# INHIBIDORES DE LA PROTEINA QUINASA C Y MÉTODOS DE SU USO

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

**[0001]** La presente invención se refiere a nuevos compuestos y sus tautómeros y estereoisómeros, y sales, ésteres, metabolitos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones de los nuevos compuestos junto con vehículos farmacéuticamente aceptables, y usos de los nuevos compuestos, ya sea solos o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, en la profilaxis o el tratamiento de cáncer.

## FUNDAMENTO

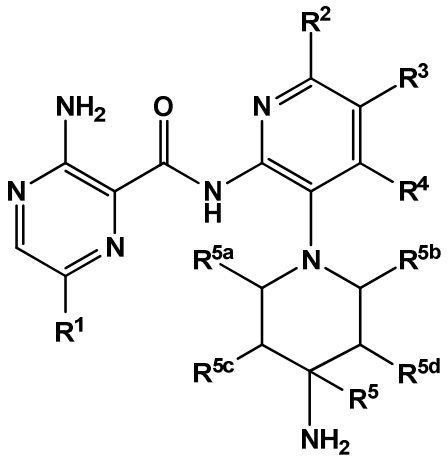
**[0002]** El melanoma uveal es el tumor maligno intraocular primario más común en los adultos. Ciertos inhibidores de proteína quinasa se describen en Internacional Publ. Nos. WO 02/38561 y WO 2008/106692. Se ha mostrado que un inhibidor de la proteína quinasa C (PKC), sotrastaurina, tiene actividad contra ciertos isotipos PKC y sólo recientemente se ha demostrado que inhibe el crecimiento de células de melanoma uveal que albergan mutaciones de GNAQ dirigidas a las vías PKC / ERK1 / 2 y PKC / NF-κB (ver X. Wu, en Mol. Cancer Ther., Vol. 11, paginas 1905-1914, 2012). Un ensayo clínico que estudia el uso de la sotrastaurina para tratar a pacientes que tienen melanoma uveal está en curso. Sin embargo, todavía sigue habiendo una necesidad no satisfecha de proporcionar inhibidores de la PKC de próxima generación para el tratamiento de melanoma uveal que tengan eficacia mejorada en cantidades de dosis inferiores para lograr regresión del tumor, mejora de la potencia, actividad de hERG, absorción, tolerancia gastrointestinal y selectividad de quinasa.

**[0003]** El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) representa el subtipo más común de linfoma maligno y es heterogéneo con respecto a la morfología, biología y presentación clínica. El inhibidor de PKC, sotrastaurina (AEB071), se ha demostrado que inhibe selectivamente el crecimiento de las células DLBCL CD79-mutantes (ver T. Naylor, en Cancer Res., Vol. 71 (7), 2643-2653, 2011). Además, el estudio sugiere que la

sotrastaurina mostró sinergia significativa cuando se combina con el inhibidor de mTOR everolimus (Afinitor ™). Un ensayo clínico que estudia el uso de la sotrastaurina para tratar a pacientes con DLBCL portadoras de la mutación CD79 está en curso. Sin embargo, todavía sigue habiendo una necesidad no satisfecha de proporcionar inhibidores de la PKC de próxima generación para el tratamiento de DLBCL que tengan eficacia mejorada en cantidades de dosis inferiores para lograr regresión del tumor, mejora de la potencia, perfil PK, absorción, tolerancia gastrointestinal y selectividad de quinasa.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

**[0004]** Los nuevos compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadores de solubilidad o profármacos de las mismas se proporcionan de la fórmula (I):




(I)

en donde:

R1 es arilo de 6-10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: O, N y S, dicho heteroarilo o arilo cada uno sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, alquinilo $C_{2-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, CN, alquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, $CONH_2$, alquilo $CONHC_{1-3}$, arilo $CONHC_{6-10}$, $SO_2NH_2$, alquilo $SO_2NHC_{1-3,}$ arilo $SO_2NHC_{6-10}$ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

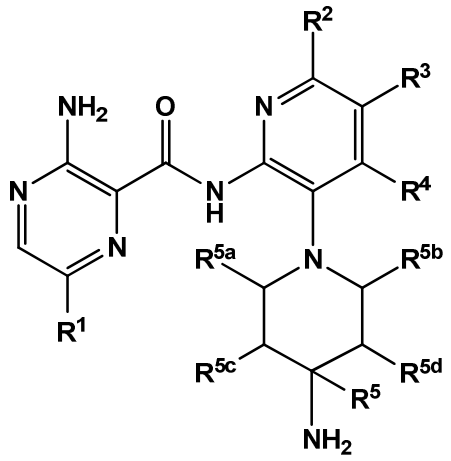
R2, R3 y R4 son cada uno independientemente H, $^2H$, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$ o alquilo $C_{1-3,}$ opcional sustituido por uno a dos de hidroxilo, halógeno y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

R5 es H, $^2H$, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$, $CH_2OH$, alquilo $C_{1-3,}$ $CH_2$-O-alquilo$C_{1-3}$ o $CH_2$-O-haloalquilo$C_{1-3}$, dicho alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido por H, F, OH, alcoxilo $C_{1-3}$ y haloalcoxilo $C_{1-3;}$

R5a y R5b son cada uno independientemente H, $^2H$, alquilo $C_{1-3}$, dicho alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido por F, OH, o alcoxilo $C_{1-3}$, o R5a y R5b se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno o etileno; y

R5c y R5d son cada uno independientemente H, $^2H$, F, -OH, alquilo $C_{1-3}$, dicho alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido por F, OH, o alcoxilo $C_{1-3}$, o R5c y R5d se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o -$CH_2$-O-.

**[0005]** En una modalidad separada, los compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadoras de solubilidad o profármacos de los mismos se proporcionan de la fórmula (Ia):




(Ia)

en donde:

R1 es arilo C6-10 opcionalmente sustituido, dicho arilo siendo opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente a partir del grupo que consta de: H, $^2$H, halógeno, alquinilo $C_{2-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, CN, alquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, $CONH_2$, alquilo $CONHC_{1-3}$, arilo $CONHC_{6-10}$, $SONH_2$, alquilo $SONHC_{1-3}$, arilo $SONHC_{6-10}$ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2$H, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

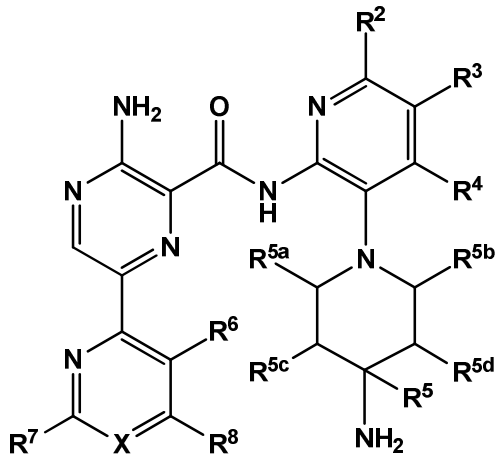
R2, R3 y R4 son cada uno independientemente H, $^2$H, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$ o alquilo $C_{1-3,}$ opcional sustituido por uno a dos de hidroxilo, halógeno y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

R5 es H, $^2H$, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$, $CH_2OH$, alquilo $C_{1-3}$, $CH_2$-O-alquilo$C_{1-3}$ o $CH_2$-O-haloalquilo$C_{1-3}$, dicho alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido por H, F, OH, alcoxilo $C_{1-3}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

R5a y R5b son cada uno independientemente H, $^2H$, alquilo $C_{1-3}$, o R5a y R5b se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno o etileno; y

R5c y R5d son cada uno independientemente H, F, alcoxilo $C_{1-3}$, o R5c y R5d se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o $-CH_2$-O-.

**[0006]** En una modalidad separada, los compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadoras de solubilidad o profármacos de los mismos se proporcionan de la fórmula (II):




(II)

en donde:

X es N o CR;

R2, R3 y R4 son cada uno independientemente H, $^2H$, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$ o alquilo $C_{1-3}$, sustituido opcionalmente por uno a dos de hidroxilo, halógeno y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

R5 es -H, $^2H$, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$, $CH_2OH$, alquilo $C_{1-3}$, alquilo $CH_2$-O-$C_{1-3}$ o haloalquilo $CH_2$-O-$C_{1-3}$, dicho alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido por H, F, OH, alcoxilo $C_{1-3}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

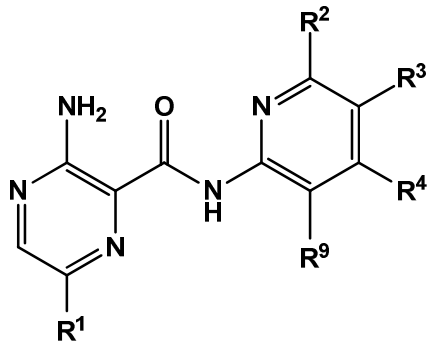
R5a y R5b son cada uno independientemente H, $^2H$, alquilo $C_{1-3}$, dicho alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido por H, F, OH, alcoxilo $C_{1-3}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$ o R5a y R5b se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno o etileno;

R5c y R5d son cada uno independientemente H, $^2H$, F, alquilo $C_{1-3}$ o alcoxilo $C_{1-3}$, o R5c y R5d se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o -$CH_2$-O-; y

R6, R7, R8 y R9 se seleccionan cada uno independientemente de H, $^2H$, halógeno, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$ y heterociclilo de 4-7 miembros, cada opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de H, halógeno, hidroxilo, alquinilo $C_{2-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, CN, alquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$ y cicloalquilo $C_{3-7}$; o

en donde R6 y R8 forman un anillo carbobicíclico parcialmente saturado o un anillo heterobicíclico con el anillo heteroarilo, dicho anillo carbobicíclico o anillo heterobicíclico opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de: H, $^2H$, halógeno, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S.

**[0007]** En una modalidad separada, los compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadoras de solubilidad o profármacos de los mismos se proporcionan de la fórmula (II):



(III)

en donde:

R1 es arilo de 6-10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: O, N y S, dicho heteroarilo o arilo cada uno sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, alquinilo $C_{2-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, CN, alquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, $CONH_2$, alquilo $CONHC_{1-3}$, arilo $CONHC_{6-10}$, $SO_2NH_2$, alquilo $SO_2NHC_{1-3,}$ arilo $SO_2NHC_{6-10}$ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

R2, R3 y R4 son cada uno independientemente H, $^2H$, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$ o alquilo $C_{1-3}$, cada uno sustituido opcionalmente por uno a dos de hidroxilo, halógeno y haloalcoxilo $C_{1-3}$; y

R9 es independientemente H o heterociclilo o heterobiciclilo de 4-7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, SO, $SO_{2,}$ dicho heterociclilo o heterobiciclilo sustituidos por 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno

independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, amino($NH_2$), halógeno, CN, alquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, alquinilo $C_{2-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquilo $COOC_{1-3}$, $CONH_2$, alquilo $CONHC_{1-3}$, arilo $CONHC_{6-10}$, $SO_2NH_2$, alquilo $SO_2$ $NHC_{1-3}$, arilo $SO_2NHC_{6-10}$-O-($CH_2$) heterociclilo (n = 1-3), CO $NH_2$, dicho alquilo $C_{1-3}$ o -O-($CH_2$)-heterociclilo, dicho heterociclilo tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S , SO, $SO_2$, cada uno opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de H, $NH_2$, OH, halógeno, alcoxilo $C_{1-3}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$.

**[0008]** En otros aspectos, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0009]** En otros aspectos, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos relacionados con la proteína quinasa C, específicamente trastornos relacionados con las isoformas alfa y/o theta de la proteína quinasa C (PKCα/θ), transtornos relacionados en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo eficaz para reducir o prevenir la actividad relacionada a PKCα/θ en el sujeto.

**[0010]** Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de cánceres, que incluyen, por ejemplo melanoma, melanoma uveal, linfoma, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y cánceres resistentes a ibrutinib.

**[0011]** Los compuestos de la invención también son para el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema inmune, que incluyen, pero no limitados a enfermedades autoinmunes, reacción alérgica y rechazo de trasplantes de tejidos, en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto.

**[0012]** La invención proporciona además composiciones, métodos de uso, y métodos de fabricación de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la descripción detallada de la invención.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**[0013]** La Figura 1 resume que el Ejemplo 2 reduce la proliferación tumoral en un 92,1 xenoinjertos de melanoma uveal en una manera dependiente de la dosis, en comparación con sotrastaurin.

