida bruto (Preparación 24c, 4,88 g), 3-(dimetilamino)-2-nitroacrilato de (Z)-etilo (8,04 g, 42,7 mmol) y trietilamina (6,25 mL, 44,8 mmol) en etanol (165 mL) se agitó y se calentó a 90°C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 22 horas, se enfrió la mezcla de reacción y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y éter dietílico y se secó para dar el compuesto del título (3,12 g, 66%) como un sólido amarillo.

LRMS (m/z): 257 ($M-1$)⁺.

^1H NMR δ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,1 (d, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,9 (s, 1H).

e) 3-(4-Cloro-5-nitropirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

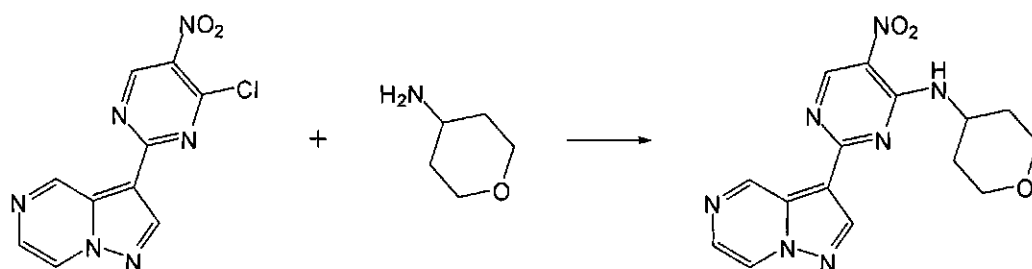
Una suspensión de 5-nitro-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol (Preparación 24d, 1,50 g, 5,8 mmol) en tricloruro de fosforilo (12 mL) se agitó y se calentó a 90°C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 2 horas, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El sólido resultante se trató con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y, al rascar las paredes del recipiente, se formó un sólido que se filtró, se lavó con agua (40 mL) y se secó para dar el compuesto del título (1,38 g, 86%) como un sólido amarillo.

LRMS (m/z): 277 (M+1)⁺.

¹H NMR δ (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8,3 (d, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,1 (d, 1H), 9,6 (s, 1H), 9,9 (s, 1H).

PREPARACIÓN 25

5-Nitro-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina

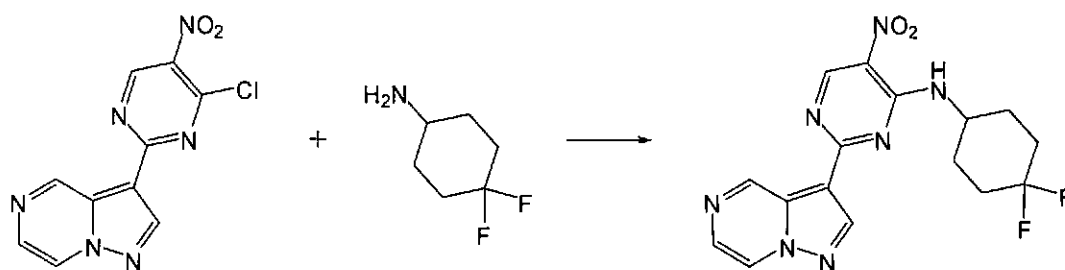


Se añadieron diisopropiletilamina (2,30 mL, 13,20 mmol) y acetato de tetrahydro-2H-piran-4-amina (526 mg, 3,28 mmol) a una suspensión agitada de 3-(4-cloro-5-nitropirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 24e, 0,91 g, 3,29 mmol) en tetrahydrofurano (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó y se añadió agua. La mezcla se filtró para dar el compuesto del título (0,785 g, 70%) como un sólido amarillo.

LRMS (m/z): 342 (M+1)⁺.

PREPARACIÓN 26

N-(4,4-Difluorociclohexil)-5-nitro-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina



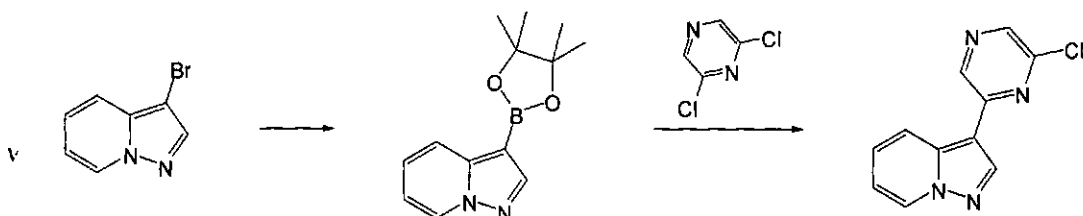
Se obtuvo como un sólido amarillo (86%) a partir de 3-(4-cloro-5-nitropirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 24e) y 4,4-difluorociclohexanamina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 25.

LRMS (m/z): 376 ($M+1$)⁺.

¹H NMR δ (300 MHz, DMSO- d_6): 1,9-2,2 (m, 8H), 4,6 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,0 (d, 1H), 9,2 (s, 1H), 9,9 (s, 1H).

PREPARACIÓN 27

3-(6-Cloropirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina



a) 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina

A una solución de 3-bromopirazolo[1,5-a]piridina (Preparación 22c, 0,90 g, 4,56 mmol) en diglima (10 mL), se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,27 g, 5,02 mmol), acetato de paladio(II) (0,050 g, 0,228 mmol), triciclohexilfosfina (0,127 g, 0,46 mmol), carbonato de potasio (0,945 g, 6,84 mmol) y agua (0,05 mL) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, eluyendo con metanol. El filtrado se evaporó y el producto bruto se usó sin más purificación en la siguiente etapa de la síntesis.

LRMS (m/z): 245 ($M+1$)⁺.

b) 3-(6-Cloropirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina

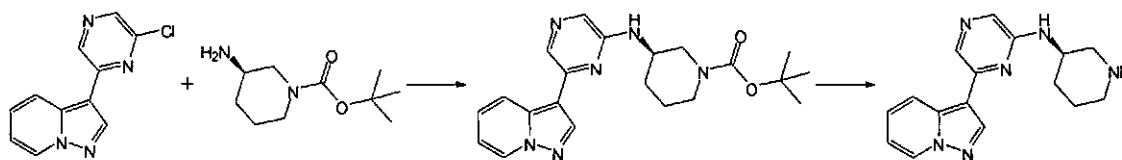
2,6-Dicloropirazina (0,316 g, 2,12 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,097 g, 0,106 mmol), triciclohexilfosfina (0,06 g, 0,212 mmol) y fosfato de potasio (1,35 g, 6,36 mmol) se añadieron a una suspensión de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (Preparación 27a, 0,518 g 2,12 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (10 mL). Esta mezcla se sometió a irradiación con microondas a 100 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, eluyendo con metanol, y el filtrado se sometió a evaporación. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexano 2:8 a 3:7) para dar el compuesto del título (0,162 g, 33%, dos etapas) como un sólido amarillo pálido.

LRMS (m/z): 231 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR δ (250 MHz, CDCl₃): 7,0 (t, 1H), 7,4 (t, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,5 (m, 2H), 8,8 (s, 1H).

PREPARACIÓN 28

(*R*)-*N*-(Piperidin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina



a) 3-(6-(Pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

Se añadieron (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,51 g, 2,54 mmol) y fluoruro de cesio (0,83 g, 5,46 mmol) a una solución agitada de 3-(6-cloropirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (Preparación 27b, 0,42 g, 1,82 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 22h antes de verterla en 50 mL de agua. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (x2) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexano 3:7 a 7:3) para dar el compuesto del título (0,244g, 34%) como una espuma amarillenta.

LRMS (*m/z*): 395 (*M*+1)⁺.

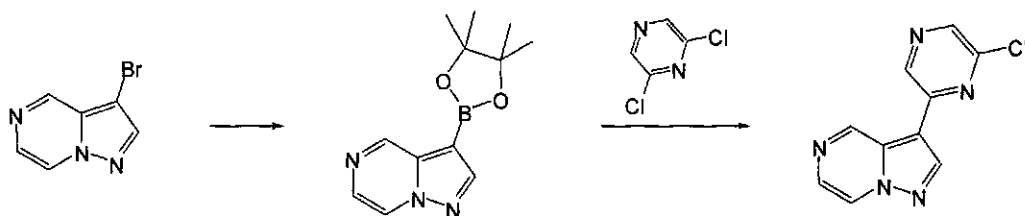
b) (R)-N-(Piperidin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-amina

A una solución de 3-(6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Preparación 28a, 0,30 g, 0,76 mmol) en cloruro de metileno (10 mL), se añadió ácido trifluoroacético (0,35 mL, 4,56 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después a 50 °C durante 24 h más. Después se evaporó el disolvente y el residuo se redisolvió en cloruro de metileno y se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (10-15% de MeOH/CH₂Cl₂/NH₃) para dar el compuesto del título (0,125 g, 56%) como un aceite.

LRMS (*m/z*): 295 (*M*+1)⁺.

PREPARACIÓN 29

3-(6-Cloropirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina



a) 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

Se obtuvo a partir de 3-bromopirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 23c) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 27a, irradiando la mezcla de reacción a 100 °C durante 1h. El producto bruto se usó en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 246 (M+1)⁺.

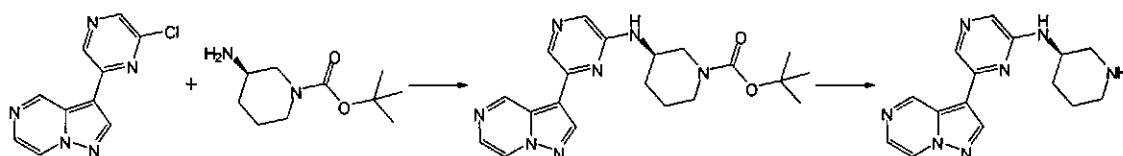
b) 3-(6-Cloropirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina

Se obtuvo como un sólido amarillo (28% de rendimiento, dos etapas) a partir de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 29a) de acuerdo con el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 27b seguido de purificación por cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexano 2:8).

LRMS (m/z): 232 (M+1)⁺.

PREPARACIÓN 30

(R)-N-(Piperidin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirazin-2-amina



a) 3-(6-(Pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

A una suspensión de 3-(6-cloropirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 29b, 0,43 g, 1,86 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (10 mL) se añadieron (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,41 g, 2,05 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,034 g, 0,037 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,043 g, 0,074 mmol) y carbonato de cesio (0,848 g, 2,6 mmol) y la mezcla resultante se purgó con argón antes de calentarla a 100 °C durante 7h. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, eluyendo con metanol. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexano 7:3 a 100% de acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,320 g, 44% de rendimiento) como un sólido verdoso.

LRMS (m/z): 396 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (250 MHz, CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 1,8 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 3,5 (m, 3H), 3,7 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,8 (d, 1H).

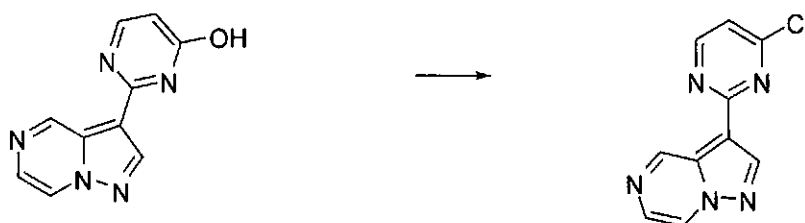
b) (R)-N-(Piperidin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirazin-2-amina

Se obtuvo como una espuma amarilla (99%) a partir de 3-(6-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (Preparación 30a) y ácido trifluoroacético siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 28b. El producto bruto se usó sin más purificación en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (*m/z*): 296 (*M*+1)⁺.

PREPARACIÓN 31

3-(4-Cloropirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina



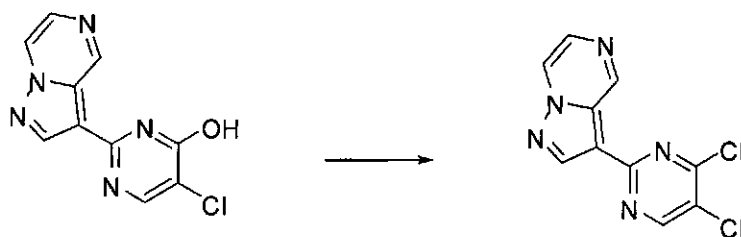
Una solución de 2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol (Preparación 10b, 150 mg, 0,7 mmol) en oxiclورو de fósforo (1,42 mL, 15,51 mmol) se calentó durante una noche a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió con cuidado sobre agua y se alcalinizó por adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N. Después se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (170 mg, 87%) como un sólido, que se usó en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (*m/z*): 232 (*M*+1)⁺

¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 7,0 (t, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 8,6 (dd, 2 H), 8,8 (s, 1H).

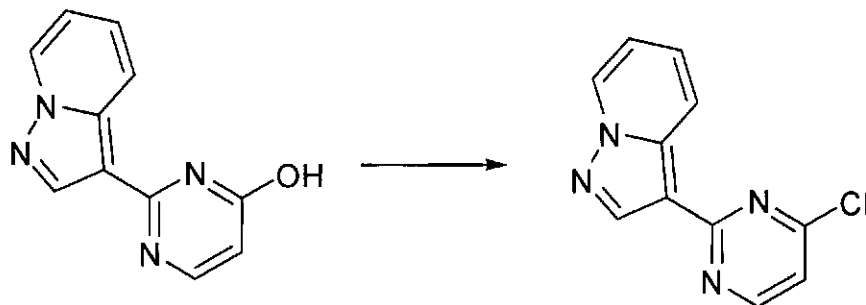
PREPARACIÓN 32

3-(4,5-Dicloropirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina



Se obtuvo como un sólido (57%) a partir de 5-cloro-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol (véase preparación 14b) y oxiclورو de fósforo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 31.

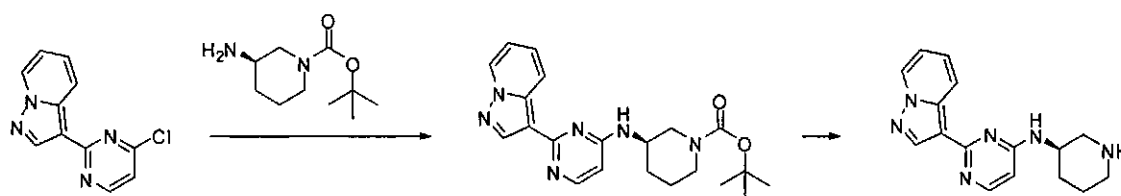
LRMS (*m/z*): 267 (*M*+1)⁺

PREPARACIÓN 33**3-(4-Cloropirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina**

Se obtuvo como un sólido amarillento (99%) a partir de 2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol (véase preparación 4b) y oxicloruro de fósforo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 31.

LRMS (m/z): 231 ($M+1$)⁺

¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 7,0 (t, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 8,6 (dd, 3 H), 8,8 (s, 1H)

PREPARACIÓN 34**(R)-N-(Piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina****a) 3-(2-(Pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo**

Una solución de 3-(4-cloropirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (Preparación 33, 130 mg, 0,56 mmol) y 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (326 mg, 1,63 mmol) en etanol (5 ml) se calentó durante una noche a 100 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se recogió en una mezcla de cloroformo y agua. La capa acuosa se separó y se lavó con cloroformo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 95:5 para dar el compuesto del título (150 mg, 68 %).

LRMS (m/z): 395 ($M+1$)⁺

^1H NMR δ (300 MHz, CDCl_3): 1,5 (s, 9H), 2,1 (m, 2H), 3,0 - 4,2 (m, 7H), 5,0 - 5,1 (m, 1H), 6,2 (d, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,3 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,7 (s, 1H)

b) (*R*)-N-(Piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina

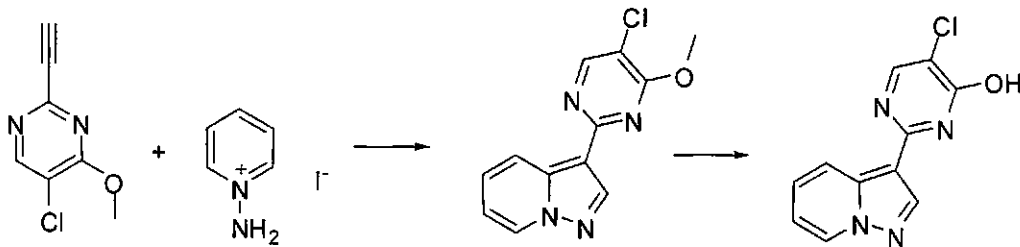
Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (89%) a partir de 3-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (Preparación 34a) y ácido trifluoroacético siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7b..