**[0014]** La Figura 2 resume que el Ejemplo 9 reduce la proliferación tumoral en un 92,1 xenoinjertos de melanoma uveal en una manera dependiente de la dosis, en comparación con sotrastaurin.

**[0015]** La figura 3 ilustra la reducción del volumen tumoral con el tiempo después de la administración del Ejemplo 10 y el Ejemplo 9, en comparación con el vehículo.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

**[0016]** La frase "alquilo" se refiere a grupos alquilo que no contienen heteroátomos. Por lo tanto, la frase incluye grupos alquilo de cadena lineal tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. La expresión también incluye isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal incluyeron pero no limitado a, los siguientes que se proporcionan a manera de ejemplo: –$CH(CH_3)_2$, -$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, -$CH(CH_2CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -$C(CH_2CH_3)_3$, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -C

$H_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_2CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2C(CH_2CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, y otros. La frase también incluye grupos alquilo cíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo y dichos anillos sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal y ramificada como se ha definido anteriormente. Por lo tanto el término "grupos alquilo $C_{1-12}$" incluye grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios, y grupos alquilo terciarios. Los grupos alquilo incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y grupos alquilo cíclicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono.

**[0017]** Como se usa en la presente, "alquilo $C_{1-6}$" incluye tanto grupos alquilo de cadena lineal o ramificada sustituidos o no sustituidos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquilo $C_{1-6}$ representativos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, terc-butilo, neopentilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares. Los grupos alquilo $C_{1-6}$ pueden estar sustituidos, tal como por halógeno, hidroxilo, amino, nitrógeno y/o grupos ciano, y similares. Haloalquilo $C_{1-3}$ y hidroxialquilo $C_{1-3}$ representativos incluyen clorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, fluorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, hidroximetilo, hidroxietilo, y similares. Otros fracciones de alquilo $C_{1-3}$ adecuadas sustituidas incluyen, por ejemplo, aralquilo, aminoalquilo, aminoaralquilo, carbonilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, aralquilcarbonilo aminoalquilo, aminoalcoxialquilo y arilaminoalquilo.

**[0018]** Tal como se utiliza en la presente, "alcoxilo $C_{1-6}$" tal como se utiliza aquí, se refiere al radical RO-, en donde R es alquilo $C_{1-6}$. Ejemplos representativos de grupos alcoxilo $C_{1-6}$ incluyen metoxilo, etoxilo, t-butoxilo, trifluorometoxilo, y similares.

**[0019]** Como se utiliza en la presente, el término “halógeno” o “halo” se refiere a grupos fluoro, cloro, bromo, y yodo. El término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo $C_{1-3}$ sustituido por uno o más átomos de halógeno. El término "haloalcoxilo" se refiere a un radical alcoxilo $C_{1-3}$ sustituido por uno o más átomos de halógeno. Hidroxilo se refiere al grupo -OH.

**[0020]** “Amino” se refere a en la presente al grupo $-NH_2$. El término “alquilamino $C_{1-3}$” se refiere en la presente al grupo –NRR’ donde R y R’ son cada uno independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o un alquilo $C_{1-3}$. El término “arilamino” se refiere en la presente al grupo –NRR’ donde R es arilo $C_{6-10}$, incluyendo fenil, y R’es hidrógeno, un alquilo $C_{1-3}$, o arilo $C_{6-10}$, incluyendo fenilo. El término “aralquilamino” se refiere en la presente al grupo –NRR’ donde R es un aralquilo y R’ es hidrógeno, un alquilo $C_{1-3}$, un arilo, incluyendo fenil, o un aralquilo.

**[0021]** El término "alcoxialquilo" se refiere al grupo $-alk_1-O-alk_2$ donde $alk_1$ es alquilo $C_{1-3,}$ y $alk_2$ es alquilo $C_{1-3}$. El término "ariloxialquilo "se refiere al grupo -alquilo $C_{1-3}$-O-arilo, en donde arilo es arilo $C_{6-10}$, incluyendo fenilo. El término "aralcoxialquilo" se refiere al grupo -alquilenilo-O-aralquilo, donde aralquilo es un aralquilo inferior.

**[0022]** El término "aminocarbonilo” se refiere en la presente al grupo $–C(O)-NH_2$. "Aminocarbonilo sustituido" se refiere en la presente al grupo -CO-NHR- o -C(O)-NRR' donde R es alquilo $C_{1-3}$ o arilo $C_{6-10}$ y R' es hidrógeno, alquilo $C_{1-3}$ o arilo $C_{6-10}$. En algunas realizaciones, R y R', junto con el átomo N fijado a éstos pueden tomarse juntos para formar un grupo "heterocicloalquilcarbonilo". El término "carboxiamido" también se refiere al grupo $-CONH_2$. El término "carboxiamida sustituida" se refiere en la presente al grupo -CO-NHR o -CO-NRR 'donde R es alquilo $C_{1-3,}$ arilo $C_{6-10}$ y/o heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3}$, y haloalcoxilo $C_{1-3}$ y R 'es hidrógeno, alquilo $C_{1-3,}$ arilo $C_{6-10}$ y/o heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$; El término “arilaminocarbonilo” se refiere en la presente al grupo -C(O)–NRR’ donde R es arilo y R’ es hidrógeno, alquilo $C_{1-3}$, o arilo. El término "aralquilaminocarbonilo" se refiere en la presente al grupo -C(O)-NRR' donde R es aralquilo y R' es hidrógeno, alquilo $C_{1-3}$, arilo, fenilo o aralquilo.

**[0023]** El término "aminosulfonilo" se refiere en la presente al grupo $–SO_2-NH_2$. "Aminosulfonilo sustituido" se refiere en la presente al grupo $–SO_2$-NHR- o $–SO_2$-NRR' donde R es alquilo $C_{1-3}$ o arilo $C_{6-10}$ y R' es hidrógeno o un alquilo $C_{1-3}$ o arilo $C_{6-10}$. Él término "sulfonamida" se refiere al grupo $–SONH_2$. El término "sulfonamida sustituida" se refiere en la presente al grupo –SO-NHR- o –SO-NRR' donde R es alquilo $C_{1-3,}$ arilo $C_{6-10}$ y/o heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados del grupo que consta de: H, $^2$H, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3}$, y haloalcoxilo $C_{1-3}$ y R 'es hidrógeno, alquilo $C_{1-3,}$ arilo $C_{6-10}$ y/o heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2$H, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$; El término "aralquilaminosulfonilarilo" se refiere en la presente al grupo –aril-$S(O)_2$–NH-aralquilo.

**[0024]** El término "carbonilo" se refiere al grupo divalente –C(O)-. "Carboxilo" se refiere a –C(=O)–OH. "Alcoxicarbonilo" se refiere a éster –C(=O)–OR en donde R es alquilo $C_{1-3}$. "Cicloalquiloxicarbonilo" se refiere –C(=O)–OR en donde R es cicloalquilo. El término "ariloxicarbonilo" se refiere a –C(=O)–OR en donde R es arilo. El término "heterocicliloxicarbonilo" se refiere a –C(=O)–OR en donde R es heterocíclilo.

**[0025]** El término "aralcoxicarbonilo" se refiere en la presente al grupo -(C=O)-O-aralquilo, donde el aralquilo es ara-alquilo$C_{1-3}$.

**[0026]** El término "sulfonilo" se refiere en la presente al grupo $–SO_2$-. El término "sulfanilo" se refiere en la presente al grupo -S-. "Alquilsulfonilo" se refiere a un sulfonilo sustituido de la estructura -$SO_2$R- en la que R es alquilo $C_{1-3}$. "Alquilsulfanilo" se refiere a un sulfanilo sustituido de la estructura -SR- en la que R es alquilo $C_{1-3}$. Así, los grupos alquilsulfonilo y alquilsulfanilo inferior típicos empleados en los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, metilsulfonilo y metilsulfanilo (es decir, donde R es metilo), etilsulfonilo y etilsulfanilo (es decir, donde R es etilo), propilsulfonilo y propilsulfanilo (es decir, donde R es propilo), y similares. El término "arilsulfonilo" se refiere aquí al grupo $–SO_2$-arilo. El término "aralquilsulfonilo" se refiere en la presente al

grupo -$SO_2$ -aralquilo, en el que el aralquilo es alquilo ara$C_{1-3}$. El término "sulfonamido" se refiere en la presente al grupo –$SO_2NH_2$.

**[0027]** Alternativamente, el término "amido" se refiere a -C(= O)$NH_2$ y "carbonilamino" se refiere al grupo divalente -NH-(C=O)- en el cual, el átomo de hidrógeno del nitrógeno amida del grupo carbonilamino puede ser reemplazado con un grupo alquilo $C_{1-3,}$ arilo $C_{6-10}$, aralquilo y/o heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2$H, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$; Tales grupos incluyen fracciones tales como ésteres de carbamato (-NH-C(O)-O-R) y amidas –NH-C(O)-R, donde R es una cadena lineal o ramificada de alquilo $C_{1-3,}$ cicloalquilo $C_{3-8}$, o arilo $C_{6-10}$, incluyendo fenilo, aralquilo y/o heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados del grupo que consta de: H, $^2$H, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

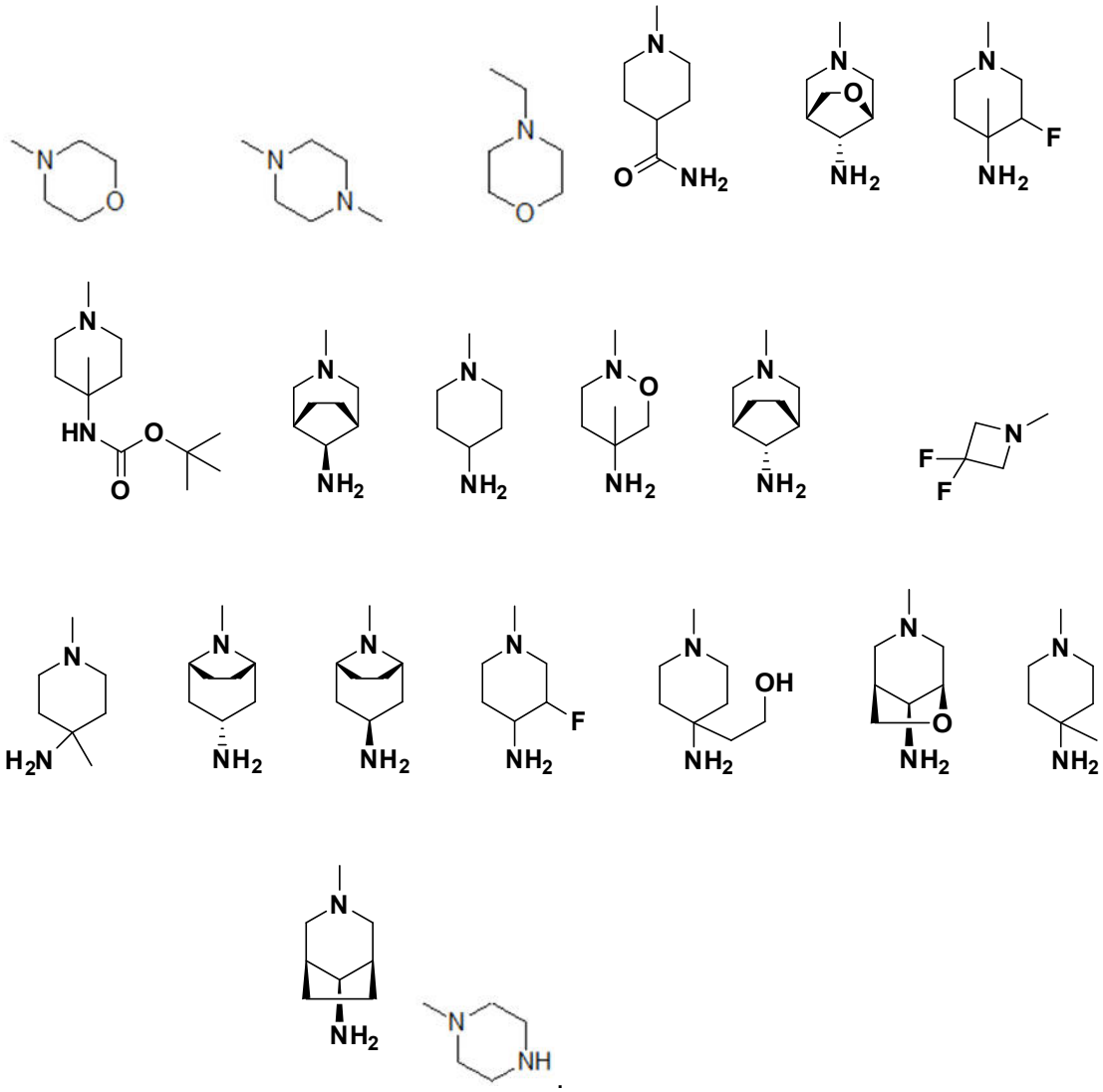
**[0028]** El término "cicloalquilo $C_{3-8}$" se refiere a un sustituyente de alquilo $C_{3-8}$ mono- o policíclico, heterocíclico o carbocíclico. Sustituyentes cicloalquilo típicos tienen de 3 a 8 átomos de la estructura (es decir, anillo) en el que cada átomo de la estructura es carbono o un heteroátomo. El término "heterocicloalquilo" se refiere aquí a sustituyentes cicloalquilo que tienen de 1 a 5, y más típicamente de 1 a 4 heteroátomos en la estructura de anillo. Heteroátomos adecuados empleados en los compuestos de la presente invención son nitrógeno, oxígeno, y azufre. Las fracciones de heterocicloalquilo representativas incluyen, por ejemplo, morfolino, piperazinilo, piperadinilo y similares. Grupos carbocicloalquilo son grupos cicloalquilo en los cuales todos los átomos de anillo son carbonos. Cuando se usa en conexión con sustituyentes cicloalquilo, el término "policíclico" se refiere aquí a estructuras cíclicas de alquilo fusionadas y no fusionadas. El término "carbobiciclico o carbobiciclilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado, o parcialmente no saturado fusionado a otro anillo carbocíclico, anillo arilo, anillo heterocíclico o anillo heteroarilo. El grupo cicloalquilo está sustituido o no sustituido.

**[0029]** Los términos "heterociclo sustituido", "grupo heterocíclico" o "heterociclilo", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier anillo de 3- o 4- miembros que contiene un heteroátomo seleccionado a partir de nitrógeno, oxigeno, y azufre o un anillo de 5-, 6 o 7-miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consta de nitrógeno, oxígeno, o azufre; en donde el anillo de 5 miembros tiene 0-1 enlaces dobles y los anillos de 6- y 7 miembros tienen 0-1 enlaces dobles o anillos fusionados que tienen 0-2 enlaces dobles; en donde el átomo de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados; en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente ser cuarternizados; y que incluye cualquier grupo bicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores es fusionado a un anillo de benceno u otro anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros independientemente definido anteriormente y se conoce como un anillo heterobiciclico o un grupo heterobiciclilo. El grupo heterocililo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de; H, $^{2}H$, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

**[0030]** El término "heterociclo" incluye por lo tanto anillos en los que el nitrógeno es el heteroátomo así como anillos parcial y completamente saturados. Heterociclos de ejemplo incluyen pero no se limitan a, por ejemplo: piperidinilo, piperazinilo, 1,2-oxazinan, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, N-metil piperazinilo, y morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido.

**[0031]** Fracciones heterocíclicas pueden estar no sustituidas o monosustituidas o disustituidas con diversos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, oxo (C = O), alquilimino (RN=, donde R es grupo alquilo $C_{1-3}$ o alcoxilo $C_{1-3}$), amino, alquilamino $C_{1-3}$, dialquilamino $C_{1-3}$, acilaminoalquilo, alcoxilo $C_{1-3}$, alquilo $C_{1-3}$, cicloalquilo o haloalquilo $C_{1-3}$.

**[0032]** Los grupos heterocíclicos (heterociclilo) pueden estar unidos en varias posiciones como será evidente para los expertos en las técnicas de la química orgánica y medicinal en conjunción con la presente descripción. Ejemplos representativos de heterociclilo, heterobiciclilo y grupos heterociclilo sustituidos utilizados de acuerdo con la invención se enumeran a continuación:



**[0033]** El término "arilo $C_{6-10}$" se refiere a grupos monocíclicos y policíclicos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen de 6 a 10 o 3 a 14 átomos de carbono o heteroátomos en su estructura, e incluye ambos grupos arilo carbocíclicos y grupos arilo heterocíclicos. Grupos arilo carbocíclicos son grupos arilo $C_{6-10}$ en los que todos los átomos del anillo en el anillo aromático son carbono. Fracciones de arilo $C_{6-10}$ de ejemplo

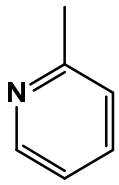
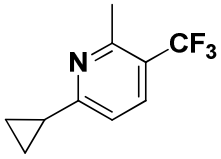
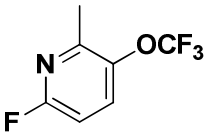
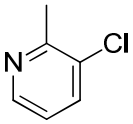
usadas como sustituyentes en compuestos de la presente invención incluyen fenilo, naftilo, isonaftilo y similares.

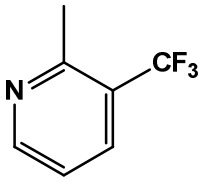
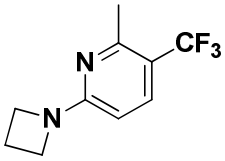
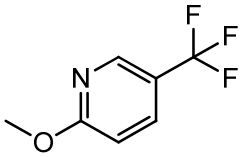
**[0034]** "Aralquilo" se refiere a un alquilo $C_{1-3}$ o grupo alquilo $C_{1-6}$ sustituido por un grupo arilo $C_{6-10}$. Típicamente, los grupos aralquilo empleados en los compuestos de la presente invención tienen de 1 a 6 átomos de carbono incorporados dentro de la parte alquilo del grupo aralquilo. Los grupos aralquilo adecuados empleados en compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, bencilo, picolilo, y similares.

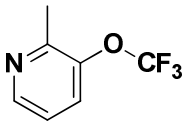
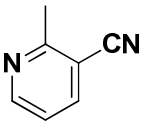
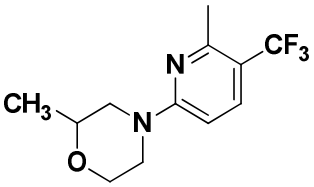
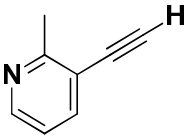
**[0035]** El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos carbocíclico de 5-10 miembros, que incluye sistemas de anillos condensados, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente a partir del grupo que consta de: O, N y S. Dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes. El término "heteroarilo" también se refiere en la presente a grupos arilo $C_{6-10}$ que tienen de 1 a 4 heteroátomos como átomos del anillo en un anillo aromático con el resto de los átomos del anillo como átomos de carbono. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a: halo, CN, alquilo $C_{1-3}$, alcoxi $_{C1-3}$, $_{C1-3}$ haloalquilo, $C_{1-3}$ haloalcoxi, cicloalquilo $C_{3-7}$, y 4-7 heterociclilo miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, o y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, alquilo $C_{1-3}$, alcoxi $_{C1-3}$, $C_{1-3}$ haloalquilo, y $C_{1-3}$ grupos heteroarilo representativos haloalcoxi incluyen, por ejemplo, los que se muestran a continuación. Los heteroarilos representativos incluyen, por ejemplo, imidazolilo, piridinilo (también denominados aspiridil), pirazinilo, azetidinilo, tiazolilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, azetidinilo, N- metilazetidinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoazolidinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, triazolilo, diazapinilo benzotienilo, pirrilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo y benzoxazolilo. El heteroarilo es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de; H, $^2H$, halógeno, alquinilo $C_{2-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, CN, alquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, $CONH_2$, alquilo $CONHC_{1-3}$, arilo $CONHC_{6-10}$, $SO_2NH_2$, alquilo $SO_2NHC_{1-3}$, arilo $SO_2NHC_{6-10}$ y

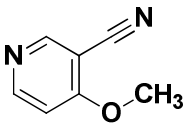
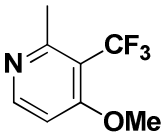
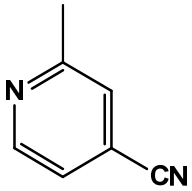
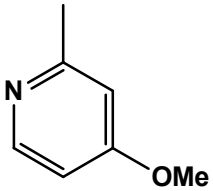
heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^{2}H$, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

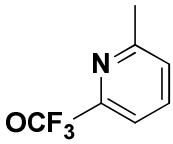
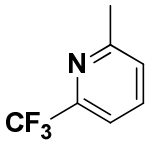
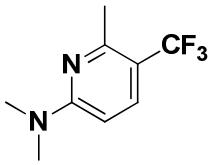
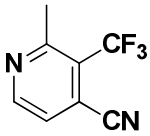
**[0036]** Los grupos heteroarilo pueden ser adicionalmente sustituidos y pueden estar unidos en varias posiciones como será evidente para los expertos en las técnicas de la química orgánica y medicinal en conjunción con la presente descripción. Ejemplos representativos de heteroarilo y grupos heteroarilo sustituidos utilizados de acuerdo con la invención se enumeran a continuación:

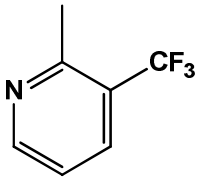
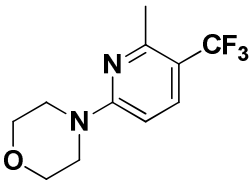
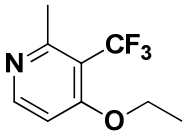

,

,

,

,

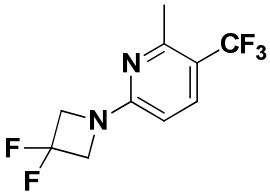
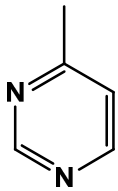
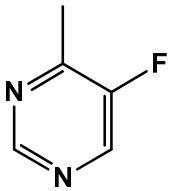
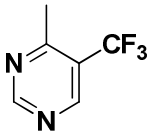

,

,

,

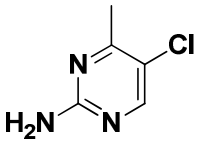
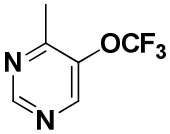
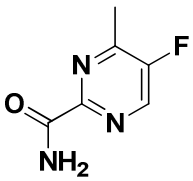
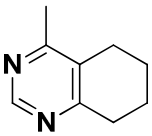

,

,

,

,

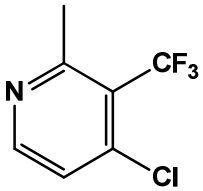
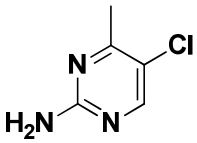
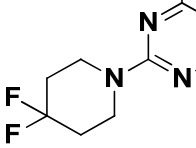

,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

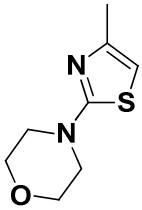
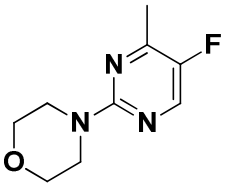
,