LRMS (m/z): 295 ($M+1$)⁺, 293 ($M-1$)⁻.

^1H NMR δ (300 MHz, CDCl_3): 1,5 - 1,9 (m, 4 H), 2,0 (td, 2 H), 2,3 (s ancho, 1H), 2,6 - 3,0 (m, 2 H), 3,2 (dd, 1H), 5,4 (s ancho, 1H), 6,2 (d, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,3 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,7 (s, 1H).

PREPARACIÓN 35

5-Cloro-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ol



a) 3-(5-Cloro-4-metoxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina

Se obtuvo como un sólido amarillento (69%) a partir de 5-cloro-2-etinil-4-metoxipirimidina (Preparación 13b) y yoduro de 1-aminopiridinio siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 4a. Después del tratamiento habitual, el material bruto se trituró con éter etílico y el sólido insoluble se aisló por filtración para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

LRMS (m/z): 262 ($M+1$)⁺.

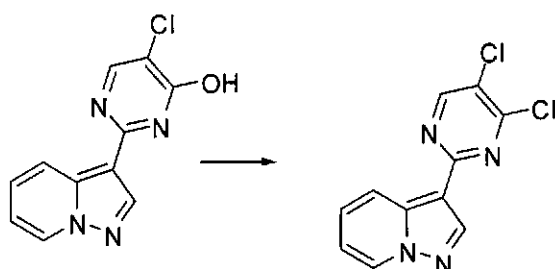
b) 5-Cloro-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-4-ol

Se obtuvo como un sólido oscuro (61%) a partir de 3-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-il)pirazolo [1,5-a]piridina (Preparación 35a) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 4b.

LRMS (m/z): 247 ($M+1$)⁺.

PREPARACIÓN 36

3-(4,5-Dicloropirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina



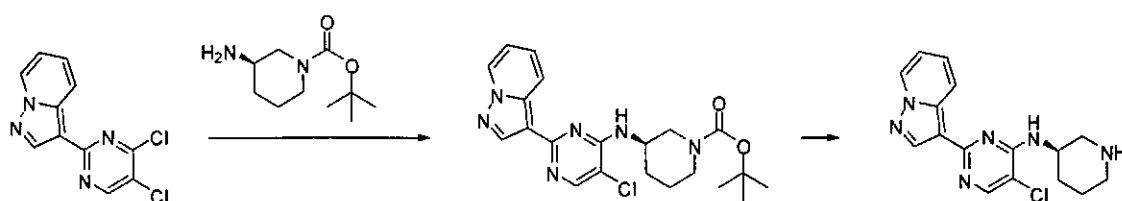
Se obtuvo como un sólido amarillento (84%) a partir de 5-cloro-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-4-ol (Preparación 35b) y oxocloruro de fósforo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 31.

LRMS (m/z): 266 (M+1)⁺

¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 6,9 - 7,0 (m, 1H) , 7,4 - 7,5 (m, 1H) , 8,6 (ddt, 2H), 8,6 (d, 1H), 8,7 (s, 1H).

PREPARACIÓN 37

(R)-5-Cloro-N-(piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina



a) 3-(5-Cloro-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il) pirimidin-4-ilamino) piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

Se obtuvo como un aceite (100%) a partir de 3-(4,5-dicloropirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (Preparación 36) y 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 34a.

LRMS (m/z): 429 (M+1)⁺

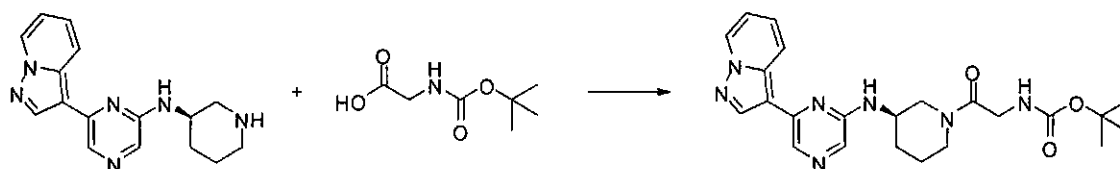
¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 1,8 (s, 9H), 2,1 (s, 2H), 3,0 (s, 4H), 4,0 (s, 2H), 4,3 (s, 1H), 5,4 (s ancho, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,5 (t, J=6,8 Hz, 2H), 8,7 (s, 1H).

b) (R)-5-Cloro-N-(piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina

Se obtuvo como un aceite (100%) a partir de 3-(5-cloro-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino) piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Preparación 37a) y ácido trifluoroacético siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 34b.

LRMS (m/z): 329 (M+1)⁺

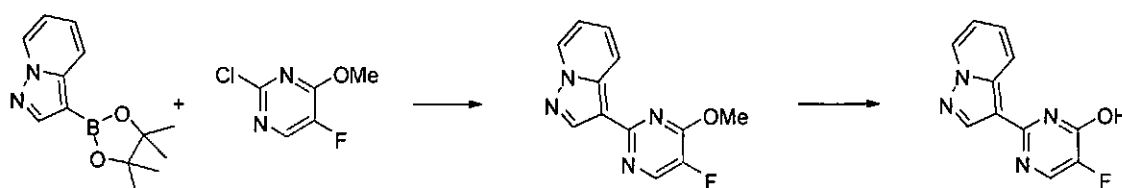
109

PREPARACIÓN 38**(2-Oxo-2-((3*R*)-3-[(6-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirazin-2-il)amino]etil)carbamato de *tert*-butilo****piperidin-1-il**

A una solución de (*R*)-*N*-(piperidin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirazin-2-amina (Preparación 28b, 100 mg, 0,34 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (2 mL) se añadieron ácido [(*tert*-butoxicarbonil)amino]acético (65 mg, 0,37 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (142 mg, 0,37 mmol) y diisopropiletilamina (65 mL, 0,37 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, agua/acetonitrilo-metanol 1:1 como eluyentes [0,1% v/v de de tampón de ácido fórmico] 0% a 100%) para dar el compuesto del título (88 mg, 57%).

LRMS (*m/z*): 452 (*M*+1)+.

¹H NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 1,5 (s, 9 H), 1,6 - 2,2 (m, 5 H), 3,2 - 4,2 (m, 7 H), 4,8 (m, 1 H), 5,6 (s, 1 H), 6,9 (t, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,7 (s, 1 H), 8,2 (m, 1 H), 8,4 (m, 1 H), 8,4 (m, 1 H).

PREPARACIÓN 39**5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-4-ol****a) 3-(5-Fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina**

Se obtuvo como un sólido (23%) a partir de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo [1,5-*a*]piridina (Preparación 27a) y 2-cloro-5-fluoro-4-metoxipirimidina (Preparación 16a) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 27b.

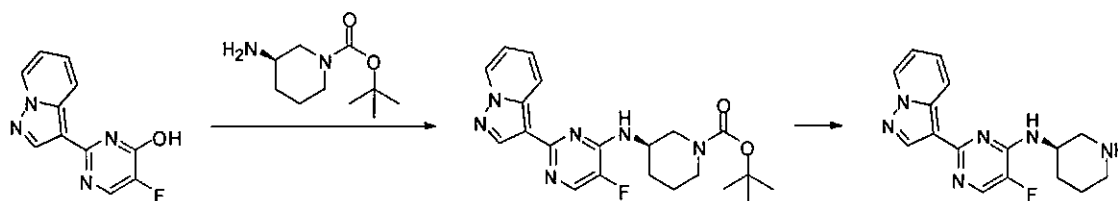
LRMS (*m/z*): 245 (*M*+1)+.

¹H NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 4,2 (s, 3H), 6,9 - 7,0 (m, 1H), 7,3 - 7,4 (m, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,5 - 8,6 (m, 2H), 8,7 (s ancho, 1H).

b) 5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-4-ol

Se obtuvo como un sólido (74%) a partir de 3-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a] piridina (Preparación 39a) y bromuro de hidrógeno acuoso al 48% siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 4b.

LRMS (m/z): 231 (M+1)+

PREPARACIÓN 40**5-Fluoro-N-[(3R)-piperidin-3-il]-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-4-amina****a) (3R)-3-[(5-fluoro-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**

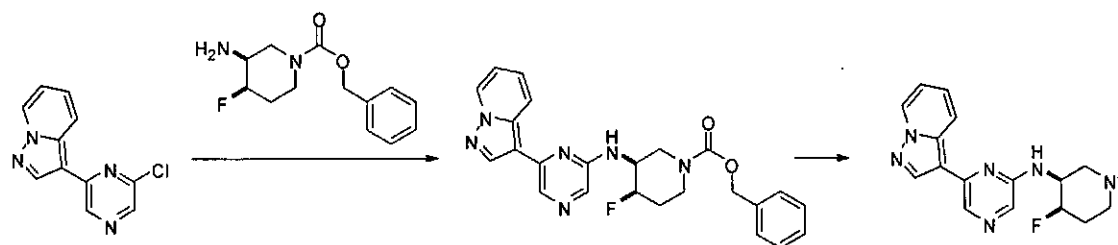
Se obtuvo como un aceite (88%) a partir de 5-fluoro-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-4-ol (Preparación 39b) y (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a.

LRMS (m/z): 413 (M+1)+

b) 5-Fluoro-N-[(3R)-piperidin-3-il]-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-4-amina

Se obtuvo como un aceite (98%) a partir de (3R)-3-[(5-fluoro-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)amino] piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 40a) y ácido trifluoroacético siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7b.

LRMS (m/z): 313 (M+1)+.

PREPARACIÓN 41**N-[(3*s*,4*r*)-4-fluoropiperidin-3-il]-6-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirazin-2-amina****a) (3*s*,4*r*)-4-fluoro-3-[(6-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirazin-2-il]amino piperidin-1-carboxilato de bencilo**

Se obtuvo como un sólido (39%) a partir de 3-(6-cloropirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (Preparación 27b) y (3s,4r)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de bencilo (preparado como se describe en WO2010/016005) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 28a.

LRMS (m/z): 447 (M+1)+.

b) N-[(3s,4r)-4-fluoropiperidin-3-il]-6-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirazin-2-amina

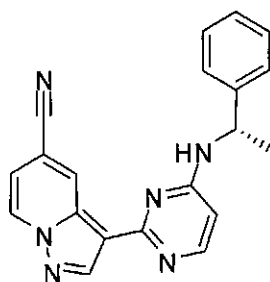
Se añadió (3s,4r)-4-fluoro-3-[(6-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirazin-2-il)amino] piperidin-1-carboxilato de bencilo (Preparación 41a, 229 mg, 0,51 mmol) a una solución de ácido clorhídrico 3N en metanol (45 mL) y la mezcla resultante se calentó durante una noche a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico al 37% (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas más. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. La fase acuosa resultante se lavó con cloruro de metileno, se alcalinizó por adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N hasta llegar a pH alcalino y se lavó de nuevo con cloruro de metileno (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (153 mg, 95%) como un aceite.

LRMS (m/z): 313 (M+1)+.

¹H NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 2,0 - 2,3 (m, 2 H), 2,9 - 3,8 (m, 5 H), 4,3 - 5,2 (m, 1 H), 4,9 - 5,2 (m, 2 H), 6,9 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,8 (s, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 8,5 (m, 1 H).

EJEMPLO 1

3-(4-[(1S)-1-Feniletil]amino}pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



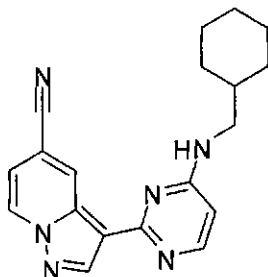
Se obtuvo como la sal monoformiato (15%) a partir de 3-(4-hidroxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 3b) y (S)-1-feniletanamina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 99:1) para dar un residuo que se purificó de nuevo por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, agua/acetonitrilo /metanol como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico] 0% a 100%).

LRMS (m/z): 341 (M)+.

$^1\text{H-NMR}$ δ (300 MHz, CD_3OD): 1,6 (d, 3H), 5,3 (s ancho, 1H), 5,5 (s ancho, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,4 (t, 2H), 7,5 (d, 2H), 8,1 (d, 1H), 8,5 (s ancho, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,7 (d, 1H).

EJEMPLO 2

3-[4-[(Ciclohexilmetil)amino]pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



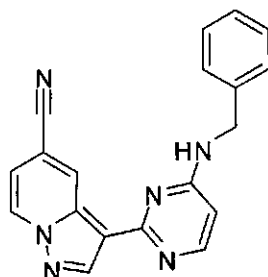
Se obtuvo como sal monoformiato (22%) a partir de 3-(4-hidroxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 3b) y ciclohexilmetanamina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico] 5% a 50%).

LRMS (m/z): 333 (M) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (300 MHz, CD_3OD): 1,1-1,3 (m, 4H), 1,7-1,8 (m, 5H), 1,9-1,9 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 2H), 6,3 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 8,0 (s ancho, 1H), 8,5 (s, 2H), 8,7 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,1 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 3

3-[4-(Bencilamino)pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



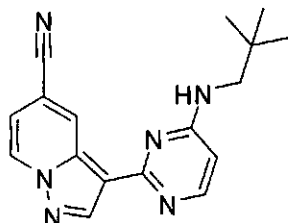
Se obtuvo como sal monoformiato (8%) a partir de 3-(4-hidroxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 3b) y fenilmetanamina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico] 5% a 50%).

LRMS (m/z): 327 (M+1)⁺, 325 (M-1)⁻.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 4,7 (s ancho, 2H), 6,3 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,4 (d, 4H), 8,3 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,0 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 4

3-{4-[(2,2-Dimetilpropil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



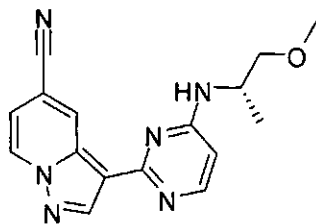
Se obtuvo como un sólido amarillo (11%) a partir de 3-(4-hidroxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 3b) y (2,2-dimetilpropil)amina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (de hexano/acetato de etilo 10:1 a 100% de acetato de etilo).

LRMS (m/z): 307 (M+1)⁺, 305 (M-1)⁻.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 1,1 (s, 9H), 3,3 (s, 2H), 5,2 (s ancho, 1H), 6,3 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,2 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 5

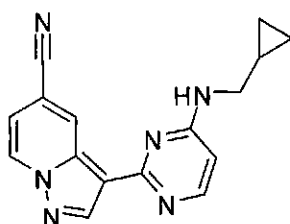
3-(4-[(1S)-2-Metoxi-1-metiletil]amino}pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



Se obtuvo como un sólido amarillo (10%) a partir de 3-(4-hidroxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 3b) y [(1S)-2-metoxi-1-metiletil]amina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 10:1 a 100% de acetato de etilo).

LRMS (m/z): 309 (M+1)⁺, 307 (M-1)⁻.

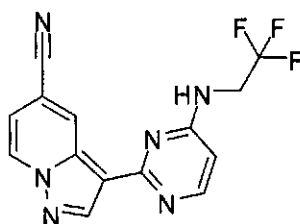
¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 1,4 (d, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,5 (d, 2H), 4,2 (m, 1H), 5,1 (s ancho, 1H), 6,2 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (s, 1H).

EJEMPLO 6**3-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo**

Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (15%) a partir de 3-(4-hidroxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 3b) y (ciclopropilmetil)amina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (de hexano/acetato de etilo de 10:1 a 100% de acetato de etilo).

LRMS (m/z): 291 (M+1)⁺, 289 (M-1)⁻.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 0,4 (m, 2H), 0,7 (m, 2H), 1,2 (m, 1H), 3,3 (s ancho, 2H), 5,1 (s ancho, 1H), 6,2 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (s, 1H).

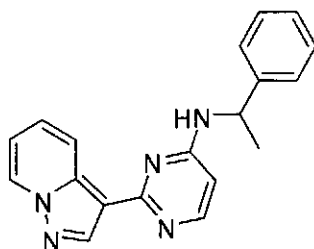
EJEMPLO 7**3-{4-[(2,2,2-Trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo**

Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (10%) a partir de 3-(4-hidroxipirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 3b) y (2,2,2-trifluoroetil)amina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo de 10:1 a 1:1).

LRMS (m/z): 319 (M+1)⁺, 317 (M-1)⁻.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 4,2 (m, 2H), 5,1 (s ancho, 1H), 6,3 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,0 (s, 1H).