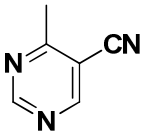
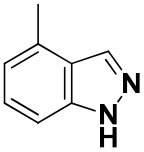
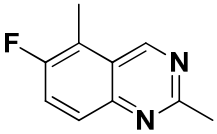
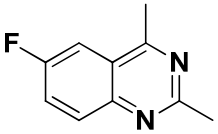
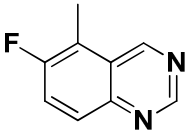
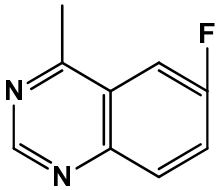
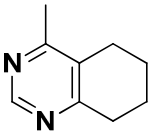
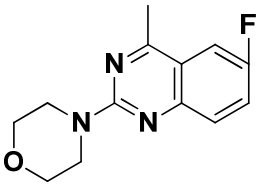
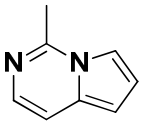
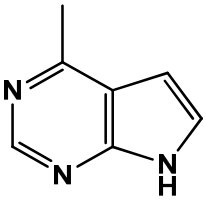
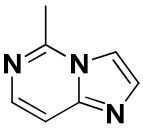
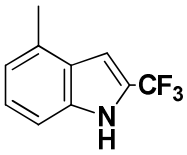
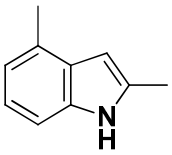
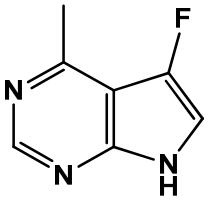
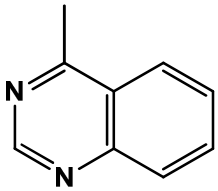
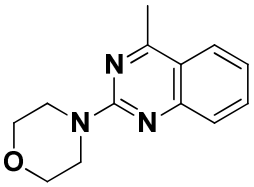
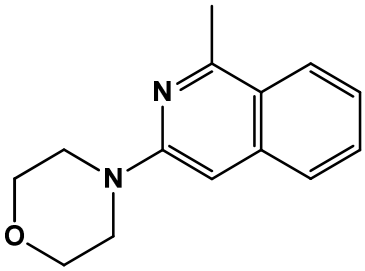

,

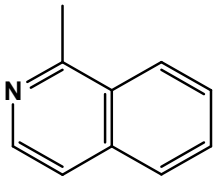
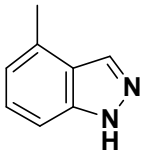
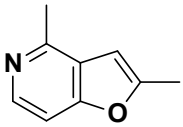
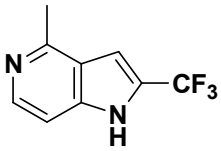
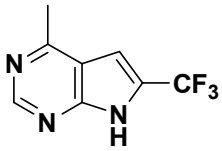
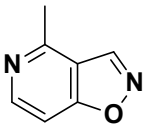
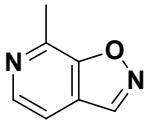
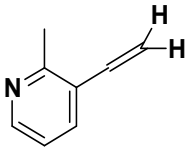
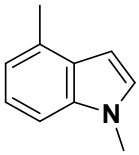
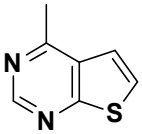
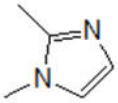
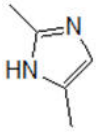
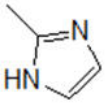
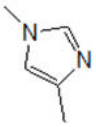
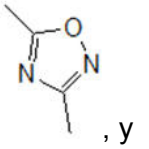
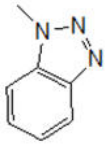
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

**[0037]** "Opcionalmente sustituido" o "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno con un radical monovalente o divalente. Grupos de sustitucion adecuados incluyen, por ejemplo, H, $^2H$, halógeno, alquinilo $C_{2-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, CN, alquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, $CONH_2$, alquilo $CONHC_{1-3}$, arilo $CONHC_{6-10}$, $SO_2NH_2$, alquilo $SO_2NHC_{1-3,}$ arilo $SO_2NHC_{6-10}$ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$; y similares.

**[0038]** El grupo de sustitución puede ser por si mismo sustituido. El grupo sustituido en el grupo de sustitución puede ser carboxilo, halógeno, nitro, amino, ciano,

hidroxilo, alquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, aminocarbonilo, -SR, tioamido, $-SO_3H$, $-SO_2R$, o cicloalquilo $C_{3-8}$, donde R es típicamente hidrógeno, hidroxilo o alquilo $C_{1-3}$.

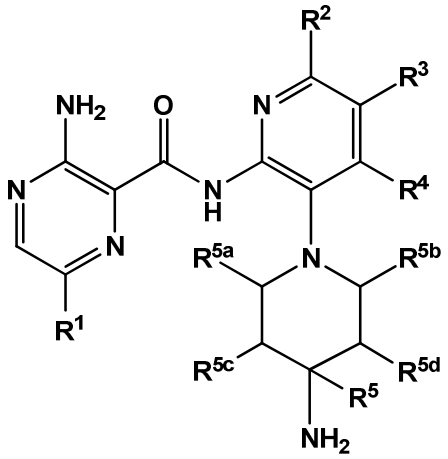
**[0039]** Cuando un sustituyente sustituido incluye un grupo de cadena lineal, la sustitución puede ocurrir ya sea dentro de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxipropilo, 2-aminobutilo, y similares) o en el extremo de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxietilo, 3-cianopropilo, y similares). Sustituyentes sustituidos pueden ser de cadena lineal, ramificada o arreglos cíclicos de carbono o heteroátomos unidos covalentemente.

**[0040]** El término "$^2$H" se refiere a un isótopo pesado del hidrógeno, que también se conoce como deuterio (D). Se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con cinco grupos de flúor o un átomo de halógeno sustituido por otro átomo de halógeno). Dichos patrones de sustitución no permisibles son bien conocidos por el experto en la técnica.

**[0041]** Los compuestos de la invención, que incluyen los compuestos de las Fórmulas (I), (Ia), (II) o (III) o sus tautómeros, así como las sales, ésteres, metabolitos y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de ellos, pueden comprender átomos de carbono asimétricamente sustituidos. Tales átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden dar lugar a los compuestos de la invención que existen en formas de enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, tal como en formas (R) - o (S) -. Como resultado, todos estos isómeros posibles, estereoisómeros individuales en sus formas ópticamente puras, mezclas de los mismos, mezclas racémicas (o "racematos"), mezclas de diastereómeros, así como diastereómeros individuales de los compuestos de la invención se incluyen en la presente invención . Lo's términos configuración "S" y "R", como se utilizan en la presente, son definidos por la IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, *Pure Appl.* Chem. *45*:13-30 (1976). Los términos $\alpha$ y $\beta$ se emplean para posiciones del anillo de compuestos cíclicos. El lado $\alpha$ del plano de referencia es el lado en el que el sustituyente preferido se encuentra en la posición de número inferior. Estos sustituyentes que se extiende en el lado opuesto del plano de referencia se asignan descriptor $\beta$. Cabe señalar

que este uso difiere de aquel para los estereoprecursores cíclicos, en que "α" significa "por debajo del plano" y denota configuración absoluta. Los términos configuración α y β, como se utilizan en la presente, son como se definen por Chemical Abstracts Index Guide-Appendix IV (1987) párrafo 203.

**[0042]** De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los compuestos nuevos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadoras de solubilidad o profármacos de los mismos se proporcionan de la fórmula (II):




(I)

en donde:

R1 es arilo de 6-10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: O, N y S, dicho heteroarilo o arilo cada uno sustituido

opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, alquinilo $C_{2-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, CN, alquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, $CONH_2$, alquilo $CONHC_{1-3}$, arilo $CONHC_{6-10}$, $SO_2NH_2$, alquilo $SO_2NHC_{1-3,}$ arilo $SO_2NHC_{6-10}$ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

R2, R3 y R4 son cada uno independientemente H, $^2H$, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$ o alquilo $C_{1-3,}$ sustituido opcionalmente por uno a dos de hidroxilo, halógeno y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

R5 es H, $^2H$, $CH_{3,}$ $CH_2F$, $CHF_{2,}$ $CF_{3,}$ $CH_2OH$, alquilo $C_{1-3,}$ $CH_2$-O-alquilo$C_{1-3}$ o $CH_2$-O-haloalquilo$C_{1-3}$, dicho alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido por H, F, OH, alcoxilo $C_{1-3}$ y haloalcoxilo $C_{1-3;}$

R5a y R5b son cada uno independientemente H, $^2H$, alquilo$C_{1-3,}$ dichos alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido por H, F, OH, alcoxilo $C_{1-3}$ y haloalcoxilo $C_{1-3,}$ o R5a y R5b se unen formando juntos un grupo de puenteo de metileno y etileno, y

R5c y R5d son cada uno independientemente H, $^2H$, F, -OH, alquilo $C_{1-3}$, dicho alquilo opcionalmente sustituido por F, OH, y alcoxilo o alcoxilo $C_{1-3}$, o R5c y R5d se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o -$CH_2$-O-.

**[0043]** En una modalidad, los nuevos compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadores de solubilidad o profármacos de las mismas se proporcionan de la fórmula (I),

en donde:

R1 es piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, indolilo, azaindolilo, imidazolilo, pirazinilo, quinolinilo, azaquinolinilo, purinil isoquinolinilo, benzotiazolilo, benzopiridilo, bencimidazolilo, fenilo o naftilo, cada uno no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes,

cada uno seleccionados independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ haloalcoxilo $C_{1-3,}$ cicloalquilo $C_{3-7,}$ morfolino, piperidinilo y piperazinilo.

R2 y R3 y R4 son en cada caso H;

R5 es H, $^2H$, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$, $CH_2OH$, alquilo $C_{1-3}$, $CH_2$-O-alquilo $C_{1-3}$, $CH_2$-O- alquilo $C_{1-3}$ o $CH_2$-O- haloalquilo $C_{1-3}$;

R5a y R5b son cada uno H, F, alquilo $C_{1-3}$, alcoxilo C1-3 o R5a y R5b se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno o etileno; y

R5c y R5d son cada uno independientemente H, F, alcoxilo $C_{1-3}$, o R5c y R5d se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o -$CH_2$-O-.

En una modalidad separada, R5a y R5d se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o -$CH_2$-O-, siempre que el átomo de O del grupo de puenteo de -$CH_2$-O- se forme en R5d. En una modalidad separada, si un grupo de puenteo se forma, solamente uno de R5a y R5b, R5c, y R5d o R5a y R5d forma un grupo de puenteo.

**[0044]** En otra modalidad separada, los nuevos compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadoras de solubilidad o profármacos de los mismos se proporcionan de la fórmula (I),

en donde:

R1 es independientemente piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o fenilo, cada uno no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionados independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, CN, acetileno, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ haloalcoxilo $C_{1-3,}$ cicloalquilo $C_{3-7,}$ morfolino, piperidinilo y piperazinilo.

R2 y R3 y R4 son en cada caso H;

R5 es independientemente H, $^2H$, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$, alquilo $C_{1-3}$, $CH_2OH$, $CH_2$-O- alquilo $C_{1-3}$ $CH_2$-O-haloalquilo $C_{1-3}$;

R5a y R5b son cada uno H; y

R5c y R5d son cada uno H.

**[0045]** En otra modalidad separada, los nuevos compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadoras de solubilidad o profármacos de los mismos se proporcionan de la fórmula (I),

en donde:

R1 es piridinilo o pirimidinil, sustituido por 1 a 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente del grupo que consta de; H, $^2H$, halógeno, CN, acetileno, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ haloalcoxilo $C_{1-3,}$ cicloalquilo $C_{3-7,}$ morfolino, piperidinilo y piperazinilo;

R2 y R3 y R4 son en cada caso H;

R5 es independientemente H, $CH_{3,}$ $CH_2F$, $CHF_{2,}$ $CF_{3,}$ $CH_2OH$, $CH_2$-O- alquilo $C_{1-3}$ o $CH_2$-O- haloalquilo $C_{1-3}$;

R5a y R5b son cada uno H; y

R5c y R5d son cada uno H.