EJEMPLO 8**N-(1-Feniletil)-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-4-amina**



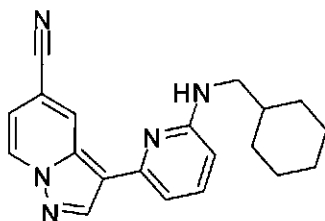
Se obtuvo como un sólido (5%) a partir de 2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-4-ol (Preparación 4b) y 1-feniletanamina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a.

LRMS (m/z): 316 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CD₃OD): 1,6 (d, 3H), 4,6 (s ancho, 1H), 6,4 (s ancho, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,3 (t, 2H), 7,4 (d, 2H), 8,0 (d, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,5 (d, 1H).

EJEMPLO 9

3-{6-[(Ciclohexilmetil)amino]piridin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



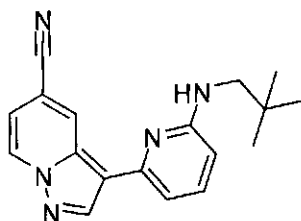
Una mezcla de 3-(6-cloropiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 6, 30 mg, 0,12 mmol), ciclohexilmetanamina (46 μ L, 0,35 mmol) y trietilamina (50 μ L, 0,36 mmol) en dimetilsulfóxido (0,5 mL) se calentó a 140 °C durante 20 horas. Después, la mezcla se enfrió, se le añadió agua y el precipitado resultante se separó por filtración y se secó a vacío. La purificación del sólido por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 150:1) dio el compuesto del título (13 mg, 33%) como una espuma amarilla.

LRMS (m/z): 332 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 1,1 (m, 1H), 1,2-1,4 (m, 3H), 1,5-1,8 (m, 5H), 1,9 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 4,7 (s ancho, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,5 (t, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,1 (ms, 1H).

EJEMPLO 10

3-{6-[(2,2-Dimetilpropil)amino]piridin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



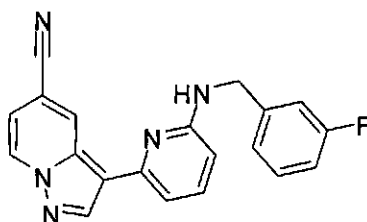
Un tubo Schlenk con llave de paso secado en horno se cargó con 3-(6-cloropiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 6, 30 mg, 0,12 mmol), (2,2-dimetilpropil)amina (14 μ L, 0,12 mmol), carbonato de cesio (77 mg, 0,24 mmol), 1,1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfina) (3 mg) y tolueno (1,5 mL). El tubo Schlenk se sometió a tres ciclos de evacuación-retrolenado con argón y acetato de paladio(II) (5 mg). Después de tres ciclos más de evacuación-retrolenado con argón, el tubo Schlenk se tapó y se puso en un baño de aceite a 120 °C y se agitó durante 16h. Después, la mezcla se enfrió y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y los disolventes se evaporaron. La purificación del residuo por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 150:1) dio el compuesto del título (13 mg, 34%) como un sólido amarillo.

LRMS (m/z): 306 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl_3): 1,0 (s, 9H), 3,2 (d, 2H), 4, 7 (s ancho, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,5 (t, 1H), 8,4 (s ancho, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,1 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 11

3-[6-[(3-Fluorobencil)amino]piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



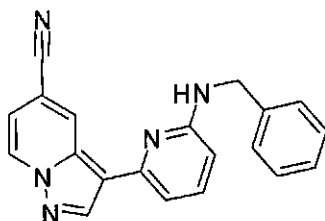
Se obtuvo como un sólido amarillo (57%) a partir de 3-(6-cloropiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 6) y (3-fluorobencil)amina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 10, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 250:1).

LRMS (m/z): 344 ($M+1$)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl_3): 4,7 (s ancho, 2H), 5,1 (s ancho, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (t, 2H), 7,0-7,3 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,8 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 12

3-[6-(Bencilamino)piridin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



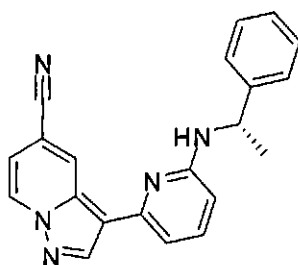
Se obtuvo como un sólido amarillo (33%) a partir de 3-(6-cloropiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 6) y bencilamina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 10, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 300:1).

LRMS (m/z): 326 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 4,6 (d, 2H), 5,0 (s ancho, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 8,4 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,9 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 13

3-(6-[[1S]-1-Feniletíl]amino}piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



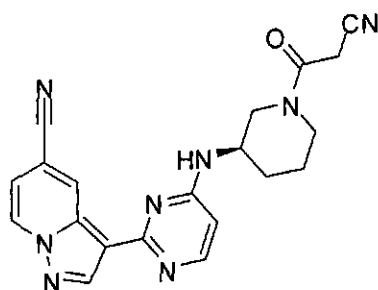
Se obtuvo como un sólido amarillo (39%) a partir de 3-(6-cloropiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 6) y (S)-1-feniletanamina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 10, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 350:1).

LRMS (m/z): 340 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 1,7 (d, 3H), 4,9-5,0 (m, 1H), 5,0 (s ancho, 1H), 6,2 (d, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 4H), 8,4 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,9 (s, 1H).

EJEMPLO 14

3-(4-[[1S]-1-(Cianoacetil)piperidin-3-il]amino}pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo



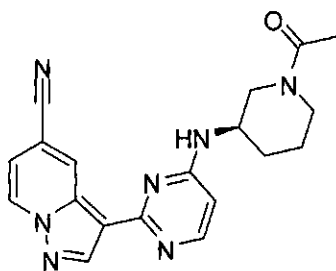
Se añadió 3-[(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)oxi]-3-oxopropanonitrilo (que se preparó como se describe en BE875054(A1), 40 mg, 0,20 mmol) a una solución agitada de 3-{4-[(3*R*)-piperidin-3-ilamino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 7b, 60 mg, 0,16 mmol) en etanol (1,2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se recogió en una mezcla de diclorometano y una solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio al 4%. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (cloroformo hasta cloroformo/metanol 40:1) para dar el compuesto del título (20 mg, 27%) como un sólido.

LRMS (*m/z*): 388 (*M*+1)⁺, 386 (*M*-1)⁻.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃, mezcla 2:1 de rotámeros): 1,7-1,9 (m, 4H), 2,0-2,1 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 1H), 2,9-3,0 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,5-3,6 (m, 1H), 4,1 (s ancho, 1H), 4,6 (d, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,4 (d, 1H, rotámero minoritario), 7,0 (d, 1H), 7,1 (d, 1H, rotámero minoritario), 8,2 (d, 1H), 8,3 (d, 1H, rotámero minoritario), 8,5 (d, 1H), 8,6 (d, 1H, rotámero minoritario), 8,7 (s, 1H, rotámero minoritario), 8,8 (s, 1H), 9,0 (s, 1H).

EJEMPLO 15

3-{4-[(3*R*)-1-Acetilpiperidin-3-il]amino}pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo



Se añadieron trietilamina (44 µL, 0,32 mmol), anhídrido acético (8,2 µL, 0,09 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (1,2 mg, 0,01 mmol) a una solución agitada de 3-{4-[(3*R*)-piperidin-3-ilamino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 7b, 40 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (1,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después se distribuyó entre diclorometano y una solución acuosa de

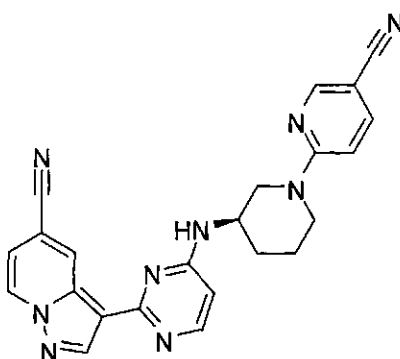
hidrógenocarbonato de sodio al 4%. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (cloroformo/metanol de 100:1 a 20:1) para dar el compuesto del título (10 mg, 44%) como un sólido.

LRMS (m/z): 363 ($M+1$)⁺, 361 ($M-1$)⁻.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl_3): 0,7-0,9 (m, 2H), 1,9 (d, 2H), 2,1 (d, 1H), 2,2 (s, 3H), 3,2 - 3,5 (m, 1H), 3,6 (s ancho, 1H), 3,8 (s ancho, 1H), 4,3 - 4,5 (m, 1H), 5,0 (s ancho, 1H), 6,2 - 6,3 (m, 1H), 7,0 (t, 1H), 8,3 (dd, 1H), 8,6 (t, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,1 (d, 1H).

EJEMPLO 16

3-(4-[[[(3R)-1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-3-il]amino]pirimidin-2-il]pirazolo [1,5-a]piridina-5-carbonitrilo [1,5-



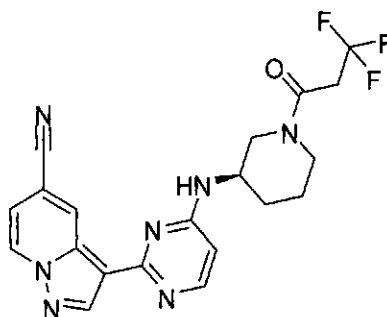
Se añadieron 6-cloronicotinonitrilo (0,04 g, 0,29 mmol) y trietilamina (0,15 mL, 1,08 mmol) a una solución agitada de 3-{4-[(3R)-piperidin-3-ilamino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 7b, 0,11 g, 0,24 mmol) en diclorometano (3,3 mL) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 20 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron diclorometano y una solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio al 4%. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (cloroformo/metanol de 200:1 a 60:1) para dar el compuesto del título (0,07 g, 71%) como un sólido amarillo pálido.

LRMS (m/z): 422 ($M+1$)⁺, 420 ($M-1$)⁻.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl_3): 1,3-1,4 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,9-2,0 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 1H), 3,2-3,5 (m, 2H), 4,0-4,1 (mm, 1H), 4,5-4,6 (m, 1H), 5,0 (s ancho, 1H), 6,3 (s ancho, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,6 (dd, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,4 (s ancho, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,0 (s, 1H).

EJEMPLO 17

3-{4-[[{(3*R*)-1-(3,3,3-Trifluoropropanoil)piperidin-3-il]amino}pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo



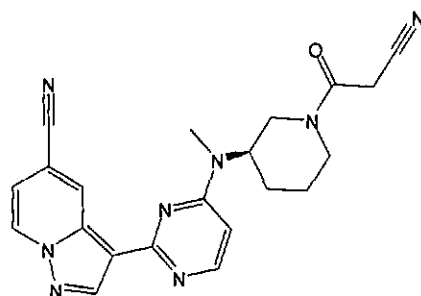
Se añadieron ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0,03 mL, 0,29 mmol), hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metilen]-*N*-metilmetanaminio (0,12 g, 0,30 mmol) y diisopropiletilamina (0,21 mL, 1,21 mmol) a una solución agitada de 3-{4-[(3*R*)-piperidin-3-ilamino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 7b, 0,11 g, 0,24 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y una solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio al 4%. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio al 4%, se secó (MgSO₄) y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (cloroformo/metanol de 200:1 a 10:1) para dar un residuo que se purificó de nuevo por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 1:1 hasta 100% de acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,02 g, 19%) como un sólido amarillo pálido.

LRMS (*m/z*): 430 (*M*+1)⁺, 428 (*M*-1)⁻.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 1,9-2,0 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,3-3,5 (m, 4H), 3,6-3,8 (m, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,1-4,3 (m, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,0 (s ancho, 1H), 6,3 (dd, 1H), 6,9-7,0 (m, 1H), 8,2-8,3 (m, 1H), 8,6 (t, 1H), 8,7 (d, 1H), 9,1 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 18

3-{4-[[{(3*R*)-1-(cianocarbonil)piperidin-3-il](metil)amino}pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo



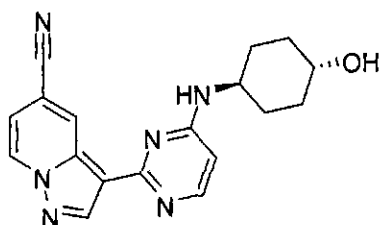
Se obtuvo como un sólido amarillo (52%) a partir de (*R*)-3-(4-(metil(piperidin-3-il)amino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo (Preparación 8b) y 3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-3-oxopropanonitrilo (que se preparó como se describe en BE875054(A1)) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 14, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 9:1).

LRMS (*m/z*): 401 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃, mezcla 2:1 de rotámeros): 1,7-1,9 (m, 4H), 2,1-2,2 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 1H), 2,9-3,0 (m, 1H), 3,1 (s, 3H, rotámero minoritario), 3,2 (s, 3H, rotámero mayoritario), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 4,2 (s ancho, 1H), 4,5 (d, 1H), 6,2 (d, 1H), 6,5 (d, 1H, rotámero minoritario), 7,1 (d, 1H), 7,2 (d, 1H, rotámero minoritario), 8,2 (d, 1H), 8,3 (d, 1H, rotámero minoritario), 8,5 (d, 1H), 8,7 (d, 1H, rotámero minoritario), 8,7 (s, 1H, rotámero minoritario), 8,8 (s, 1H), 9,0 (s, 1H).

EJEMPLO 19

3-(4-((*Trans*)-4-Hidroxiciclohexilamino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo



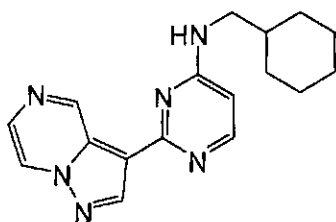
Se añadió *trans*-4-aminociclohexanol (85 mg, 0,74 mmol) a una solución de 3-(4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-iloxi)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-5-carbonitrilo (subproducto de la Preparación 7a, 105 mg, 0,30 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 9:1) para dar el compuesto del título (66 mg, 67%) como un sólido amarillo.

LRMS (*m/z*): 335 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,4-0,6 (m, 3H), 1,0-1,1 (m, 3H), 1,2-1,3 (m, 2H), 2,3 (d, 1H), 2,7 (s ancho, 1H), 3,0 (s ancho, 1H), 5,5 (s ancho, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,2 (s ancho, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,1 (s ancho, 1H), 8,2 (d, 1H).

EJEMPLO 20

N-(Ciclohexilmetil)-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina



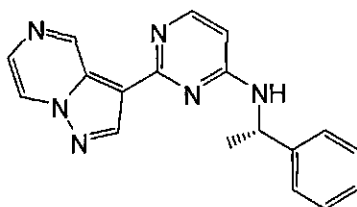
Se obtuvo como sal monoformiato (16%) a partir de 2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol (Preparación 10b) y ciclohexilmetanamina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico] 5% a 50%).

LRMS (m/z): 309 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CD₃OD): 0,8-1,0 (m, 1H), 1,0-1,2 (m, 2H), 1,2-1,4 (m, 4H), 1,7-1,8 (m, 4H), 1,9 (d, 2H), 6,4 (s ancho, 1H), 7,8-8,1 (m, 2H), 8,4-8,6 (m, 1H), 8,7 (s ancho, 2H), 10,0 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 21

(S)-N-(1-feniletíl)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina



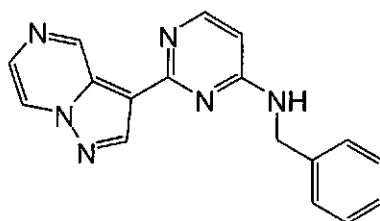
Se obtuvo como un sólido (38%) a partir de 2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol (Preparación 10b) y (S)-1-feniletanamina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 99:1).

LRMS (m/z): 317 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CD₃OD): 1,1-1,2 (m, 1H), 1,6 (d, 3H), 5,3 (s ancho, 1H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,9 (s ancho, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,6 (d, 2H), 9,6 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 22

N-Bencil-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina



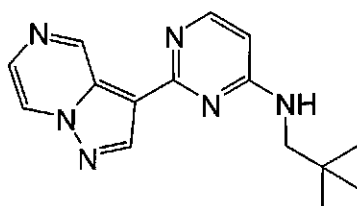
Se obtuvo como sal monoformiato (48%) a partir de 2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol (Preparación 10b) y bencilamina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico] 5% a 50%).