**[0046]** En otra modalidad, un compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir de: 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)pyrazine-2-carboxamide, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluoromethoxy) pyridin-2-yl)pyrazine-2-carboxamide, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)pyrazine-2-carboxamide, 3-amino-N-(3-(4-

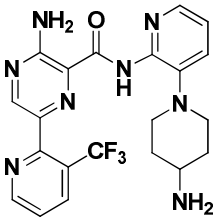
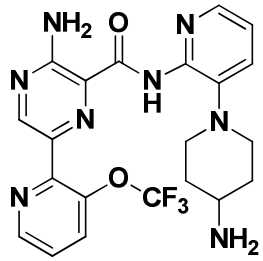
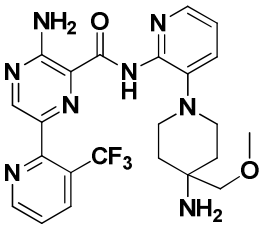
amino-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3 morpholinoisoquinolin-1-yl)pyrazine-2-carboxamide, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)pyrazine-2-carboxamide, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(3-(trifluoromethoxy)pyridin-2-yl)pyrazine-2-carboxamide, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolino tiazol-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-

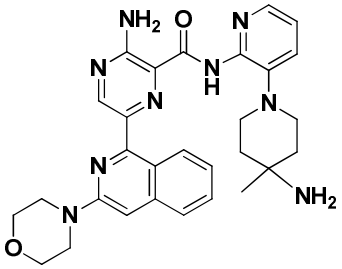
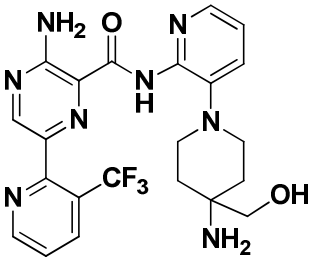
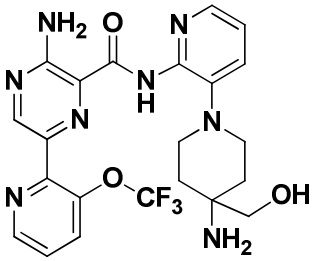
hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-((1S,5R,8S)-8-amino-6-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-metoxietil) piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoroquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinofenil)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3,6-bis(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfolino-2-(trifluorometil)fenil)pirazina-2-carboxamida, (+) 3-amino-N-(3-((cis)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinopirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-indazol-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-fluoroisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolinopiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinofenil)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-

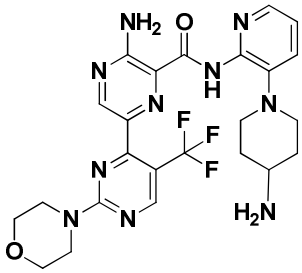
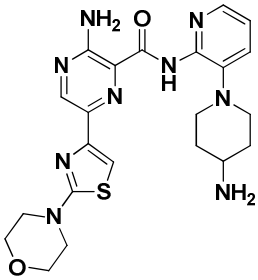
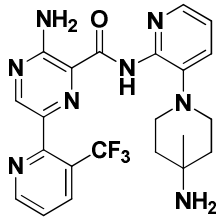
cloroisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(azetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)-1H-indol-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfolino-2-(trifluorometil)fenil)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoropirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-indol-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indazol-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-metil-1H-indol-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 4-(5-amino-6-((3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-5-fluoropirimidina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-ciano-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-amino-5-cloropirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indol-4-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolino-5-(trifluorometil)fenil)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfolino-2-(trifluorometil)fenil)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-

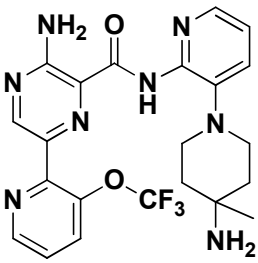
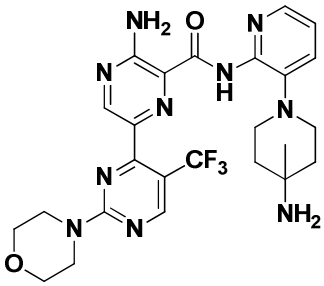
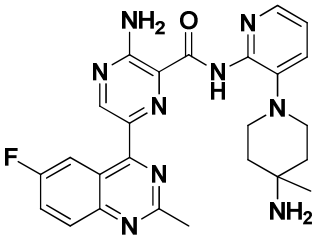
carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida,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

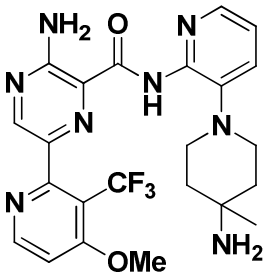
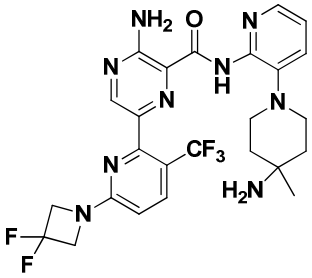
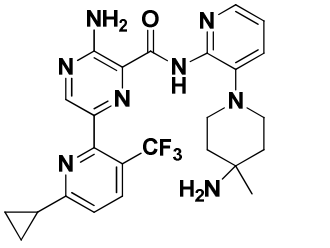
**[0047]** En otra modalidad, un compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir de:

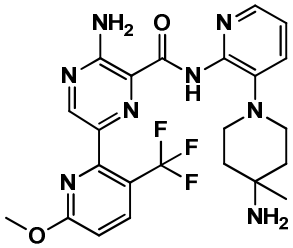
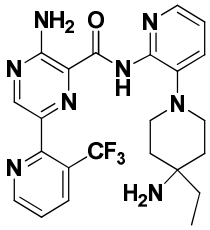
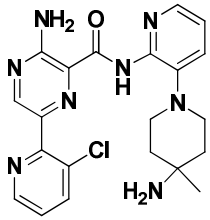

,

,

,

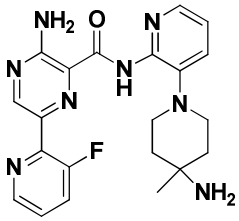

,

,

,

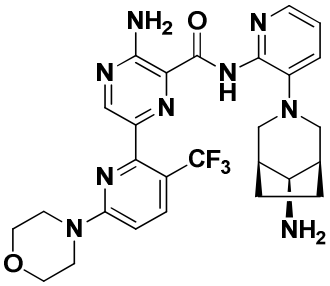
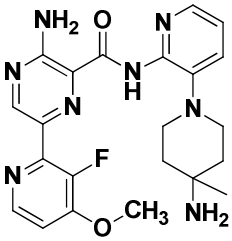
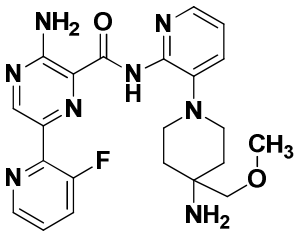

,

,

,

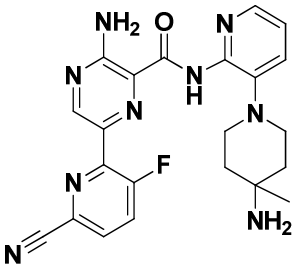
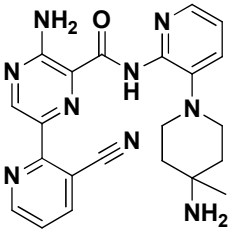
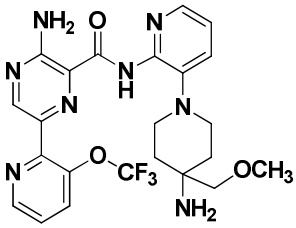

,

,

,

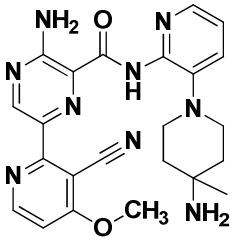
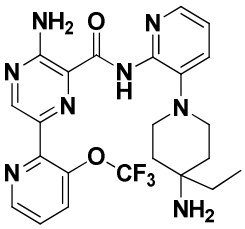
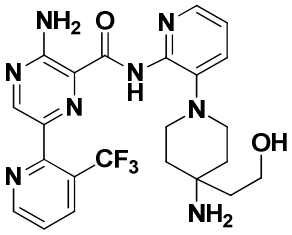

,

,

,

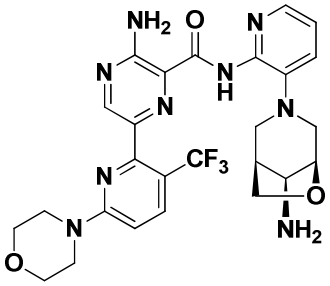
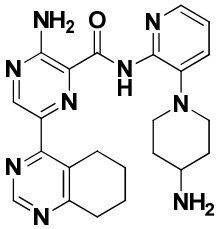
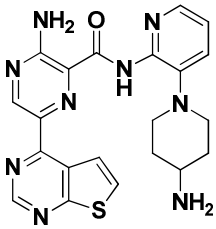

,

,

,

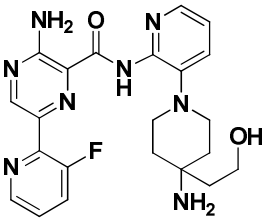
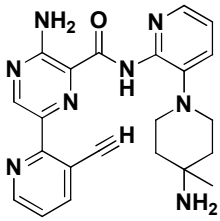
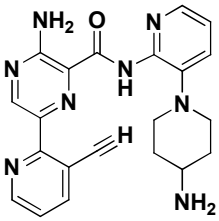

,

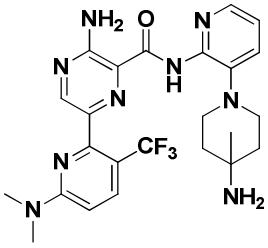
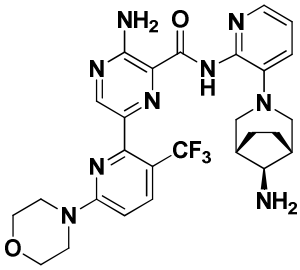
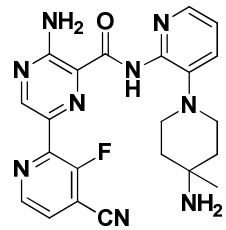

,

,

,

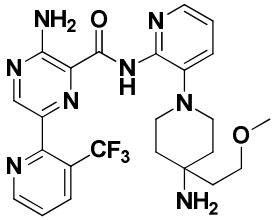
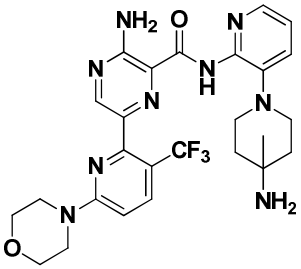
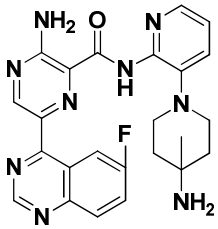

,

,

,

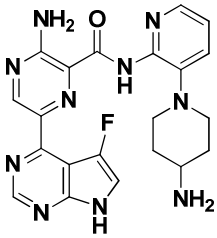
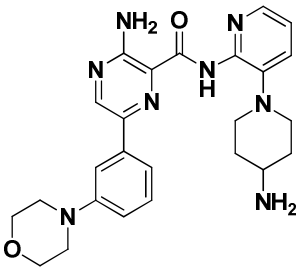
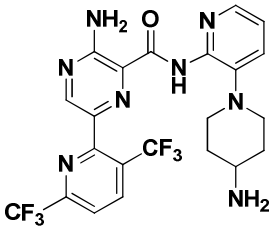

,

,

,

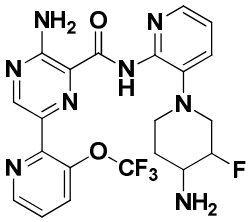
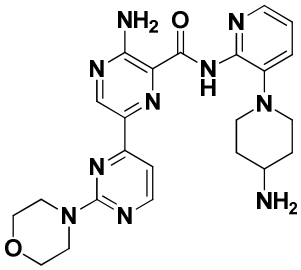
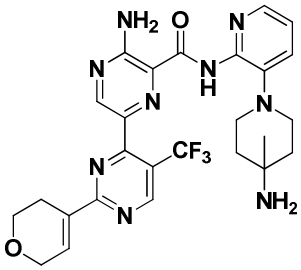

,

,

,

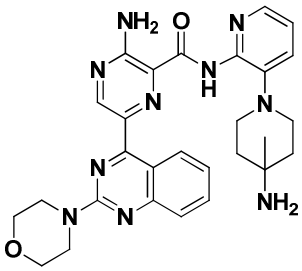
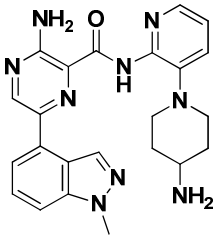
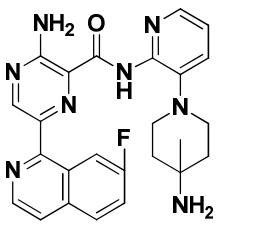

,

,


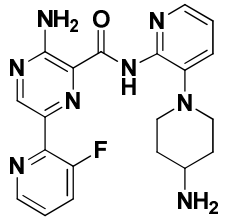

,

,

,


,

,

,

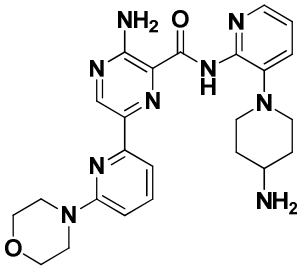

,

,

,


,

,

,

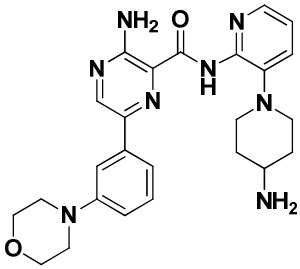

,

,

,

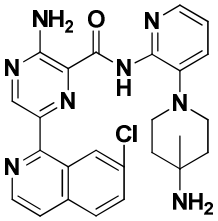


,

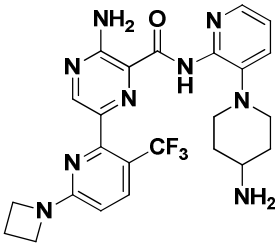


,

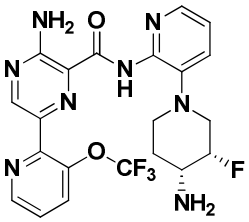




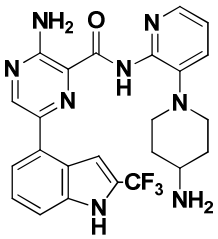
,



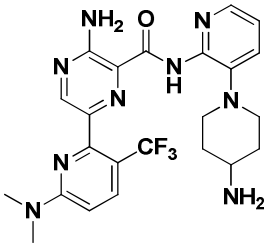
,



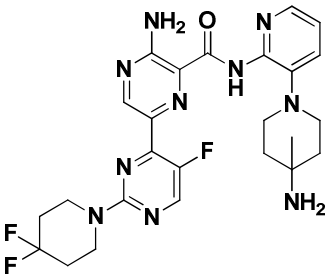
,



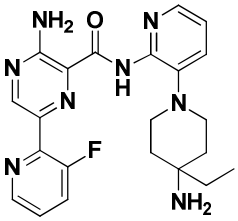
,



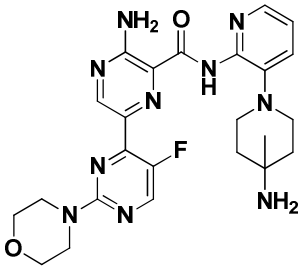
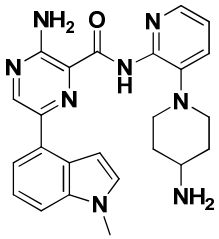
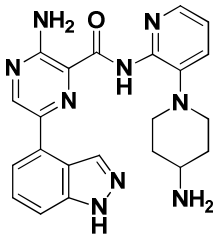
,

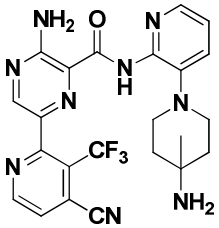
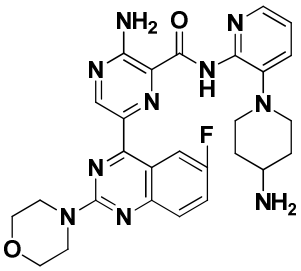
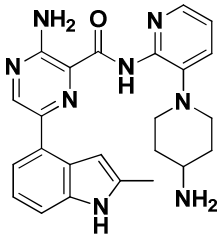


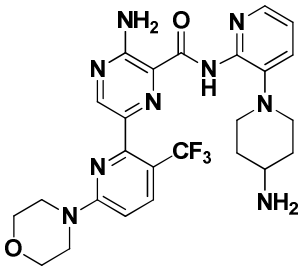
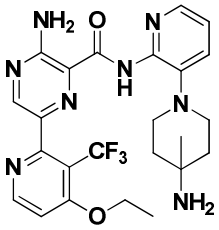
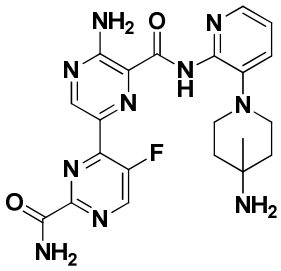
,

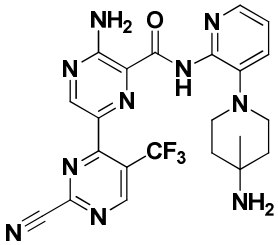
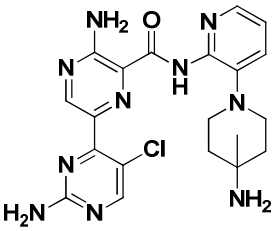
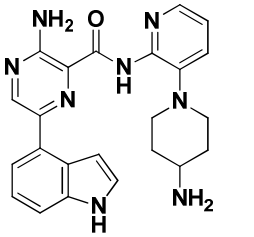


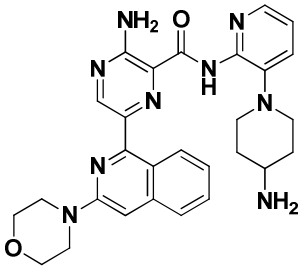
,


,

,

,

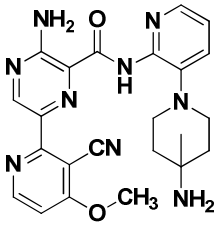

,

,

,


,

,

,

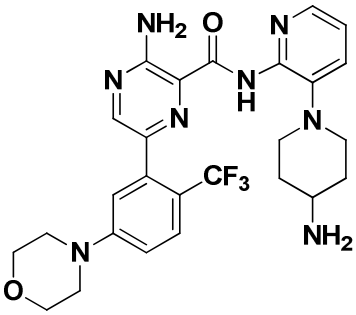

,

,

,

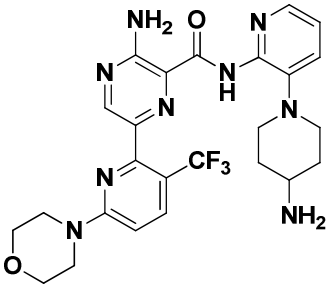


,

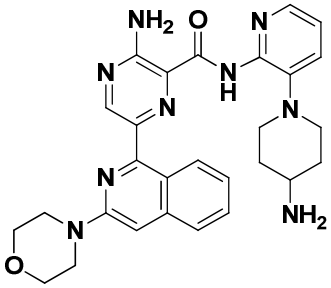


,

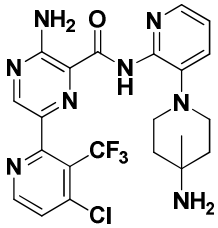




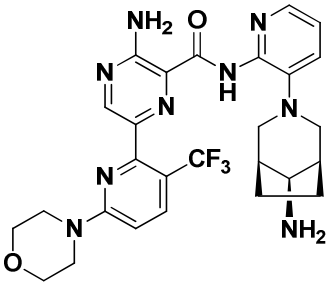
,

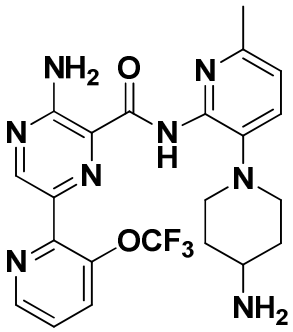


,

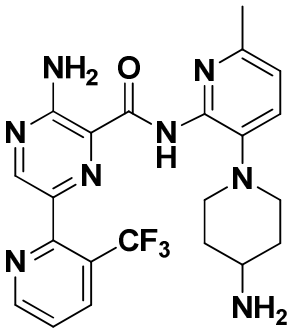


,

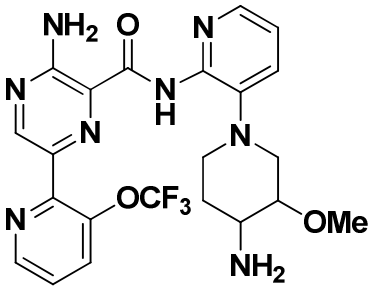




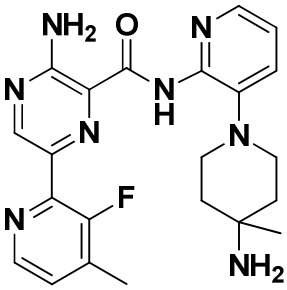
,



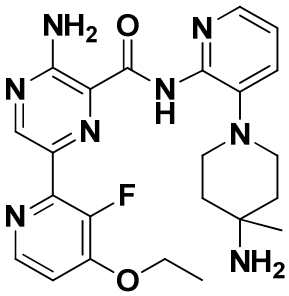
,



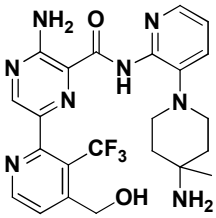
,



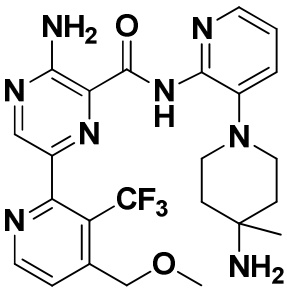
,



,

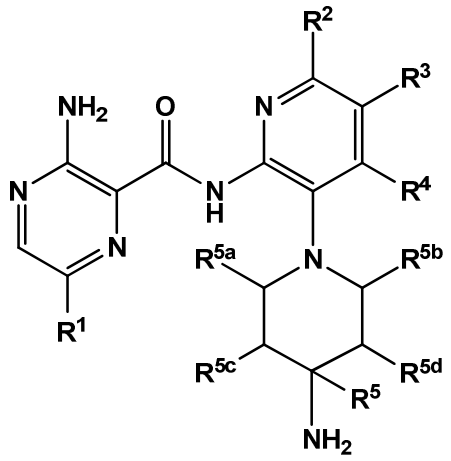


y



.

**[0048]** En una modalidad por separado, los compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadoras de solubilidad o profármacos de los mismos se proporcionan de la fórmula (Ia):




(Ia)

en donde:

R1 es arilo $C_{6-10}$ opcionalmente sustituido, dicho arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, $^2H$, halógeno, alquinilo $C_{2-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, CN, alquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, $CONH_2$, alquilo $CONHC_{1-3}$, arilo $CONHC_{6-10}$, $SO_2NH_2$, alquilo $SO_2NHC_{1-3}$, arilo $SO_2NHC_{6-10}$ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

R2, R3 y R4 son cada uno independientemente H, $^2H$, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$ o alquilo $C_{1-3}$, sustituido opcionalmente por uno a dos de hidroxilo, halógeno y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

R5 es independientemente H, $^2H$, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$, $CH_2OH$, alquilo $C_{1-3}$, $CH_2$-O-alquilo$C_{1-3}$ o $CH_2$-O-haloalquilo$C_{1-3}$, dicho alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido por H, F, OH, alcoxilo $C_{1-3}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

R5a y R5b son cada uno independientemente H, $^2H$, alquilo$C_{1-3}$, dichos alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido por H, F, OH, alcoxilo $C_{1-3}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$, o R5a y R5b se unen formando juntos un grupo de puenteo de metileno y etileno, y

R5c y R5d son cada uno independientemente H, $^2H$, F, -OH, alquilo $C_{1-3}$, dicho alquilo opcionalmente sustituido con F, OH, y alcoxilo o alcoxilo $C_{1-3}$ o R5c y R5d se unen entre sí formando un metileno, etileno o grupo de puenteo -$CH_2$-O-.

**[0049]** En una modalidad separada, R5a y R5d son cada uno independientemente H, $^2H$, F, -OH, alquilo $C_{1-3}$, dicho alquilo opcionalmente sustituido con F, OH, alcoxilo $C_{1-3}$ o se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o -$CH_2$-O-, siempre que el átomo de oxígeno del grupo de puenteo esté unido a $R^{5d}$.

**[0050]** En una modalidad separada, si un grupo de puenteo se forma solamente uno de R5a y R5b, R5c, y R5d o R5a y R5d forma un grupo de puenteo.