LRMS (m/z): 303 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CD₃OD): 4,7 (s, 2H), 6,4 (s ancho, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 4H), 7,9 (s ancho, 1H), 8,1 (s ancho, 1H), 8,5 (s ancho, 1H), 8,6 (s ancho, 2H), 9,7 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 23

***N*-(2,2-Dimetilpropil)-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina**



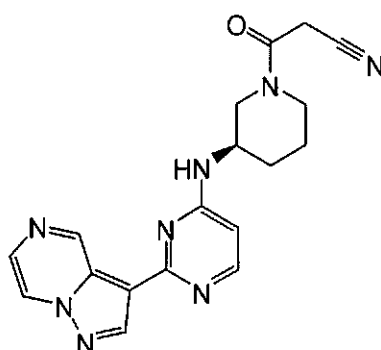
Se obtuvo (43%) a partir de 2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol (Preparación 10b) y 2,2-dimetilpropan-1-amina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol de 98:2 a 95:5).

LRMS (m/z): 283 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 1,0 (s, 9H), 3,2 (s ancho, 2H), 5,1 (s ancho, 1H), 6,3 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,7-8,8 (m, 1H), 10,0 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 24

3-Oxo-3-[(3*R*)-3-[(2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il}propanonitrilo



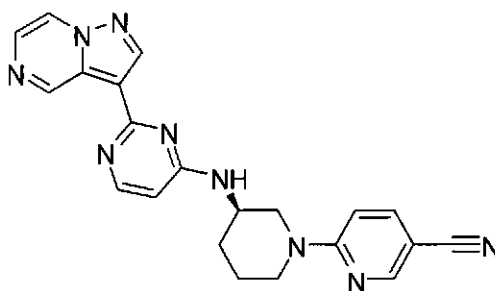
Se obtuvo como un sólido (55%) a partir de (*R*)-*N*-(Piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il) pirimidin-4-amina (Preparación 11b) y 3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-3-oxopropanonitrilo (que se preparó como se describe en BE875054(A1)) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 14, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 9:1).

LRMS (*m/z*): 363 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de rotámeros): 1,7-2,0 (m, 6H), 2,1-2,2 (m, 2H), 3,4 (s, 2H, rotámero 1), 3,6 (s, 2H, rotámero 2), 4,2-4,4 (m, 1H), 5,0 (s ancho, 1H), 6,3 (d, 1H, rotámero 1), 6,3 (d, 1H, rotámero 2), 8,0 (d, 1H, rotámero 1), 8,0 (d, 1H, rotámero 2), 8,3 (d, 1H, rotámero 1), 8,3 (d, 1H, rotámero 2), 8,4 (dd, 1H, rotámero 1), 8,5 (dd, 1H, rotámero 2), 8,7 (s, 1H, rotámero 1), 8,7 (s, 1H, rotámero 2), 10,0 (s, 1H).

EJEMPLO 25

6-[(3*R*)-3-[(2-Pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il} nicotinonitrilo



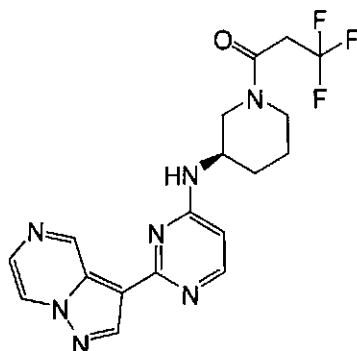
Se obtuvo como un sólido (23%) a partir de (*R*)-*N*-(piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina (Preparación 11b) y 6-cloronicotinonitrilo siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 16, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 85:15).

LRMS (*m/z*): 398 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (200 MHz, CDCl₃): 1,8 (m, 4H), 3,3-3,6 (m, 2H), 3,8-4,3 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 5,0 (s ancho, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,6 (dd, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,3-8,5 (m, 2H), 8,7 (s, 1H), 10,0 (s, 1H).

EJEMPLO 26

2-Pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il-N-[(3R)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il]pirimidin-4-amina



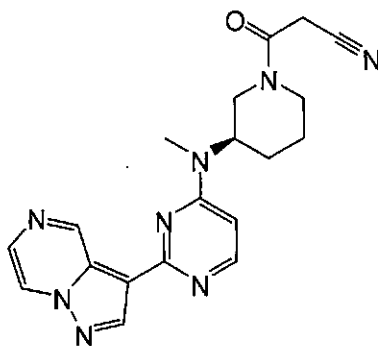
Se obtuvo como un sólido (12%) a partir de (R)-N-(piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina (Preparación 11b) y ácido 3,3,3-trifluoropropanoico siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 17, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 9:1).

LRMS (m/z): 406 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃, mezcla 4:3 de rotámeros): 1,7-1,8 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,6 (s, 2H, rotámero mayoritario), 2,7 (s, 2H, rotámero minoritario), 3,1-3,2 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,3 (s ancho, 1H), 4,9 (s ancho, 1H, rotámero minoritario), 5,0 (s ancho, 1H, rotámero mayoritario), 6,3 (d, 1H, rotámero minoritario), 6,3 (d, 1H, rotámero mayoritario), 8,0 (d, 1H, rotámero mayoritario), 8,0 (d, 1H, rotámero minoritario), 8,3 (d, 1H, rotámero mayoritario), 8,3 (d, 1H, rotámero minoritario), 8,4 (d, 1H, rotámero mayoritario), 8,4 (d, 1H, rotámero minoritario), 8,7 (s, 1H, rotámero minoritario), 8,7 (s, 1H, rotámero mayoritario), 10,0 (s, 1H).

EJEMPLO 27

3-[(3R)-3-[Metil(2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo



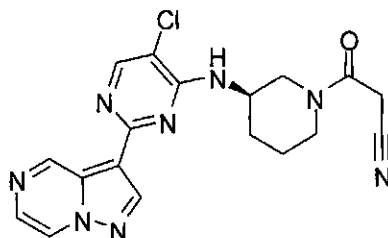
Se obtuvo (76%) a partir de *N*-metil-*N*-[(3*R*)-piperidin-3-il]-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il) pirimidin-4-amina (Preparación 12b) y 3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-3-oxopropanonitrilo (que se preparó como se describe en BE875054(A1)) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 14.

LRMS (*m/z*): 377 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃, mezcla 2:1 de rotámeros): 1,2-1,4 (m, 2H), 1,7-2,2 (m, 4H), 3,1 (s, 2H, rotámero mayoritario), 3,1 (s, 2H, rotámero minoritario), 3,1-3,3 (m, 1H), 3,5 (s, 3H, rotámero minoritario), 3,6 (s, 3H, rotámero mayoritario), 3,7-3,9 (m, 2H), 6,4 (d, 1H), 6,4 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 9,9 (s, 1H).

EJEMPLO 28

3-[(3*R*)-3-[(5-Cloro-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}-3-oxopropanonitrilo



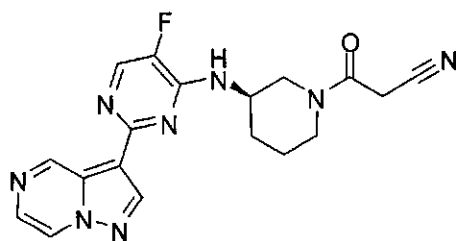
Se obtuvo como un sólido blanco (61%) a partir de 5-cloro-*N*-(piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina (Preparación 15b) y 3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-3-oxopropanonitrilo (que se preparó como se describe en BE875054(A1)) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 14, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 9:1).

LRMS (*m/z*): 397 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 1,7-2,0 (m, 2H), 2,2 (s ancho, 2H), 3,3-3,5 (m, 2H), 3,6 (s, 2H), 3,8 (s ancho, 1H), 4,4 (s ancho, 2H), 5,4 (s ancho, 1H), 8,0 (s ancho, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,4 (s ancho, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,9 (s, 1H).

EJEMPLO 29

3-[(3*R*)-3-[(5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il}-3-oxopropanonitrilo



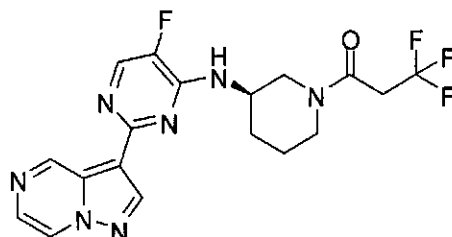
Se obtuvo como un sólido blanco (62%) a partir de (*R*)-5-fluoro-*N*-(piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina (Preparación 18b) y 3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-3-oxopropanonitrilo (que se preparó como se describe en BE875054(A1)) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 14, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 8:2).

LRMS (*m/z*): 381 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de rotámeros): 1,7-2,0 (m, 4H), 2,1-2,3 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 1H), 3,6 (s, 2H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,3-4,4 (m, 1H), 5,1 (t, 1H), 8,0 (d, 1H, rotámero 2), 8,0 (d, 1H, rotámero 1), 8,1 (d, 1H, rotámero 2), 8,2 (d, 1H, rotámero 1), 8,4 (d, 1H, rotámero 2), 8,4 (d, 1H, rotámero 1), 8,6 (s, 1H, rotámero 2), 8,7 (s, 1H, rotámero 1), 9,9 (s, 1H).

EJEMPLO 30

5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il-*N*-[(3*R*)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil) piperidin-3-il]pirimidin-4-amina



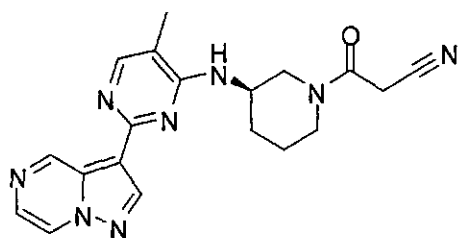
Se obtuvo como un sólido blanco (42%) a partir de (*R*)-5-fluoro-*N*-(piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina (Preparación 18b) y ácido 3,3,3-trifluoropropanoico siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 17, y seguidamente se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 92:8).

LRMS (*m/z*): 424 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de rotámeros): 1,7-1,8 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 4H), 2,1-2,2 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H, rotámero 1), 3,4-3,5 (m, 1H, rotámero 2), 3,6 (d, 1H, rotámero 1), 3,9 (d, 1H, rotámero 2), 4,2 (d, 1H, rotámero 1), 4,4 (s ancho, 1H, rotámero 2), 5,1 (d, 1H, rotámero 1), 5,2 (d, 1H, rotámero 2), 8,0 (d, 1H, rotámero 1), 8,0 (d, 1H, rotámero 2), 8,1 (d, 1H, rotámero 1), 8,2 (d, 1H, rotámero 2), 8,4 (d, 1H, rotámero 1), 8,4 (d, 1H, rotámero 2), 8,6 (s, 1H, rotámero 1), 8,7 (s, 1H, rotámero 2), 9,9 (s, 1H, rotámero 1), 9,9 (s ancho, 1H, rotámero 2).

EJEMPLO 31

3-[(3*R*)-3-[(5-Metil-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-il]amino]piperidin-1-il}-3-oxopropanonitrilo



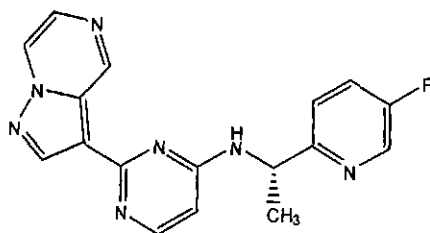
Se obtuvo como un sólido blanco (45%) a partir de 5-metil-*N*-[(3*R*)-piperidin-3-il]-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina (Preparación 21b) y 3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-3-oxopropanonitrilo (que se preparó como se describe en BE875054(A1)) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 14, y seguidamente se purificó por recristalización en etanol.

LRMS (*m/z*): 377 (*M*+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla 1:1 de rotámeros): 1,6-1,7 (m, 2H), 1,8 (s ancho, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,1-2,2 (m, 1H, rotámero 2), 2,6-2,8 (m, 1H, rotámero 1), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,4 (s, 2H), 3,7 (d, 1H, rotámero 2), 3,8 (d, 1H, rotámero 1), 3,9-4,2 (m, 1H, rotámero 2), 4,3 (s ancho, 1H, rotámero 1), 6,6 (d, 1H, rotámero 2), 6,7 (d, 1H, rotámero 1), 8,0 (s ancho, 1H, rotámero 2), 8,1 (s ancho, 1H, rotámero 1), 8,8 (s, 1H, rotámero 2), 8,8 (s, 1H, rotámero 1), 8,9 (s ancho, 1H), 9,8 (s, 1H, rotámero 2), 9,8 (s, 1H, rotámero 1).

EJEMPLO 32

(*S*)-*N*-(1-(5-Fluoropiridin-2-il)etil)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina



Una solución de 3-(4-cloropirimidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazina (Preparación 31, 170 mg, 0,61 mmol), (*S*)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanamina (85 mg, 0,61 mmol, preparada como se describe en WO2006/82392A1) y diisopropiletilamina (122 μL, 0,70 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (5 ml) se calentó a 150 °C en un horno microondas durante 75 min. Después se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4% y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico] 5% a 50%) para dar el compuesto del título (9 mg, 4%) como un aceite. La sal fumarato correspondiente se preparó añadiendo una solución del compuesto del título (como base

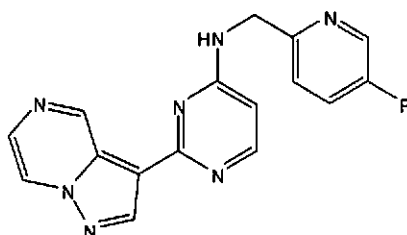
libre, 9 mg, 0,027 mmol) en etanol (2 ml) seguido de evaporación del disolvente. El sólido resultante se secó en una estufa a vacío para dar 11 mg de la sal fumarato deseada.

LRMS (m/z): 336 (M+1)⁺

¹H NMR δ (400 MHz, CDCl₃, sal fumarato): 1,6 (d, 3 H), 6,0 - 6,1 (m, 1H), 6,2 - 6,4 (m, 1H), 7,4 (dd, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,4 (dd, 2H), 8,7 (s, 1H), 10,0 (s, 1H)

EJEMPLO 33

***N*-((5-Fluoropiridin-2-il)metil)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina**



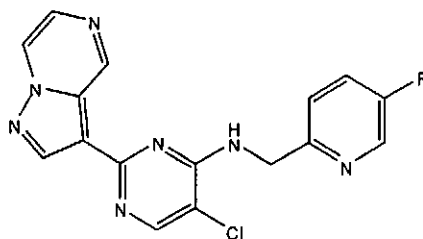
Se obtuvo como un sólido (5%) a partir de 2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-ol (Preparación 10b) y (5-fluoropiridin-2-il)metanamina siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en la Preparación 7a seguido de purificación por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [0,1% v/v de de tampón de ácido fórmico] 0% a 100%).

LRMS (m/z): 322 (M+1)⁺, 320 (M-1)⁻.

¹H NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 4,7 - 5,0 (m, 2H), 6,3 - 6,4 (m, 1H), 7,4 (d, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,4 (dd, 2H), 8,7 (s, 1H), 10,0 (d, 1H).

EJEMPLO 34

5-Cloro-*N*-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina



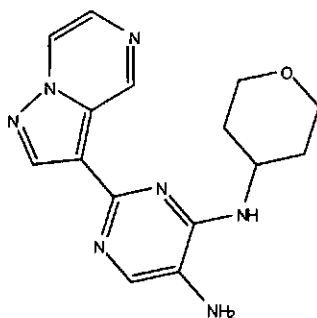
Una mezcla de 3-(4,5-dicloropirimidin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirazina (Preparación 32, 75 mg, 0,26 mmol), (5-fluoropiridin-2-il)metanamina (33 mg, 0,26) y diisopropiletilamina (52 μL, 30 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se calentó a reflujo durante 72h. Después se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico] 0% to 100%) para dar el compuesto del título (37 mg, 39 %).

LRMS (m/z): 356 (M+1)⁺

¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 4,8 - 5,0 (m, 2 H), 6,7 (s ancho, 1H), 7,4 (d, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,4 (dd, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,8 (s, 1H).

EJEMPLO 35

2-(Pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4,5-diamina



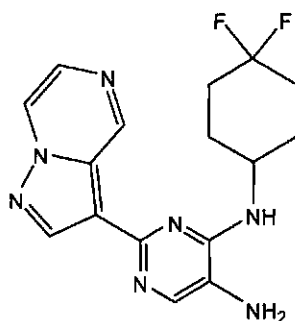
Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,392 g, 0,37 mmol) a una suspensión de 5-nitro-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina (Preparación 25, 0,785 g, 2,31 mmol) en etanol (50 mL) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla se filtró a través de Celite® y la torta del filtro se lavó con etanol. El filtrado y los lavados combinados se evaporaron para dar el compuesto del título (0,670 g, 94%) como un sólido verde pálido.