**[0051]** En una modalidad separada, los compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadoras de solubilidad o profármacos de los mismos se proporcionan de la fórmula (Ia):

en donde:

R1 es fenilo, sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en: halo, $CF_3$, CN, $NH_2$, NHCO alquilo $C_{1-3}$, acetileno, alquilo $C_{1-3}$ , alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo$C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, morfolino, piperinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, $SO_2$ alquilo $C_{1-3}$ y $COOCH_3$;

R2 y R3 y R4 son en cada caso H;

R5 es independientemente H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$, $CH_2OH$, $CH_2$-O- alquilo $C_{1-3}$;

R5a y R5b son cada uno H o R5a y R5b se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o $-CH_2-O-$; y

R5c y R5d son cada uno independientemente H, F, alcoxilo $C_{1-3}$, o R5c y R5d se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o $-CH_2-O-$.

**[0052]** En una modalidad separada, R5a y R5d son cada uno independientemente H, $^2H$, F, -OH, alquilo$C_{1-3,}$ dicho alquilo opcionalmente sustituido con F, OH, y alcoxilo o alcoxilo$C_{1-3}$ o R5c y R5d se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o $-CH_2-O-$.

**[0053]** En una modalidad separada, si un grupo de puenteo se forma solamente uno de R5a y R5b, R5c, y R5d o R5a y R5d forma un grupo de puenteo.

**[0054]** En otra modalidad separada, los nuevos compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadoras de solubilidad o profármacos de los mismos se proporcionan de la fórmula (Ia):

en donde:

R1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionados del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, CN, acetileno, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, morfolino, piperazinilo y $COOCH_3$;

R2 y R3 y R4 son en cada caso H;

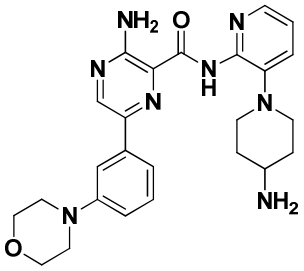
R5 es independientemente H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$, $CH_2OH$, $CH_2$-O- alquilo $C_{1-3}$;

R5a y R5b son cada uno H o R5a y R5b se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno o etileno; y

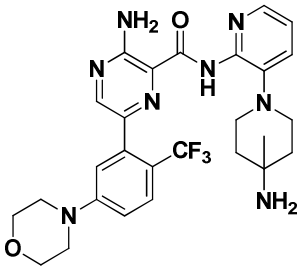
R5c y R5d son cada uno independientemente H, F, alquilo$C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, o R5c y R5d se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o $-CH_2-O-$.

**[0055]** En otra modalidad, un compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir de: 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolino-5-(trifluorometil)fenil)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfolino-2-(trifluorometil)fenil)pirazina-2-carboxamida, 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinofenil)pirazina-2-carboxamida, y 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinofenil)pirazina-2-carboxamida.

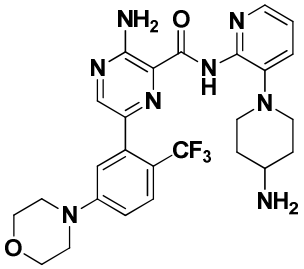
**[0056]** En otra modalidad, un compuesto o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir de:



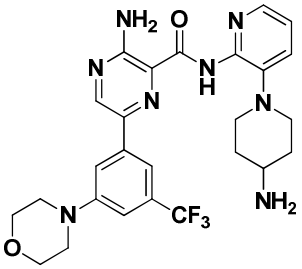

,




,

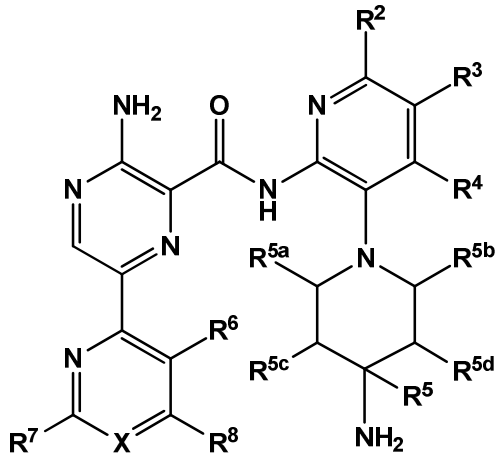



y




.

**[0057]** En una modalidad separada, los compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadoras de solubilidad o profármacos de los mismos se proporcionan de la fórmula (II):



(II)

en donde:

X es N o CR;

R, R2, R3 y R4 son cada uno independientemente H, $^2H$, halo, hidroxi (-OH), alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3}$, $CONH_{2,}$ alquilo $C_{1-3}$, CONH-arilo $C_{6-10}$, $SO_2NH_2$, $SO_2$ NH alquilo$C_{1-3,}$ SO2NH arilo$C_{6-10}$ o alquilo $C_{1-3,}$ opcionalmente sustituido con uno a dos de hidroxilo, halo y haloalcoxilo$C_{1-3}$;

R5 es H, $^2H$, $CH_{3,}$ $CH_2F$, $CHF_{2,}$ $CF_{3,}$ $CH_2OH$, alquilo $C_{1-3,}$ $CH_2$-O-alquilo$C_{1-3}$ o $CH_2$-O-haloalquilo$C_{1-3}$, dicho alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido por H, F, OH, alcoxilo $C_{1-3}$ y haloalcoxilo $C_{1-3;}$

R5a y R5b son cada uno independientemente H, $^2H$, alquilo$C_{1-3,}$ dichos alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido por H, F, OH, alcoxilo $C_{1-3}$ y haloalcoxilo $C_{1-3,}$ o R5a y R5b se unen formando juntos un grupo de puenteo de metileno y etileno;

R5c y R5d son cada uno independientemente H, $^2H$, F, -OH, alquilo $C_{1-3,}$ dicho alquilo opcionalmente sustituido con F, OH, y alcoxilo o alcoxilo $C_{1-3}$ o R5c y R5d se unen entre sí formando un metileno, etileno o grupo de puenteo -$CH_2$-O-.

R5a y R5d están opcionalmente unidos entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o $-CH_2-O-$, siempre que el átomo de O del grupo de puenteo de $-CH_2-O-$ esté unido en R5d; y

R6, R8 y R8 se seleccionan cada uno independientemente de H, $^2$ H, halo, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxi $C_{1-3,}$ haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$ y heterociclilo de 4-7 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 substiuents seleccionados de H, halo, hidroxilo, alquinilo $C_{2-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo$C_{1-3}$, haloalcoxilo$C_{1-3}$ y cicloalquilo $C_{3-7;}$ o

en donde R6 y R8 forman un anillo carbobicíclico parcialmente saturado o un anillo heterobicíclico con el anillo heteroarilo, dicho anillo carbobicíclico o anillo heterobicíclico opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de: H, $^2$H, halógeno, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$ y heterociclilo de 4-7 miembros.

**[0058]** En una modalidad separada, los compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadoras de solubilidad o profármacos de los mismos se proporcionan de la fórmula (II):

en donde:

X es CR;

R2 y R3 y R4 son en cada caso H;

R5 es independientemente H, $CH_{3,}$ $CH_2F$, $CHF_{2,}$ $CF_{3,}$ $CH_2OH$, $CH_2$-O- alquilo C $_{1-3}$;

R5a y R5b son cada uno H o R5a y R5b se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno o etileno;

R5c y R5d son cada uno independientemente H, F, alcoxilo $C_{1-3}$, o R5c y R5d se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o $-CH_2-O-$; y

R6 y R7 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, haloalquilo $C_{1-3,}$ haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7,}$ morfolino, piperinolo y piperazinilo.

En otra modalidad adicional, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir de:

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometill)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

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

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

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

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

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

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

(+) 3-amino-N-(3-((cis)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(-4-(hidroximetil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, y

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

En otra modalidad adicional, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir de:

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

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-(3-ciano-4-ciclopropoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-fenoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

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

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

3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-etoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

En otra modalidad adicional, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir de:

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1 -il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoroquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-fluoroisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-cloroisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida; y

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il))pirazina-2-carboxamida

En otra modalidad adicional, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir de:

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-morfolinoisoquinolin-3-il)pirazina-2-carboxamida

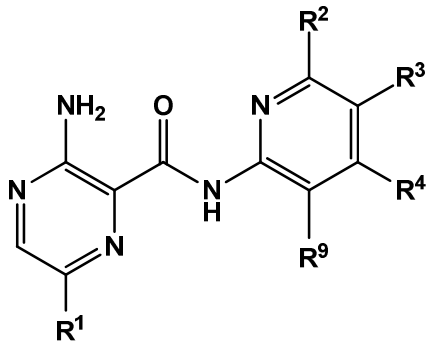
En otra modalidad adicional, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir de:

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

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

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

**[0059]** En una modalidad separada, los compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadoras de solubilidad o profármacos de los mismos se proporcionan de la fórmula (II):



(III)

en donde:

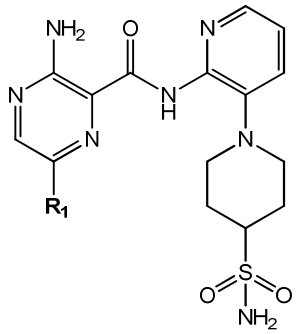
R1 es arilo de 6-10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: O, N y S, dicho heteroarilo o arilo cada uno sustituido opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, alquinilo $C_{2-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, CN, alquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, $CONH_2$, alquilo $CONHC_{1-3}$, arilo $CONHC_{6-10}$, $SO_2NH_2$, alquilo $SO_2NHC_{1-3,}$ arilo $SO_2NHC_{6-10}$ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, dicho heterociclilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, halógeno, CN, alquilo $C_{1-3,}$ alcoxilo $C_{1-3,}$ haloalquilo $C_{1-3,}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

R2, R3 y R4 son cada uno independientemente H, $^2H$, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$ o alquilo $C_{1-3,}$ sustituido opcionalmente por uno a dos de hidroxilo, halógeno y haloalcoxilo $C_{1-3}$;

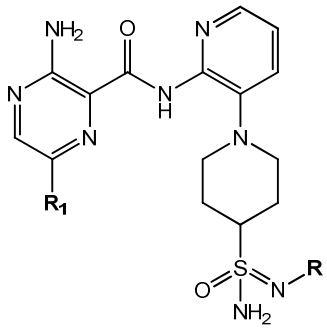
R9 es H o heterociclilo o heterobiciclilo de 4-7 miembros que tiene de 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, SO, $SO_{2,}$ dicho heterociclilo o heterobiciclilo sustituidos por 1 a 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consta de: H, $^2H$, amino($NH_2$), halógeno, CN,

acetileno, alquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, alquinilo $C_{2-3}$, alquenilo $C_{2-3}$, alquilo $COOC_{1-3}$, $CONH_2$, alquilo $CONHC_{1-3}$, arilo $CONHC_{6-10}$, $SO_2NH_2$, alquilo $SO_2NHC_{1-3}$, arilo $SO_2NHC_{6-10}$, alquilo $SO(N)NHC_{1-3}$, arilo $SO(N)NHC_{6-10}$, -O-$(CH_2)$-heterociclilo ( n= 1-3), CO $NH_2$, dicho alquilo $C_{1-3}$ o -O-$(CH_2)$-heterociclilo, dicho heterocililo tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S , SO, $SO_2$, cada uno opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados a partir de $NH_2$, OH, halógeno, alcoxilo $C_{1-3}$ y haloalcoxilo $C_{1-3}$.

En una modalidad, R9 es a piperidinilo sustituido. En una modalidad, R9 es un piperidinilo sustituido seleccionado a partir de las estructuras:




y




.

En una modalidad separada, R9 se selecciona a partir de piperidinilo, piperazinilo, 1,2-oxazinan, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo y morfolinilo, opcionalmente sustituidos.

**[0060]** Como se utiliza en la presente, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales ácidas no toxicas o sales de metales alcalino terreos de los compuestos de las Fórmulas (I), (Ia), (II) o (III). Estas sales pueden ser preparadas in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de las Fórmulas (I), (Ia), (II) o (III), o haciendo reaccionar por separado las funciones de base o ácido con un ácido o una base orgánica o inorgánica adecuada, respectivamente. Sales representativas incluyen, pero no se limitan a las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato,

clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-henilproionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferiores, tales como metilo, etilo, propilo, y cloruro de butilo, bromuros y yoduros; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo, haluros de cadena larga tales como decilo, laurilo, miristilo y cloruros de estearilo, bromuros y yoduros, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Productos solubles o dispersables en agua o aceite pueden así ser obtenidos.