LRMS (m/z): 312 (M+1)⁺.

¹H NMR δ (300 MHz, DMSO-d₆): 1,6 (ddd, 2H), 2,1 (d, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 4,0 (d, 2H), 4,2 - 4,3 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 6,4 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,8 (dd, 1H), 9,8 (d, 1H).

EJEMPLO 36

N⁴-(4,4-Difluorociclohexil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)piridina-4,5-diamina



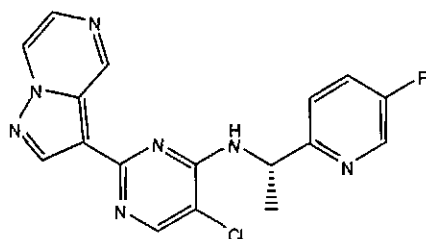
Se obtuvo como un sólido blanquecino (87%) a partir de N-(4,4-difluorociclohexil)-5-nitro-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina (Preparación 26) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 35.

LRMS (m/z): 346 (M+1)⁺.

^1H NMR δ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,7 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 6H), 4,3 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 6,4 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,8 (s, 1H).

EJEMPLO 37

(S)-5-Cloro-N-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina



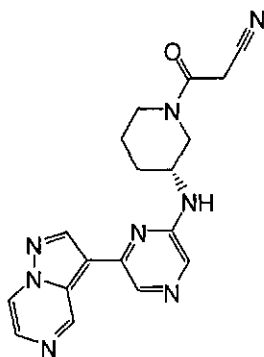
Se obtuvo como un sólido (57%) a partir de 3-(4,5-dicloropirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirazina (Preparación 32) y (S)-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanamina (preparada como se describe en WO2006/82392 A1) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 34.

LRMS (m/z): 370 (M+1)⁺

^1H NMR δ (300 MHz, CDCl_3): 1,7 (d, 3 H), 5,4 - 5,6 (m, 1H), 6,6 - 6,8 (m, 1H), 7,3 - 7,5 (m, 2 H), 7,9 - 8,1 (m, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,3 - 8,5 (m, 1H), 8,5 - 8,6 (m, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,9 (s, 1H)

EJEMPLO 38

(R)-3-Oxo-3-(3-(6-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo



Una solución de de (R)-N-(piperidin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirazin-2-amina (Preparación 30b, 0,23 g, 0,78 mmol), 3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-3-oxopropanonitrilo (preparado como se ha descrito en BE875054(A1), 0,17 g, 0,94 mmol) y trietilamina (0,13 mL, 0,94 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Tras la evaporación del disolvente, la mezcla bruta se purificó por

132

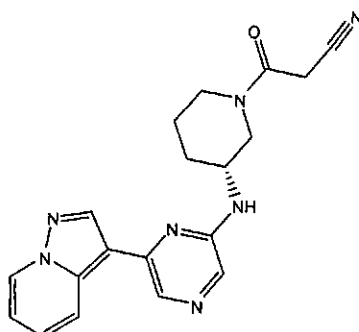
cromatografía instantánea (cloruro de metileno/metanol 95:5 a 93:7) para dar el compuesto del título (0,158 g, 38%) como un sólido amarillo pálido.

LRMS (m/z): 363 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,7 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 4,3-3,5 (m, 5H), 6,9 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,8 (m, 2H), 9,8 (s, 1H).

EJEMPLO 39

(R)-3-Oxo-3-(3-(6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo



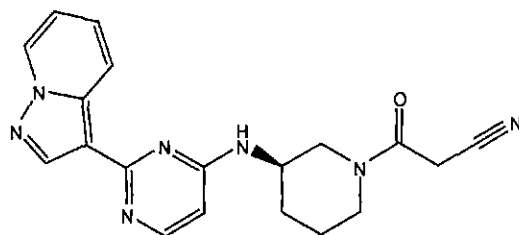
Se obtuvo como un sólido verde pálido (50%) a partir de (*R*)-*N*-(piperidin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirazin-2-amina (Preparación 28b) y 3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-3-oxopropanonitrilo (preparado como se ha descrito en BE875054(A1)) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 38 seguido de purificación por cromatografía instantánea (cloruro de metileno/metanol, 95:5).

LRMS (m/z): 362 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,6 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 4,4-3,6 (m, 5H), 4,5 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,7 (d, 1H).

EJEMPLO 40

(R)-3-oxo-3-(3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo



Se obtuvo como un sólido (41%) a partir de (*R*)-*N*-(piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-4-amina (Preparación 34) 3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-3-oxopropanonitrilo

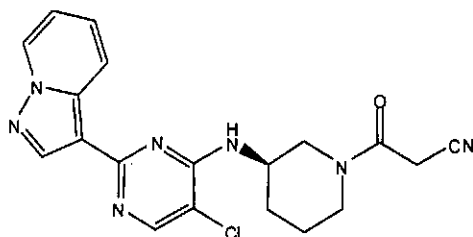
(preparado como se ha descrito en BE875054(A1)) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 38 seguido de purificación por recristalización en acetonitrilo.

LRMS (m/z): 362 (M+1)⁺.

¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃): 1,5 - 2,1 (m, 4H), 2,1 (d, 2H), 3,3 - 3,6 (m, 2H), 3,8 (d, 1H), 4,0 - 4,3 (m, 1H), 4,4 - 4,5 (m, 1H), 4,9 - 5,2 (m, 1H), 6,2 (t, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,5 (d, 2 H), 8,7 (d, 1H)

EJEMPLO 41

(R)-3-(3-(5-Cloro-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



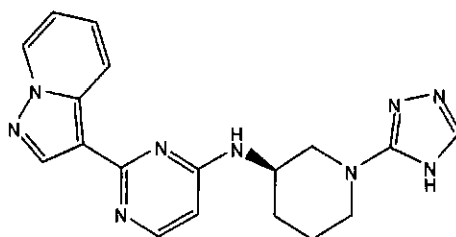
Se obtuvo como un sólido blanco (41%) a partir de (R)-5-cloro-N-(piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a] piridin-3-il)pirimidin-4-amina (Preparación 37b) y 3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-3-oxopropanonitrilo (preparado como se describe en BE875054(A1)) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 38 seguido de purificación por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico] 0% a 100%).

LRMS (m/z): 396 (M+1)⁺

¹H NMR δ (300 MHz, DMSO-d₆): 1,5 - 1,9 (m, 3H), 2,0 (s, 1H), 2,7 (dd, 1H), 2,9 - 3,2 (m, 1H), 3,7 (dd, 1H), 3,9 - 4,2 (m, 2H), 4,3 (d, 1H), 4,7 (d, 1H), 7,0 - 7,2 (m, 2H), 7,5 (dd, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,7 (d, 1H), 8,8 (t, 1H).

EJEMPLO 42

(R)-N-(1-(4H-1,2,4-Triazol-3-il)piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina



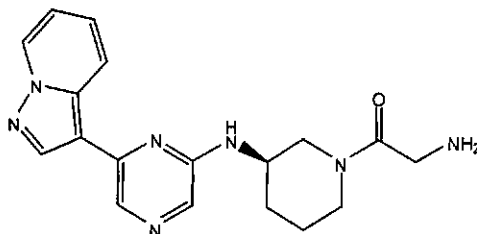
Una mezcla de (*R*)-*N*-(piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-4-amina (Preparación 34, 298 mg, 1,01 mmol) y 3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol (75 mg, 0,51 mmol, preparado como se describe en *Journal of Medicinal Chemistry*, **2004**, 47 (19), 4645-4648) se calentó a 150 °C durante una noche. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en fase inversa (sílice C-18 de Waters®, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [0,1% v/v de tampón de ácido fórmico] 0% a 100%) para dar el compuesto del título (96 mg, 52%) como un sólido blanco.

LRMS (*m/z*): 362 (*M*+1)⁺.

¹H NMR δ (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1,5 (d, 1H), 1,7 (ms, 1H), 1,8 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 6,3 (s ancho, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,5 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,8 (d, 1H).

EJEMPLO 43

N-[(3*R*)-1-(Aminoacetil)piperidin-3-il]-6-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirazin-2-amina

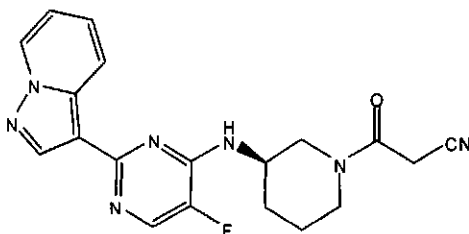


Se añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4M, 10 mL) a una solución de (2-oxo-2-[(3*R*)-3-[(6-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirazin-2-il)amino]piperidin-1-il]etil)carbamato de *tert*-butilo (Preparación 38, 88 mg, 0,23 mmol) en metanol (3 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, los disolventes se evaporaron hasta la mitad de su volumen y el sólido amarillo que precipitó se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para dar el compuesto del título (76 mg, 95%).

LRMS (*m/z*): 352 (*M*+1)⁺.

EJEMPLO 44

(*R*)-3-[3-(5-Fluoro-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo



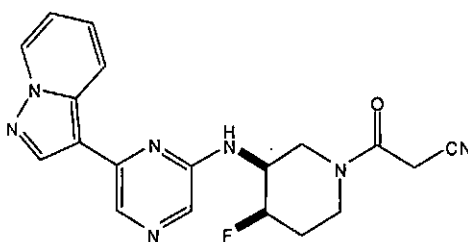
Se obtuvo como un sólido (68%) a partir de 5-fluoro-*N*-[(3*R*)-piperidin-3-il]-2-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirimidin-4-amina (Preparación 40) y 3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-3-oxopropanonitrilo (preparado como se describe en BE875054(A1)) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 38 seguido de purificación por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 9:1).

LRMS (*m/z*): 380 (*M*+1)+.

¹H NMR δ (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,5 - 1,7 (m, 1H), 1,8 (s ancho, 1H), 2,1 (d, 1H), 2,6 - 2,7 (m, 1H), 2,7 - 2,9 (m, 1H), 3,1 (td, 1H), 3,6 (s ancho, 1H), 3,8 (s ancho, 1H), 3,9 - 4,0 (m, 1H), 4,1 (q, 2H), 4,7 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 1H), 7,5 - 7,6 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,8 (t, 1H).

EJEMPLO 45

3-((3*s*,4*r*)-4-Fluoro-3-(6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



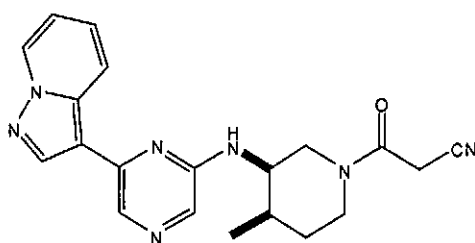
Se obtuvo como un sólido verde (47%) a partir de *N*-[(3*s*,4*r*)-4-fluoropiperidin-3-il]-6-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirazin-2-amina (Preparación 41) y 3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-3-oxopropanonitrilo (preparado como se describe en BE875054(A1)) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito en el Ejemplo 38 seguido de purificación por cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano/metanol 93:7).

LRMS (*m/z*): 381 (*M*+1)+.

¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃, mezcla 1:1 de rotámeros): 1,9 - 2,3 (m, 2H), 2,9 - 3,8 (m, 5H), 4,3 - 5,2 (m, 4H), 6,9 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,8 (s, 1H, rotámero A), 7,9 (s, 1H, rotámero B), 8,2 (d, 1H, rotámero A), 8,3 (s, 1H, rotámero A), 8,3 (s, 1H, rotámero B), 8,4 (d, 1H, rotámero B), 8,4 (s, 1H), 8,5 (d, 1H, rotámero A), 8,6 (d, 1H, rotámero B).

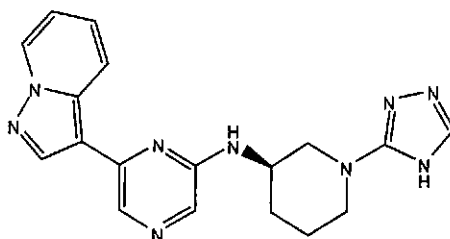
EJEMPLO 46

3-((3*r*,4*r*)-4-Metil-3-(6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



EJEMPLO 47

(R)-N-(1-(4H-1,2,4-Triazol-3-yl)piperidin-3-yl)-6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-yl)pirazin-2-amina



ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Ensayos de quinasas JAK en vitro

Los compuestos se ensayaron para determinar su capacidad de inhibir JAK1, JAK2 y JAK3 usando los ensayos indicados a continuación.

Los dominios catalíticos de JAK1 humana (aa 850-1154), JAK2 (aa 826-1132), JAK3 (aa 795-1124) y Tyk2 (aa 871-1187) se expresaron como proteínas de fusión-GST N-terminal usando un sistema de expresión de baculovirus y se compraron en Cerna Biosciences.

Se ensayó la actividad enzimática usando como sustrato un péptido biotinilado, poli (GT)-Biotin (CisBio). La concentración peptídica en las reacciones fue de 60 nM para JAK1, 20 nM para JAK2, 140 nM para JAK3 y 50 nM para Tyk2. El grado de fosforilación se detectó por TR-FRET (transferencia resonante de la energía de fluorescencia con resolución temporal).

Las Cl_{50} de los compuestos se midieron para cada quinasa en una mezcla de reacción que contenía la enzima, ATP y el péptido en MOPS 8 mM (pH 7,0), $MgCl_2$ 10 mM, 0,05% de β -mercaptoetanol, 0,45 mg/mL de BSA. La concentración de ATP en las reacciones fue 3 μ M para JAK1, 0,2 μ M para JAK2, 0,6 μ M para JAK3 y 1,8 μ M para Tyk2. Las reacciones enzimáticas duraron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, las reacciones se pararon con 20 μ L de tampón de detección desactivante (HEPES 50 mM, KF 0,5 M, EDTA 0,25 M, 0,1% (p/v) de BSA, pH 7,5) que contenía 0,115

$\mu\text{g/mL}$ de anti-fosfoTyr (PT66)-Criptato (CisBio) y una concentración variable de SA-XL665 (CisBio) para mantener constante la razón SA-B. Se incubó durante 3 h y se hizo la lectura en un espectrofluorímetro Victor 2V (PerkinElmer) ajustado para leer la transferencia resonante de la energía de fluorescencia.

Algunos de los acrónimos usados más arriba tienen los siguientes significados:

AA: aminoácidos

GST: glutathiona-S-transferasa

MOPS: ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico

BSA: seralbúmina bovina

ATP: adenosin tri-fosfato

EDTA: ácido etilendiaminotetracético

HEPES: ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico

La Tabla 1 representa valores de Cl_{50} para ciertos compuestos ilustrativos descritos en la invención. En la Tabla 1, "A" representa un valor de Cl_{50} menor que $0,1 \mu\text{M}$ (100 nM), "B" representa un valor de Cl_{50} en el intervalo de $0,1 \mu\text{M}$ (100 nM) a $1 \mu\text{M}$, y C representa un valor de Cl_{50} mayor que $1 \mu\text{M}$.

Tabla 1

Ejemplo nº	CI ₅₀ JAK3 (µM)	CI ₅₀ JAK2 (µM)	CI ₅₀ JAK1 (µM)
5	A	A	B
7	B	A	C
14	A	A	B
19	A	A	B
21	A	A	A
25	A	A	B
27	A	A	B
30	A	A	B
35	B	A	B
37	A	A	A

A partir de la tabla 1 se puede ver que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de las quinasas JAK1, JAK2 y JAK3. Los derivados de heteroaril imidazolona preferidos de la invención poseen un valor de CI₅₀ para la inhibición de las quinasas JAK1, JAK2 y JAK3 (determinado como se ha definido anteriormente) menor que 1 µM, preferiblemente menor que 0,5 µM para cada quinasa JAK.

Combinaciones

Los derivados de pirazol definidos aquí también se pueden combinar con otros compuestos activos en el tratamiento de enfermedad o estado morbooso susceptible de mejoría por inhibición de las quinasas Janus.

Opcionalmente, las combinaciones de la invención pueden comprender una o más sustancias activas adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas (tales como policitemia vera, trombocitemia esencial o mielofibrosis), leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; y enfermedades mediadas por el sistema inmune, más en particular en donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, ojo seco, uveítis, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica y psoriasis, tales como (a) Inhibidores de dihidrofolato reductasa, tales como Metotrexato o CH-1504; (b) Inhibidores de DHODH tales como leflunomida, teriflunomida, o los compuestos descritos en las solicitudes internacionales de patentes núms. WO2008/077639 y WO2009021696; (c) Immunomoduladores tales

como acetato de Glatiramer (Copaxone), Laquinimod o Imiquimod; (d) Inhibidores de la síntesis y reparación del ADN, tales como Mitoxantrone o Cladribine; (e) Anticuerpos anti-integrina alfa 4, tales como Natalizumab (Tysabri) (f) Antagonistas de integrina alfa 4 tales como R-1295, TBC-4746, CDP-323, ELND-002, Finategrast o TMC-2003 (g) Corticoides y glucocorticoides tales como prednisona o metilprednisolona, fluticasona, mometasona, o beta-metasona; (h) Ésteres de ácido fumárico, tales como BG-12; (i) Anticuerpos anti-TNF alfa, tales como Infliximab, Adalimumab, o Certolizumab pegol; (j) Receptores solubles de TNF alfa tales como etanercept; (k) Anticuerpos monoclonales anti-CD20 tales como Rituximab, Ocrelizumab Ofatumumab o TRU-015; (l) Anti-CD52 tales como alemtuzumab; (m) Anti-CD25 tales como daclizumab; (n) Anti-CD88, tales como eculizumab o pexelizumab; (o) Anti-IL12R /IL23R, tales como ustekinumab; (p) Inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina A o tacrolimus; (q) Inhibidores de IMPDH, tales como micofenolato mofetil; (r) Agonistas de los receptores de cannabinoides tales como Sativex; (s) Antagonistas de CCR1 de quimioquinas tales como MLN-3897 o PS-031291; (t) Antagonistas de CCR1 de quimioquinas tales como INCB-8696; (u) Inhibidores de la activación de NF-kappaB tales como MLN-0415; (v) Agonistas del receptor S1P tales como fingolimod, BAF-312, o ACT128800 o los compuestos descritos en las solicitudes internacionales de patentes núms. PCT/EP2009/007348 y PCT/EP2009/008968; (w) Inhibidores de S1P liasa tales como LX2931; (x) Inhibidores de Syk, tales como R-112; (y) Inhibidores de PKC, tales como NVP-AEB071; (z) Antagonistas de M3 tales como tiotropio o aclidinio; (aa) Agonistas beta adrenérgicos de acción prolongada tales como salmeterol, formoterol o indacaterol; (bb) Derivados de la vitamina D como calcipotriol (Daivonex); (cc) Inhibidores de fosfodiesterasa IV tales como roflumilast o GRC-4039; (dd) Inhibidores de P38 tales como ARRY-797; (ee) Inhibidores de MEK, tales como ARRY-142886 o ARRY-438162; (ff) Inhibidores de PI3K δ ; (gg) Interferones que comprenden Interferón beta 1a tal como Avonex de Biogen Idec, CinnoVex de CinnaGen y Rebif de EMD Serono, e Interferón beta 1b tal como Betaferon de Schering y Betaseron de Berlex. e (hh) Interferón alfa tal como Sumiferon MP.

Típicamente, la sustancia activa adicional no es metotrexato. Preferiblemente, la sustancia activa adicional se selecciona de (b) inhibidores de DHODH tales como leflunomida, teriflunomida, o los compuestos descritos en las solicitudes de patentes internacionales WO2008/077639 y WO2009021696; (c) Immunomoduladores tales como acetato de Glatiramer (Copaxone), Laquinimod o Imiquimod; (e) Anticuerpos anti-integrina alfa 4, tales como Natalizumab (Tysabri) (f) Antagonistas de integrina alfa 4 tales como R-1295, TBC-4746, CDP-323, ELND-002, Finategrast o TMC-2003 (g) Corticoides y glucocorticoides tales como prednisona o metilprednisolona, fluticasona, mometasona, o beta-metasona; (h) Ésteres de ácido fumárico, tales como BG-12; (i) Anticuerpos anti-TNF alfa, tales como Infliximab, Adalimumab, o Certolizumab pegol; (j) Receptores solubles de

TNF alfa tales como etanercept; (k) Anticuerpos monoclonales anti-CD20 tales como Rituximab, Ocrelizumab Ofatumumab o TRU-015; (n) Anti-CD88, tales como eculizumab o pexilizumab; (o) Anti-IL12R /IL23R, tales como ustekinumab; (p) Inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina A o tacrolimus; (q) Inhibidores de IMPDH, tales como micofenolato mofetil; (r) Agonistas de los receptores de cannabinoides tales como Sativex; (s) Antagonistas de CCR1 de quimioquinas tales como MLN-3897 o PS-031291; (t) Antagonistas de CCR1 de quimioquinas tales como INCB-8696; (u) Inhibidores de la activación de NF-kappaB tales como MLN-0415; (v) Agonistas del receptor S1P tales como fingolimod, BAF-312, o ACT128800 o los compuestos descritos en las solicitudes internacionales de patentes núms. PCT/EP2009/007348 y PCT/EP2009/008968; (w) Inhibidores de S1P liasa tales como LX2931; (x) Inhibidores de Syk, tales como R-112; (y) Inhibidores de PKC, tales como NVP-AEB071; (z) Antagonistas de M3 tales como tiotropio o aclidinio; (aa) Agonistas beta adrenérgicos de acción prolongada tales como salmeterol, formoterol o indacaterol; (bb) Derivados de la vitamina D como calcipotriol (Daivonex); (cc) Inhibidores de fosfodiesterasa IV tales como roflumilast o GRC-4039; (dd) Inhibidores de P38 tales como ARRY-797; (ee) ARRY-438162; (ff) Inhibidores de PI3K δ ; (gg) Interferon beta 1a tal como Avonex de Biogen Idec, CinnoVex de CinnaGen y Rebif de EMD Serono; e Interferon beta 1b tal como Betaferon de Schering y Betaseron de Berlex.

Más preferiblemente, la sustancia activa adicional se selecciona de (b) inhibidores de DHODH tales como leflunomida, teriflunomida, o los compuestos descritos en las solicitudes de patentes internacionales WO2008/077639 y WO2009021696; (c) Immunomoduladores tales como acetato de Glatiramer (Copaxone), Laquinimod o Imiquimod; (e) Anticuerpos anti-integrina alfa 4, tales como Natalizumab (Tysabri) (f) Antagonistas de integrina alfa 4 tales como R-1295, TBC-4746, CDP-323, ELND-002, Finategrast o TMC-2003; (g) Corticoides y glucocorticoides tales como prednisona o metilprednisolona, fluticasona, mometasona, o beta-metasona; (h) Ésteres de ácido fumárico, tales como BG-12; (i) Anticuerpos anti-TNF alfa, tales como Infliximab, Adalimumab, o Certolizumab pegol; (j) Receptores solubles de TNF alfa tales como etanercept; (k) Anticuerpos monoclonales anti-CD20 tales como Rituximab, Ocrelizumab Ofatumumab o TRU-015; (n) Anti-CD88, tales como eculizumab o pexilizumab; (o) Anti-IL12R /IL23R, tales como ustekinumab; (p) Inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina A o tacrolimus; (q) Inhibidores de IMPDH, tales como micofenolato mofetil; (r) Agonistas de los receptores de cannabinoides tales como Sativex; (s) Antagonistas de CCR1 de quimioquinas tales como MLN-3897 o PS-031291; (t) Antagonistas de CCR1 de quimioquinas tales como INCB-8696; (u) Inhibidores de la activación de NF-kappaB tales como MLN-0415; (v) Agonistas del receptor S1P tales como fingolimod, BAF-312, o ACT128800 o los compuestos descritos en las solicitudes internacionales de patentes núms. PCT/EP2009/007348 y PCT/EP2009/008968; (w) Inhibidores de S1P liasa tales

como LX2931; (x) Inhibidores de Syk, tales como R-112; (y) Inhibidores de PKC, tales como NVP-AEB071; (z) Antagonistas de M3 tales como tiotropio o aclidinio; (aa) Agonistas beta adrenérgicos de acción prolongada tales como salmeterol, formoterol o indacaterol; (bb) Derivados de la vitamina D como calcipotriol (Daivonex); (cc) Inhibidores de fosfodiesterasa IV tales como roflumilast o GRC-4039; (dd) Inhibidores de P38 tales como ARRY-797; (ff) Inhibidores de PI3K δ ; (gg) Interferon beta 1a tal como Avonex de Biogen Idec, CinnoVex de CinnaGen y Rebif de EMD Serono; e Interferon beta 1b tal como Betaferon de Schering y Betaseron de Berlex.

Ejemplos de corticoides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de JAK de la presente invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetónido, fluocinolona acetónido, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de Butixocort, RPR-10654, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato propionato de betametasona, flunisolido, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.

Ejemplos específicos de inhibidores adecuados de Syk quinasa que se pueden combinar con los inhibidores de JAK de la presente invención son fosfamatinib (de Rigel), R-348 (de Rigel), R-343 (de Rigel), R-112 (de Rigel), piceatannol, 2-(2-aminoetilamino)-4-[3-(trifluorometil)fenilamino]pirimidina-5-carboxamida, R-091 (de Rigel), bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona (R-406 de Rigel), 1-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1-ona, N-[4-[6-(ciclobutilamino)-9H-purin-2-ilamino]fenil]-N-metilacetamida (QAB-205 de Novartis), dihidrocloruro de 2-[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ilamino]piridina-3-carboxamida (BAY-61-3606 de Bayer) y AVE-0950 (de Sanofi-Aventis).

Ejemplos específicos de antagonistas de M3 adecuados (anticolinérgicos) que se pueden combinar con los inhibidores de JAK de la presente invención son sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de tropio, revatropato, espatropato, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano (en particular sales de aclidinio, más preferiblemente bromuro

142

de acilidinio), sales de 1-(2-feniletíl)-3-(9H-xanten-9-ilcarbonilo)-1-azoniabíciclo[2,2,2]octano, sales de éster endo-8-metil-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-ílico del ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxí-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), N-[1-(6-aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxí-2-fenilacetamida (J-104135), 2(R)-ciclopentil-2-hidroxí-N-[1-[4(S)-metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-ciclopentil-2-hidroxí-N-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxí-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(ciclohexilmetil)piperidin-3(R)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabíciclo[3,1,0]hex-3-il)-2-butinílico del ácido 2(R)-ciclopentil-2-hidroxí-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), UCB-101333, OrM3 de Merck, sales de 7-endo-(2-hidroxí-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatricíciclo[3,3,1,0*2,4*]nonano, sales de 7-(2,2-difenilpropionilo)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatricíciclo[3,3,1,0*2,4*]nonano, sales del éster del ácido 9-metil-9H-fluoren-9-carboxílico y 7-hidroxí-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatricíciclo[3,3,1,0*2,4*]nonano, las cuales pueden estar todas en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos y, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles. Entre las sales se prefieren cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

Ejemplos específicos de agonistas beta adrenérgicos adecuados de acción prolongada (β_2 -agonistas) que se pueden combinar con los inhibidores de JAK de la presente invención son sulfato de terbutalina, fumarato de eformoterol, fumarato de formoterol, bambuterol, hidrocloreuro de procaterol, hidrocloreuro de sibenadet, hidrocloreuro de mabuterol, sulfato de albuterol, sulfato de salbutamol, xinafoato de salmeterol, hidrocloreuro de carmoterol, hidrocloreuro de (R)-albuterol, hidrocloreuro de Levalbuterol; hidrocloreuro de Levosalbutamol; hidrocloreuro de (-)-Salbutamol, tartrato de (R,R)-Formoterol; tartrato de Arformoterol, sulfato de Bedoradrina, Indacaterol, hidrocloreuro de Trantinterol, AZD-3199, GSK-159802; GSK-597901, GSK-678007, GSK-642444; GSK-961081; AR-C98955AA, hidrocloreuro de Milveterol, BI-1744-CL, y compuestos descritos en las solicitudes de patentes internacionales núms. WO2007/124898, WO2006/122788A1, WO2008/046598 y WO2008095720

Ejemplos específicos de inhibidores adecuados de fosfodiesterasa IV que se pueden combinar con los inhibidores de JAK de la presente invención son dimaleato de benafentrina, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamfilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tipelukast, tofimidast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, hidrocloreuro de drotaverina, lirimidast, roflumilast, cilomidast, oglemidast, apremilast, tetomidast, filaminast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentilo)-4-metoxifenil]-2-feniletíl]piridina (CDP-840), N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-2-[1-

(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-Fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina (NCS-613), N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolina-5-carboxamida (D-4418), hidrocloreuro de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina (V-11294A), hidrocloreuro de 6-[3-(N,N-Dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolina-3-carboxamida (GSK-256066), 4-[6,7-Dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona (T-440), ácido (-)-trans-2-[3'-[3-(N-ciclopropilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-1-il]-3-fluorobifenil-4-il]ciclopropanocarboxílico (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, GRC-4039, CDC-801, 5(S)-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona (IPL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) y las sales reivindicadas en las solicitudes internacionales de patentes núms. WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

δyEjemplos de inhibidores adecuados de PI3Kδy que se pueden combinar con los inhibidores de JAK de la presente invención son 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(3-quinolinil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propanonitrilo (BEZ-235 de Novartis), CAL-101 (de Calistoga Pharmaceuticals) y N-etil-N'-[3-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirido[2,3-b]pirazin-6-il]tiourea (AEZS-126 de Aeterna Zentaris).

Los compuestos de fórmula (I) y las combinaciones que se describen aquí se pueden usar en el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; y enfermedades mediadas por el sistema inmune, en donde el uso de un inhibidor de JAK es de esperar que tenga un efecto beneficioso, por ejemplo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal (tal como colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn), ojo seco, uveítis, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica y psoriasis. Los compuestos de fórmula (I) y las combinaciones que se describen aquí también se pueden usar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) y las combinaciones que se describen aquí se pueden usar en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos. En este aspecto, el tratamiento se efectúa por inhibición de quinasas Janus en el paciente. En otro aspecto, los compuestos de fórmula (I) y las combinaciones que se describen aquí se pueden usar en el tratamiento de rechazo de trasplantes de médula ósea y órganos; enfermedades inmunitarias y enfermedades inflamatorias, por ejemplo rechazo de trasplantes de médula

ósea y órganos; y enfermedades inmunitarias, v.g. rechazo de trasplantes de médula ósea y órganos.

El tratamiento de estas enfermedades y estado se efectúa típicamente inhibiendo las quinasas Janus (JAK) en el paciente. Los compuestos de fórmula (I) y las combinaciones que se describen aquí se pueden usar en la inhibición de quinasas Janus (JAK).

Los compuestos activos en la combinación se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración separada, simultánea, conjunta o secuencial por la misma ruta o por una ruta diferente.

Se contempla que todos los agentes activos se administren al mismo tiempo, o en momentos muy cercanos. Alternativamente, uno o dos agentes activos se pueden tomar por la mañana y el o los demás el mismo día más tarde. O, en otro escenario, uno o dos agentes activos se podrían tomar dos veces al día y el o los demás una vez al día, ya sea en el mismo momento de una de las administraciones que se hacen dos veces al día, o en otro momento. Preferiblemente, al menos dos y más preferiblemente todos los agentes activos se tomarían juntos al mismo tiempo. Preferiblemente, al menos dos, y más preferiblemente todos los agentes activos se administrarían como una mezcla.

La invención también se refiere a un producto de combinación de los compuestos que se describen aquí junto con uno o más de otros agentes terapéuticos para uso en el tratamiento de enfermedad o estado morbooso susceptible de mejoría por inhibición de quinasas Janus (JAK), en particular en donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades mieloproliferativas, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; enfermedades inmunitarias y enfermedades inflamatorias, por ejemplo trastornos mieloproliferativos, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; y enfermedades mediadas por el sistema inmune. De modo más particular, el estado patológico o la enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, ojo seco, uveítis, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica y psoriasis.

En un aspecto, el producto de combinación puede ser para el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos. En este aspecto, el tratamiento se efectúa por inhibición de quinasas Janus en el paciente. En otro aspecto, el producto de combinación se puede usar en el tratamiento de rechazo de trasplantes de médula ósea y órganos; enfermedades inmunitarias y enfermedades

inflamatorias, por ejemplo rechazo de trasplantes de médula ósea y órganos; y enfermedades inmunitarias, v.g. rechazo de trasplantes de médula ósea y órganos.

El tratamiento de estas enfermedades y estado se efectúa típicamente inhibiendo las quinasas Janus (JAK) en el paciente. El producto de combinación se puede usar en la inhibición de quinasas Janus (JAK).

La invención también abarca el uso de una combinación de los compuestos de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos para la fabricación de una formulación o un medicamento para tratar estas enfermedades.

La invención también proporciona un método de tratamiento de enfermedad o estado morbo susceptible de mejoría por inhibición de quinasas Janus (JAK), en particular en donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades mieloproliferativas, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; enfermedades inmunitarias y enfermedades inflamatorias, por ejemplo trastornos mieloproliferativos, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; y enfermedades mediadas por el sistema inmune. De modo más particular, el estado patológico o la enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, ojo seco, uveítis, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica y psoriasis. que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de los compuestos que se describen aquí junto con uno o más de otros agentes terapéuticos. En particular, el tratamiento se efectúa por inhibición de quinasas Janus en el paciente.

La invención también proporciona un método de inhibición de quinasas Janus en un paciente con necesidad de ello, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de los compuestos que se describen aquí junto con uno o más de otros agentes terapéuticos a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

Los compuestos activos en las combinaciones de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que se trata, p. ej. por vía oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, etc); por vía tópica (como cremas, pomadas, lociones, atomizadores nasales o aerosoles, etc); por inyección (subcutánea,

intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o por inhalación (como polvo seco, solución, dispersión, etc).

Los compuestos activos en la combinación, es decir, los derivados de pirazol de la invención, y el resto de compuestos activos opcionales se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por una vía diferente.

Una realización de la presente invención consiste en un kit que comprende un derivado de pirazol que se describe aquí junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; enfermedades inmunitarias y enfermedades inflamatorias, por ejemplo trastornos mieloproliferativos, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; y enfermedades mediadas por el sistema inmune, y más particularmente útil en el tratamiento de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, ojo seco, uveítis, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica y psoriasis.

Otra realización de la presente invención consiste en un envase que comprende un derivado de pirazol que se describe aquí y otro compuesto activo útil en el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; enfermedades inmunitarias y enfermedades inflamatorias, por ejemplo trastornos mieloproliferativos, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; y enfermedades mediadas por el sistema inmune, y más particularmente útil en el tratamiento de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, ojo seco, uveítis, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica y psoriasis.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden los compuestos de la invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable junto con uno o más de otros agentes terapéuticos para uso en el tratamiento de enfermedad o estado morbozo susceptible de mejoría por inhibición de quinasas Janus (JAK), tales como las descritas aquí previamente.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de enfermedad o estado morbozo susceptible de mejoría por inhibición de quinasas Janus (JAK), en particular en donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades mieloproliferativas, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; enfermedades inmunitarias y enfermedades inflamatorias, por ejemplo trastornos mieloproliferativos, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; y enfermedades mediadas por el sistema inmune, y más particularmente en donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, ojo seco, uveítis, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica y psoriasis; La invención también abarca el uso de una composición farmacéutica de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar estas enfermedades.

En un aspecto, la composición farmacéutica puede ser para el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos. En este aspecto, el tratamiento se efectúa por inhibición de quinasas Janus en el paciente. En otro aspecto, la composición farmacéutica se puede usar en el tratamiento de rechazo de trasplantes de médula ósea y órganos; enfermedades inmunitarias y enfermedades inflamatorias, por ejemplo rechazo de trasplantes de médula ósea y órganos; y enfermedades inmunitarias, v.g. rechazo de trasplantes de médula ósea y órganos.

El tratamiento de estas enfermedades y estados se efectúa típicamente inhibiendo las quinasas Janus (JAK) en el paciente. La composición farmacéutica se puede usar en la inhibición de quinasas Janus (JAK).

La invención también proporciona un método de tratamiento de enfermedad o estado morbozo susceptible de mejoría por inhibición de quinasas Janus (JAK), en particular en donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de enfermedades mieloproliferativas, leucemia, enfermedades malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; enfermedades inmunitarias y enfermedades inflamatorias, por ejemplo trastornos mieloproliferativos, leucemia, enfermedades

malignas linfoides y tumores sólidos; rechazo de trasplantes de médula ósea y de órganos; y enfermedades mediadas por el sistema inmune, y más particularmente en donde la afección patológica o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, ojo seco, uveítis, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica y psoriasis, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica definida aquí. En particular, el tratamiento se efectúa por inhibición de quinasas Janus en el paciente.

La invención también proporciona un método de inhibición de quinasas Janus en un paciente con necesidad de ello, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se define aquí a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos una pirazol de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El principio activo puede comprender del 0,001% al 99% en peso, preferiblemente del 0,01% al 90% en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si la dilución se ha hecho antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se preparan en una forma adecuada para administración oral, inhalación, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son bien conocidos per se y los excipientes que se usan realmente dependen, entre otros, del procedimiento deseado de administración de las composiciones.

Las composiciones para administración oral pueden tener forma de comprimidos, comprimidos de liberación retardada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, soluciones para inhalación, polvo seco para inhalación o preparaciones líquidas, tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, todas ellas conteniendo el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden hacer por métodos bien conocidos en la técnica.

Los diluyentes que se pueden usar en la Preparación de las composiciones incluyen diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el principio activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si así se desea. Los comprimidos o las cápsulas pueden

contener convenientemente 0,0-3000 mg, más preferiblemente 0,5-1000 mg de principio activo o la cantidad equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La composición líquida concebida para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal u otro derivado soluble del compuesto activo junto con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo de la invención, insoluble, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o un agente aromatizante.

Las composiciones para inyección parenteral se pueden preparar a partir de sales solubles, que se pueden liofilizar o no y que se pueden disolver en un medio acuoso apirógeno u otro fluido apropiado para inyección parenteral.

Las composiciones para administración tópica pueden tener forma de pomadas, cremas o lociones, todas ellas conteniendo el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden hacer por métodos bien conocidos en la técnica.

Normalmente las dosis eficaces están en el intervalo de 0,0-3000 mg, más preferiblemente 0,5-1000 mg de principio activo o la cantidad equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, por día.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en el sector farmacéutico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o granulado; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también se puede presentar como un bolo, electuario o pasta.

Una formulación de jarabe generalmente consistirá en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con agentes saborizantes o colorantes.

Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico rutinariamente usado para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábica, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.

Se puede fabricar un comprimido por prensado o moldeo, opcionalmente con uno o más principios auxiliares. Los comprimidos obtenidos por prensado se pueden preparar prensando en una máquina adecuada el principio activo en una forma de fluencia libre tal como polvo o granulado, opcionalmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, tensioactivo o dispersante.

Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden estar recubiertos o ranurados y se pueden formular de manera que proporcionen liberación lenta o controlada del principio activo contenido en ellos.

Cuando la composición está en forma de cápsula, cualquier encapsulación rutinaria es adecuada, por ejemplo, usando los vehículos mencionados anteriormente en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones de polvo seco para liberación tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada para usar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 2 μg y 150 μg de cada ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente, el o los principios activos se pueden presentar sin excipientes.

El envasado de la formulación para inhalación puede realizarse usando dispositivos inhaladores adecuados tales como el Genuair® (antiguamente Novolizer® SD2FL) que se describe en las siguientes solicitudes de patente: WO97/000703, WO03/000325 y WO2006/008207.

Las composiciones típicas para administración nasal incluyen las que se han mencionado antes para inhalación e incluyen adicionalmente composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad que se pueden administrar por medio de una bomba nasal.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta o están en forma de un apósito, parche o membrana medicado.

Preferiblemente la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo un comprimido, cápsula o dosis medida de aerosol, de manera que el paciente se puede administrar una dosis individual.

La cantidad de cada principio activo que se requiere para producir un efecto terapéutico variará lógicamente dependiendo del principio activo particular, la vía de administración, el paciente en tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se trata.

Las siguientes formas de preparaciones se citan como ejemplos de formulaciones:

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

Se prepararon 50.000 cápsulas, conteniendo cada una 100 mg de (S)-N-(1-feniletil)-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina (principio activo), de acuerdo con la siguiente formulación:

Ingrediente activo	5 Kg
Lactosa monohidratada	10 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg
Almidón de maíz	1 Kg
Estearato de magnesio	0,2 Kg

Procedimiento

Los principios anteriores se tamizaron a través de un tamiz de malla 60, se cargaron en un mezclador adecuado y, con la mezcla, se rellenaron 50.000 cápsulas de gelatina.

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2

Se prepararon 50.000 comprimidos, cada uno de ellos conteniendo 50 mg of N-bencil-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina (principio activo), a partir de la siguiente formulación:

Ingrediente activo	2,5 Kg
Celulosa microcristalina	1,95 Kg
Lactosa secada por pulverización	9,95 Kg
Carboximetil-almidón	0,4 Kg
Estearilfumarato de sodio	0,1 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg

Procedimiento

Todos los materiales en polvo se hicieron pasar a través de un tamiz con una abertura de 0,6 mm, después se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se comprimieron formando comprimidos de 300 mg usando sacabocados de bisel plano y disco de 9 mm.

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 3

Se prepararon 50.000 comprimidos, conteniendo cada uno 50 mg de (S)-N-(1-feniletil)-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina (principio activo), a partir de la siguiente formulación:

Ingrediente activo	2,5 Kg
Celulosa microcristalina	1,95 Kg
Lactosa secada por pulverización	9,95 Kg
Carboximetil-almidón	0,4 Kg
Estearilfumarato de sodio	0,1 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg

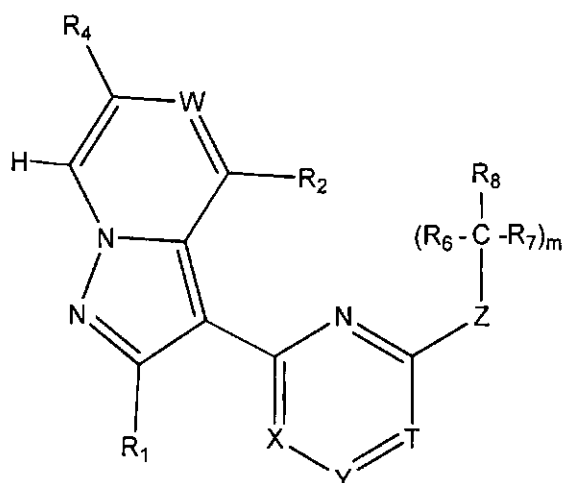
Procedimiento

Todos los materiales en polvo se hicieron pasar a través de un tamiz con una abertura de 0,6 mm, después se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se comprimieron formando comprimidos de 300 mg usando sacabocados de bisel plano y disco de 9 mm. El tiempo de disgregación de los comprimidos fue de unos 3 minutos.

Las modificaciones que no afectan, ni alteran, ni cambian, ni modifican los aspectos esenciales de los compuestos, combinaciones o composiciones farmacéuticas que se han descrito, están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable:



Fórmula (I)

en donde

m es 0, 1 o 2;

W representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_3$, preferiblemente un grupo $-CR_3$;

Z representa un grupo $-NR_5$;

T representa un grupo $-CR_9$;

X representa un átomo de nitrógeno e Y representa un grupo $-CR_9$; o X representa un grupo $-CR_9$ e Y representa N , en donde cuando R_8 representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dicho grupo heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico, y siempre que este sustituyente sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico sea distinto de un grupo terc-butoxicarbonilo;

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-NH_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

R₆ y R₇ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;

R₈ representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; un grupo haloalquilo C₁-C₄; un grupo cicloalquilo C₃-C₇, donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo -(CH₂)_n-OR en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃; un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo tetrahidropiranilo, donde dicho grupo tetrahidropiranilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃;
- un átomo de halógeno;
- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;
- un grupo 1,2,4-triazolilo; y
- un grupo -C(O)-(CH₂)_n-R'', en donde n es 0 o 1 y R'' es -NH₂, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo cicloalquilo C₃-C₇; y

R₉ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃ o un grupo -NH₂;

distinto de:

(S)-3-(4-(1-Acetilpiperidin-3-ilamino)-5-aminopirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridine-5-carbonitrilo;

2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidine-4,5-diamina;

3-(5-amino-4-(8-fluorocroman-4-ilamino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridine-5-carbonitrilo;
 3-(5-amino-4-(trans-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridine-5-carbonitrilo;
 3-[5-Nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridine-5-carbonitrilo;
 3-(5-amino-4-(8-fluorocroman-4-ilamino)pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridine-5-carbonitrilo;
 3-(5-amino-4-(4,4-difluorociclohexilamino)pirimidin-il)pirazolo[1,5-a]piridine-5-carbonitrilo; y
 3-(5-amino-4-(1,1-dioxotetrahidrothien-3-il)aminopirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridine-5-carbonitrilo.

2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde en el compuesto de fórmula (I) R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; un grupo tetrahidropiranilo, donde dicho grupo tetrahidropiranilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; y un grupo piperidinilo, en donde dicho grupo piperidinilo está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos en el nitrógeno del anillo del grupo piperidinilo, donde dichos sustituyentes se seleccionan de

- un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;
- un átomo de halógeno;
- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano;
- un grupo 1,2,4-triazolilo; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es $-NH_2$, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 .

3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde en el compuesto de fórmula (I)

m es 0, 1 o 2;

W representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_3$, preferiblemente un grupo $-CR_3$;

Z representa un grupo $-NR_5$;

X representa un átomo de nitrógeno e Y representa un grupo $-CR_9$; o X representa un grupo $-CR_9$ e Y representa N, en donde cuando R_8 representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dicho grupo heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico, y siempre que este sustituyente sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico sea distinto de un grupo terc-butoxicarbonilo;

T representa un grupo $-CR_9$;

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-NH_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ,

R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxil; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

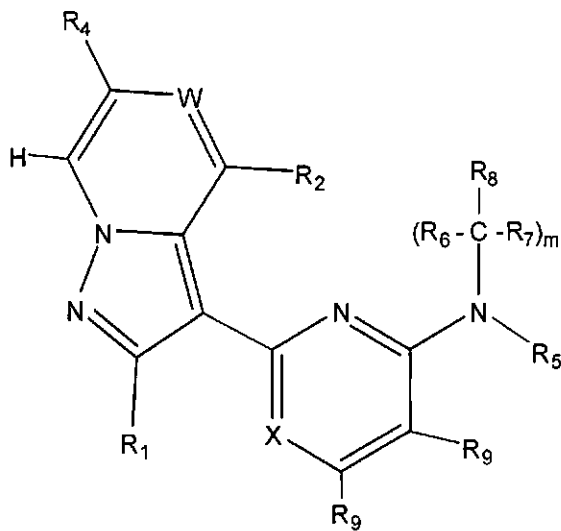
-un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y

-un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es $-NH_2$, un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; y

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3, en donde en el compuesto de fórmula (I) R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 .

5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende un compuesto de fórmula (I-a):



Fórmula (I-a)

en donde

m es 0, 1 o 2;

W representa un átomo de nitrógeno o un grupo $-CR_3$, preferiblemente un grupo $-CR_3$;

X representa un átomo de nitrógeno;

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-NH_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ,

R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxil; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; y

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 5, donde en el compuesto de fórmula (I-a):

m es 0 o 1;

R_1 representa un átomo de hidrógeno;

R_2 representa un átomo de hidrógeno;

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo ciano;

R_4 representa un átomo de hidrógeno;

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ,

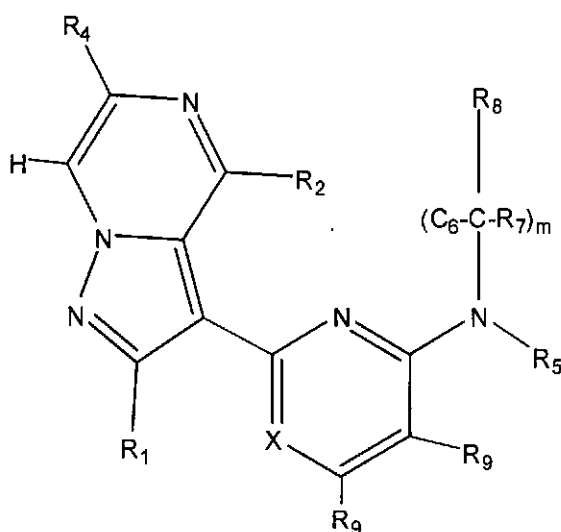
R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido

con uno o más grupos hidroxilo; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y
- un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 , o un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; y

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende un compuesto de fórmula (I-b):



Fórmula (I-b)

en donde

m es 0, 1 o 2;

X representa un átomo de nitrógeno;

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-NH_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ,

R_8 representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 ; un grupo haloalquilo C_1-C_4 ; un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxil; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; un grupo $-(CH_2)_n-OR$ en donde n es 0 o 1 y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

-un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y

-un grupo $-C(O)-(CH_2)_n-R''$, en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 ; y

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 .

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, donde en el compuesto de fórmula (I-b):

m es 0 o 1;

X representa un átomo de nitrógeno;

R_1 representa un átomo de hidrógeno;

R_2 representa un átomo de hidrógeno;

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ;

R_6 y R_7 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_3 ,

R₈ representa un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆; un grupo cicloalquilo C₃-C₇, en donde dicho grupo cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxil; un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno; y un grupo piperidinilo, donde dicho grupo piperidinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

- un grupo piridilo, donde dicho grupo piridilo está no sustituido o sustituido con uno o más grupos ciano; y
- un grupo -C(O)-(CH₂)_n-R'', en donde n es 0 o 1 y R'' es un grupo ciano, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃, o un grupo haloalquilo C₁-C₃; y

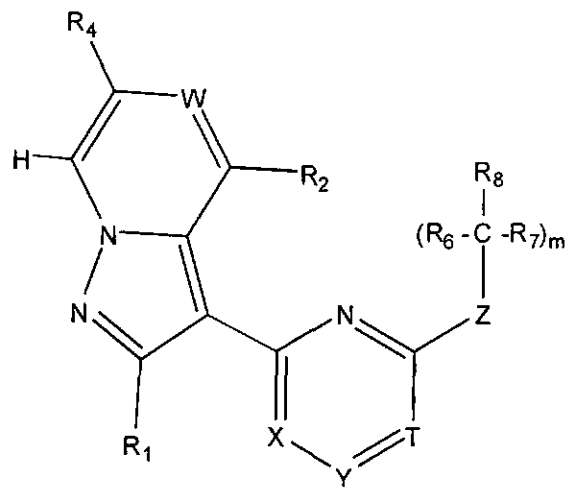
R₉ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₃.

9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es uno de:

- 3-(4-[[[(1S)-1-Feniletil]amino]pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-{4-[(Ciclohexilmetil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-[4-(Bencilamino)pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-{4-[(2,2-Dimetilpropil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-(4-[[[(1S)-2-Metoxi-1-metiletal]amino]pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-{4-[(2,2,2-Trifluoroetil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- N-(1-Feniletal)-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilpirimidin-4-amina;
- 3-(4-[[[(3R)-1-(Cianoacetil)piperidin-3-il]amino]pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-(4-[[[(3R)-1-Acetilpiperidin-3-il]amino]pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-(4-[[[(3R)-1-(5-Cianopiridin-2-il)piperidin-3-il]amino]pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-(4-[[[(3R)-1-(3,3,3-Trifluoropropanoil)piperidin-3-il]amino]pirimidin-2-il]pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-{4-[[[(3R)-1-(Cianoacetil)piperidin-3-il](metil)amino]pirimidin-2-il}pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- 3-(4-[(*Trans*)-4-Hidroxiciclohexilamino]pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina-5-carbonitrilo;
- N-(Ciclohexilmetil)-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;
- (S)-N-(1-feniletal)-2-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
- N-Bencil-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;
- N-(2,2-Dimetilpropil)-2-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilpirimidin-4-amina;

3-Oxo-3-((3*R*)-3-[(2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)propanonitrilo;
 6-((3*R*)-3-[(2-Pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il) nicotinonitrilo;
 2-Pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il-*N*-[(3*R*)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-3-il]pirimidin-4-amina;
 3-((3*R*)-3-[Metil(2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-((3*R*)-3-[(5-Cloro-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-((3*R*)-3-[(5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 5-Fluoro-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il-*N*-[(3*R*)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil) piperidin-3-il]pirimidin-4-amina;
 3-((3*R*)-3-[(5-Metil-2-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilpirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 (*S*)-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
N-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
 5-cloro-*N*-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidin-4-amina;
*N*⁴-(4,4-difluorociclohexil)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidina-4,5-diamina;
 (*S*)-5-cloro-*N*-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirimidina-4-amina;
 2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)-*N*⁴-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidina-4,5-diamina;
 (*R*)-3-oxo-3-(3-(6-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;
 (*R*)-3-oxo-3-(3-(6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;
 (*R*)-3-oxo-3-(3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)propanonitrilo;
 3-(3-(5-fluoro-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-(3-(5-cloro-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-(4-fluoro-3-(6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
 3-(4-metil-3-(6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirazin-2-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo;
N-(1-(4*H*-1,2,4-Triazol-3-il)piperidin-3-il)-6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirazina-2-amina;
N-(1-(4*H*-1,2,4-Triazol-3-il)piperidin-3-il)-2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)pirimidin-4-amina;
N-[(3*R*)-1-(Aminoacetil)piperidin-3-il]-6-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilpirazin-2-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, *N*-óxidos o derivados deuterados de los mismos.

RESUMEN

Fórmula (I)

Se describen nuevos derivados de pirazol que tienen la estructura química de fórmula (I); así como un procedimiento para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia como inhibidores de quinasas Janus (JAK).

165

Notaría Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 1

DE LA ESCRITURA NUMERO:
FECHA: 13/Mayo/2010

2518

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



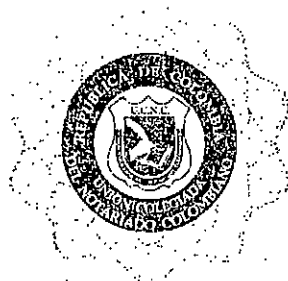
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 2518
 DOS MIL QUINIENTOS DIECIOCHO
 DE FECHA: TRECE (13) DE MAYO
 DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010)
 OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO

DE BOGOTA D.C.

CLASE DE ACTO O CONTRATO: PODER ESPECIAL

DE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3
 A : LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ C.C. 35.456.344
 NIDIA OSORIO LÓPEZ C.C. 39.787.682
 OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA C.C. 79.524.634
 EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY C.C. 52.006.265
 JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, AMPARO QUINERO -
 ARTURO Notaria sexta (6a.) de éste círculo notarial, se

otorgó la presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos:

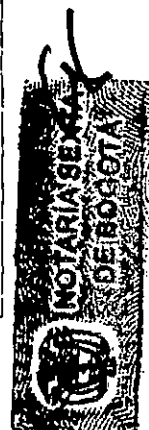
COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:-----

ESTIPULACIONES: -----

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.** -----

SEGUNDA: Que **ALMIRALL, S.A.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de España, domiciliada en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **ALMIRALL, S.A.**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número



39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **02 de Octubre de 2009** -----

25421

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA



REPRESENTACION

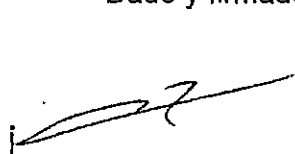
ALMIRALL, S.A.; domiciliado en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

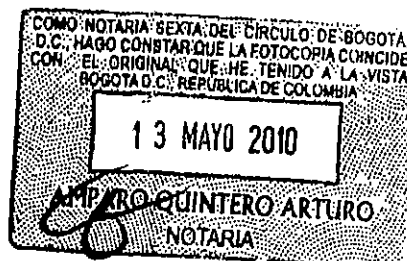
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

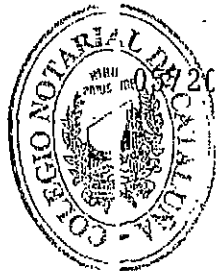
Dado y firmado en Barcelona. - 2 OCT. 2009


Pío Orviz
Apoderados


Pedro Berga



NOTARIA SEXTA



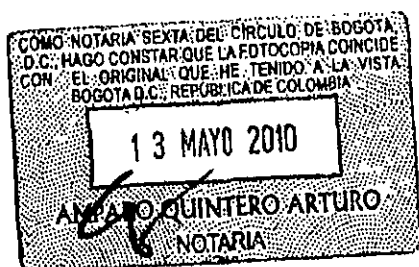
LEGITIMACIÓN: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE: -----

Que reputo legítimas y auténticas, las firmas y rúbricas que anteceden, de DON PIO ORVIZ DIAZ y DON PEDRO BERGA MARTI, por ser de mí conocidas, puestas en este documento, en su condición de apoderados de la entidad mercantil "ALMIRALL, S.A." en uso de los poderes que dicha Sociedad les tienen conferidos, los cuales están debidamente inscritos en el Registro Mercantil de Barcelona. -----

Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta en la que ha quedado debidamente acreditada la representación de dichos señores en nombre de la Sociedad, de esta misma fecha y protocolo, número 1544.

Anotado en mi Libro Indicador del año 2.009 (Sección Segunda). Asiento 880, -----

En Barcelona, a - 2 OCT. 2009



EL SIGNO, FIRMA Y RÚBRICA DEL NOTARIO QUE CEPA EN ESTE FOLIO, HA SIDO APOSTILLADO Y ANOTADO EN EL LIBRO INDICADOR DEL AÑO 2009, EN EL LIBRO REGISTRO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA.

901525858



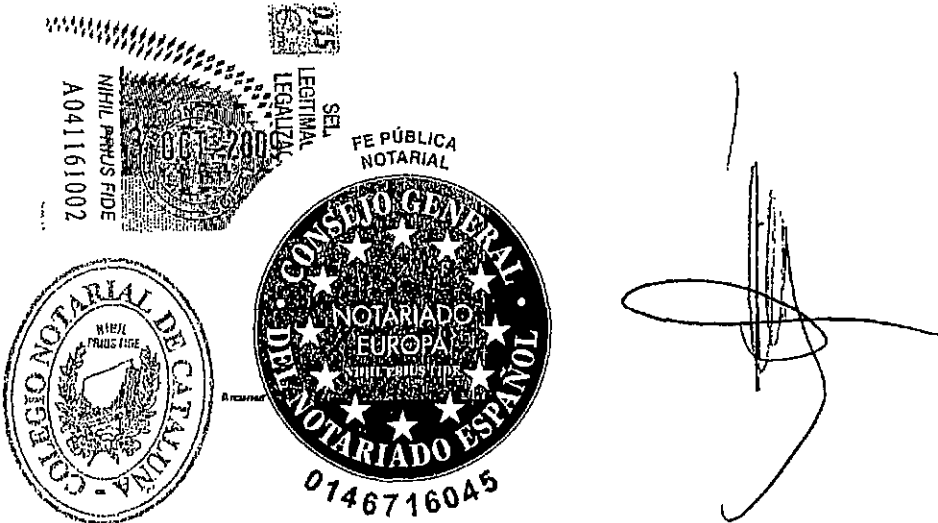
A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

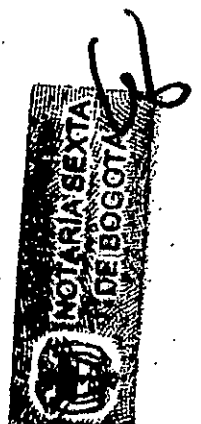
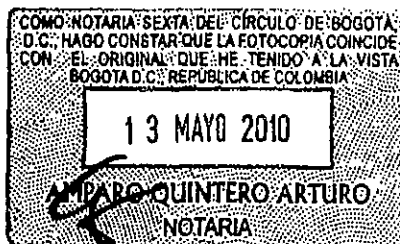
1. País ESPAÑA-----
- El presente documento público -----
2. ha sido firmado por DON SALVADOR CARBALLO CASADO -----
3. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de
don Pio Orviz Díaz y don Pedro Berga Martí, en documento de ---
representación, en representación de ALMIRALL, S.A., conforme -
Acta, número 1544/2009, de fecha 2 de octubre de 2009. -----
4. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de -----
BARCELONA-----

CERTIFICADO

5. en BARCELONA-----
6. el día 13 de octubre de 2009-----
7. por DON JOSÉ ALBERTO MARÍN SÁNCHEZ, Vicedecano de la Junta ----
Directiva del Ilustre Colegio Notarial de Cataluña.-----
8. bajo el número: -54881/2009-----
9. Sello/timbre: 10. Firma:



José Alberto Marín Sánchez
Vicedecano





01



* 9 1 8 9 9 9 3 ? *

169

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010

HORA 11:40:27

R028324365

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRAN JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL *
* DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA. LAS INSCRIPCIONES DE *
* CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. *
* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL, QUINTO *
* PISO, O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 5941000 EXTENSION 2899.*

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974, INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983, INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

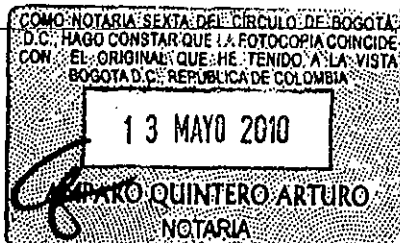
CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).--.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU



NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337
7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO. 1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO. 1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO. 2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO. 2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO. 3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO. 3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO. 4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO. 4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO. 4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO. 4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO. 4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO. 4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO. 5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO. 5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO. 5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO. 5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO. 6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO. 6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO. 6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

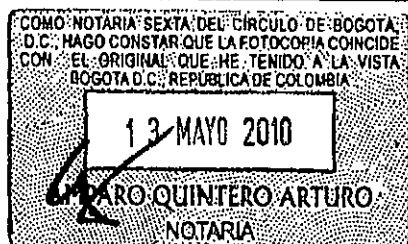
E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

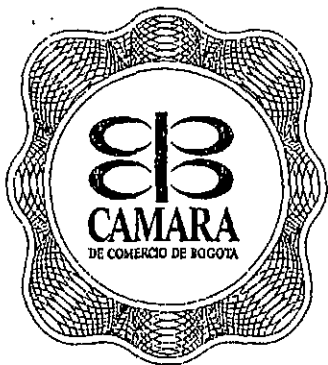
CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL





01



* 9 1 8 9 9 9 3 8 *

140

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010

HORA 11:40:27

R028324365

PAGINA: 2 de 3

MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 0000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

C.C. 0000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTAN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

13 MAYO 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

DIRECTOR

GALLON GIRALDO CARLOS

C.C. 0000000019066425

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES: A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

C.C. 000000002877024

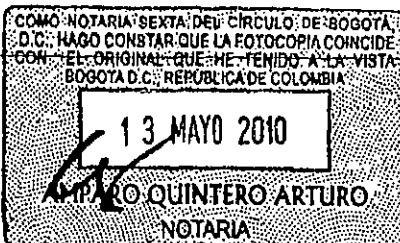
CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

* * *
* * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.





01



* 9 1 8 9 9 9 3 9 *

171

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010

HORA 11:40:27

R028324365

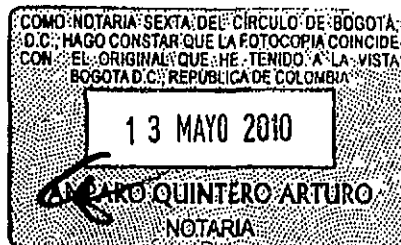
PAGINA: 3 de 3

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q





por **ALMIRALL, S.A.**, documento que está debidamente legalizado -----

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme

con el contenido de esta escritura pública -----

----- **HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA** -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mí el NOTARIO QUE AUTORIZA -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 42.860 -----

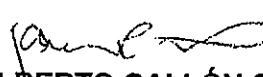
IVA 16% \$ 11.575 -----

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: -----

7 700034 726350 - 7 700034 726343 -----

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE


CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19066728

TEL 3473611

REPRESENTANTE LEGAL DE CAVELIER ABOGADOS

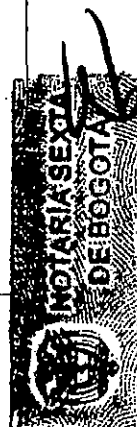


AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTÁ D.C.

T2683/10.PG.Angelica

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO



ES FIEL Y PRIMERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA
PUBLICA NUMERO 2518 DE FECHA 13 DE MAYO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 07 HOJAS RUBRICADAS
EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA,
MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER
EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA D.C. MAYO 14 DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2009

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

173

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 108304

Bogotá D.C., Octubre 10 de 2014 - 12:40:15

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	702199256	10/10/2014	6.834.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	464.000.00	464.000.00
			\$464.000.00

=====

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-225908-00000-0000

Fecha: 2014-10-10 16:54:07
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 173

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-115817-00014-0000

Fecha: 2014-10-10 16:54:07
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 851 DIVISIONALDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 173

020: 27153-844-035-7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 10 de 2014 - 12:40:17