**[0061]** Ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales de adición básicas se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de fórmula (I), o separadamente haciendo reaccionar fraccionesde ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoniaco, o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, sales de aluminio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina, incluyendo, pero no limitados a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

**[0062]** Como se usa en este documento, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres, que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto precursor o una sal del mismo. Grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, aquellos derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos

alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioicos, en los que cada fracción alquilo o alquenilo no tiene ventajosamente más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

**[0063]** El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" como se usa en este documento se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que están dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación , respuesta alérgica, y similares, acorde con una relación beneficio / riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto parental de la fórmula anterior, por ejemplo por hidrólisis en la sangre. Una discusión detallada se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-fármacos como Sistemas de Liberación Novedosos, vol. 14 de la AEC. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Vehículos Bioreversibles en el Diseño de Fármacos, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan a la presente por referencia.

**[0064]** Será evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (II) o (III) o sus tautómeros, estereoisómeros y profármacos, así como las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y profármacos de cualquiera de ellos, pueden ser procesados in vivo a través del metabolismo en un cuerpo humano o animal o célula para producir metabolitos. El término "metabolito", como se usa en la presente, se refiere a la fórmula de cualquier derivado producido en un sujeto después de la administración de un compuesto precursor. Los derivados pueden ser producidos a partir del compuesto precursor por diversas transformaciones bioquímicas en el sujeto tales como, por ejemplo, oxidación, reducción, hidrólisis, o conjugación e incluyen, por ejemplo, óxidos y derivados desmetilados. Los metabolitos de un compuesto de la invención se pueden identificar usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini, G. et al., *J. Med. Chem*. *40*:2011-2016 (1997); Shan, D., *J. Pharm. Sci. 86*(7):765-767; Bagshawe K., *Drug Dev. Res*. *34:* 220-230 (1995); Bodor, N., *Advances in Drug Res. 13*:224-331 (1984); Bundgaard, H., *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); y Larsen, I.

K., *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991). Debe entenderse que los compuestos químicos individuales que son metabolitos de los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III) o sus tautómeros, profármacos y estereoisómeros, así como las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y profármacos de cualquiera de ellos, se incluyen dentro de la invención.

**[0065]** En otros aspectos, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de trastornos relacionados a la proteína quinasa C en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) eficaz para la actividad PKC en el sujeto. Inhibidores de la proteinquinasa C útiles en la práctica del presente invento pueden inhibir varias isoformas de la PKC, en particular pueden inhibir selectivamente isoformas de la proteinquinasa C específicas (ej., inhibidores selectivos de la proteinquinasa C o inhibidores selectivos de isoenzimas de proteinquinasas C). Los inhibidores de la proteinquinasa C pueden inhibir selectivamente isoformas de la proteinquinasa C las cuales son seleccionadas desde las isoformas de la proteinquinasa C clásicas (α, β1, β2, γ) e isoformas de la proteinquinasa C novedosas (ε, η, δ, Θ) o isoformas atípicas (ζ, τ), más preferiblemente seleccionadas desde las isoformas de la proteinquinasa C α, β (isoformas β1 y β2) y Θ. Inhibidores de la proteinquinasa C preferidos pueden inhibir selectivamente las isoformas α y β. Inhibidores de la proteinquinasa C apropiados incluyen derivados de meleimida, tales como los compuestos descritos en las Patentes estadounidenses Nos. Nos. 5.545.636; 5.668.152; 5.672.681; 5.698.578; 5.710.145; 6.645.970; 7.220.774; 7.235.555; Publicación de Estados Unidos Nº 2008/0318975; Patente Europea Nº 0776895 B1.; 0817627 B1; 1449529 B1; 1337527 B1; y la Publicación PCT Nº WO03/082859.; y WO07/006533. Cada una de las referencias citadas anteriormente se incorporan en la presente como referencia. Como se utiliza en la presente, el término “inhibidor de la proteinquinasa C” se refiere a un inhibidor de la proteinquinasa C que puede ser de múltiples subtipos o selectivo a una o más isoenzimas de proteinquinasas C. El término PKC generalmente se refiere a toda la familia de isoformas: isoformas convencionales; alfa, beta y gamma, isoformas nuevas; delta, épsilon, eta y theta, e isoformas atípicas; zeta, y iota. El término

"inhibidor selectivo de la PKC" se refiere a un inhibidor de la PKC que posee una selectividad de al menos aproximadamente 20 veces para una o más isoformas de PKC en comparación con las otras isoformas de PKC. Preferiblemente, la selectividad es de al menos 100 veces aproximadamente, más preferiblemente de al menos 500 veces aproximadamente, lo más preferiblemente de al menos 1,000 o al menos 2,000 veces aproximadamente. El término “inhibidor selectivo PKC alfa/beta”, “inhibidor selectivo PKC α/θ” se refiere a un inhibidor de la proteinquinasa C que es más selectivo para la isoforma PKC alfa y/o theta de PKC que las otras isoformas divulgadas de PKC. Por ejemplo, PKC alfa o PKC alfa y theta, sobre las otras isoformas de la proteinquinasa C nombradas de al menos 20 veces aproximadamente (preferiblemente de al menos 100 veces aproximadamente, más preferiblemente de al menos 500 veces aproximadamente, lo más preferiblemente de al menos 1.000 o al menos 2,000 veces aproximadamente).

**[0066]** La regulación diferencial de GSK3 por isótopos de la proteína quinasa C fue descrita por Goode, en la publicación, J. Biol. Chem., Vol. 267, pp 16878-16882 (1992). Más recientemente, se ha descrito doble regulación de GSK3α/β por la proteína quinasa C isotipo alfa y Akt para promover la activación de la integrina alpha $_{11b}$ /$\beta_3$ mediada por trombina y la secreción de gránulos en las plaquetas por Moore en la publicación J. Biol. Chem., Vol. 288, pp 3918-3928 (2013).

**[0067]** En otros aspectos, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos relacionados con la proteína quinasa, específicamente trastornos relacionados con la proteína quinasa C, alfa, theta (PKCα/θ) en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) eficaz para tratar el cáncer o crecimiento tumoral asociado con la PKC/α/θ en el sujeto.

**[0068]** En otros aspectos, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema inmune, incluyendo, pero no limitados a enfermedades autoinmunes, reacción alérgica y rechazo de trasplantes de tejidos, en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III) eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto. En otros aspectos,

la presente invención proporciona un método para el tratamiento de tumores sólidos en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III) eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto. Además de un papel potencial en el tratamiento del cáncer y enfermedades mieloproliferativas, tal inhibidor podría ser útil para controlar la expansión de células inmunes en otra condición patológica, tales como las enfermedades autoinmunes, reacciones alérgicas y en síndromes de rechazo de trasplante de órganos. Soporte que el inhibidor de PKC selectivo inventado de la presente invención sería eficaz en el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema inmune se proporciona por la reciente divulgación que la sotrastaurina representa una nueva clase de agentes inmunosupresores que afectan la activación temprana de células T (Evenou, *"El Diaro de farmacología y Terapéutica Experimental,* "Vol. 330 págs. 792-801, 2009).

En otros aspectos, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de cáncer, tumores en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto. En otros aspectos, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de tumores sólidos en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto.

**[0070]** En otros aspectos, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de melanoma uveal, incluyendo melanoma uveal portador de las mutaciones GNAQ o GNA11 en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto.

**[0071]** En otros aspectos, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de linfoma, incluyendo linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) en un

sujeto humano o animal con necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto.

**[0072]** En otros aspectos, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de cánceres resistentes a ibrutinib en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto. PKC es inmediatamente aguas abajo de la tirosina quinasa de Bruton en lo que respecta a linfomas de células B y cánceres hematológicos y proporciona el soporte que los inhbitiors PKC inventados serían eficaces en el tratamiento de cánceres y enfermedades resistentes a ibrutinib. Woyach y otros han descrito e identificado ciertas mutaciones específicas que pueden mediar la resistencia a ibrutinib en la publicación, J. New England Medicina, DOI: 10.1056/NEJMoa1400029, 2014.

**[0073]** En otros aspectos, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos relacionados con la proteína quinasa, específicamente trastornos relacionados con la proteína quinasa C, (PKCα/θ) en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral asociado con el trastorno relacionado la PKC/α/θ en el sujeto. El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un inhibidor de la proteinquinasa C se refiere a una cantidad del inhibidor de la proteinquinasa C que producirá la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o la actividad de una proteína y/o mejorar síntomas, aliviar condiciones, retardar la progresión de la enfermedad, o evitar una enfermedad, etc. En una modalidad no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de inhibidor de la proteinquinasa C, que al administrarse a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, o un trastorno o una enfermedad mediada por o asociada con la actividad de PKC, tales como, por ejemplo, linfoma de células B con señalización activa crónica del receptor de células B (por ejemplo, linfoma difuso de células B de gran tamaño, CD79 mutante) o melanoma uveal que alberga las mutaciones GNAQ o GNA11; y/o es eficaz para (2) reducir al menos

parcialmente el tamaño (volumen tumoral) o inhibir el crecimiento adicional de tumores (sólidos o líquidos). En otra modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, célula o tejido o un material biológico no celular o un medio es eficaz para reducir al menos parcialmente o inhibir el crecimiento de linfoma de células B con señalización activa crónica del receptor de células B (preferiblemente, un linfoma difuso de células B de gran tamaño CD79 mutante) o melanoma uveal que alberga las mutaciones GNAQ o GNA11.

Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (ej., humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En aún otras modalidades, el sujeto es un humano. Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o “que inhibe” se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico. Como se utiliza en la presente, el término “tratar”, "que trata" o “tratamiento" o de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere a (i) aliviar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma; (ii) mejorar o aliviar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos los cuales pueden no ser discernibles por el paciente; (iii) modular la enfermedad o trastorno, bien sea de manera físca, (ej., estabilización de un síntoma discernible), de manera fisiológica, (ej., estabilización de un parámetro físico), o ambas; o (iv) prevenir el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno. En general, el término "tratar" o "tratamiento" describe el manejo y cuidado de un paciente para el propósito de combatir la enfermedad, condición, o trastorno e incluye la administración de un inhibidor de la proteinquinasa C para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, condición o trastorno.

**[0074]** En aún otros aspectos, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de trastornos relacionados con PKC, incluyendo cánceres divulgados en la presente, en un sujeto humano o animal con necesidad reconocida de tal tratamiento que

comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) eficaz para reducir o prevenir el crecimiento tumoral en el sujeto en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer. Un número de agentes anticancerosos adecuados para usar como agentes terapéuticos de combinación se contemplan para uso en los métodos de la presente invención. De hecho, la presente invención contempla, pero no se limita a, la administración de numerosos agentes anticancerosos tales como: agentes que inducen apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); medicamentos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticancerosos, toxinas y/o radionúclidos; modificadores de respuesta biológica (por ejemplo interferones [por ejemplo IFN-a, etc.] e interleuquinas [por ejemplo IL-2, etc.], etc.); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyético; agentes que inducen diferenciación de células tumorales (por ejemplo, todo el ácido trans-retinoico, etc.); reactivos de terapia génica; reactivos de terapia antisentido y nucleótidos; vacunas tumorales; inhibidores de la angiogénesis, y similares. Otros numerosos ejemplos de compuestos quimioterapéuticos y terapias anticancerosas adecuados para coadministración con los compuestos descritos de fórmula (I), (II) o (III) son conocidos por los expertos en la técnica.

**[0075]** En modalidades preferidas, los agentes anticancerosos a usar en combinación con los compuestos de la presente invención comprenden agentes que inducen o estimulan la apoptosis. Agentes que inducen la apoptosis incluyen, pero no se limitan a la radiación (por ejemplo, W); inhibidores de la quinasa (ej., (por ejemplo, inhibidor quinasa del receptor de factor de crecimiento epidérmico [EGFR], inhibidor quinasa del receptor de factor de crecimiento vascular [VGFR], inhibidor quinasa del receptor de factor de crecimiento de fibroblastos [FGFR], inhibidor quinasa del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas [PGFR], e inhibidores de la quinasa Bcr-Abl tales como STI-571, Gleevec y Glivec]); moléculas antisentido; anticuerpos [por ejemplo, Herceptin y Rituxan]; anti-estrógenos [por ejemplo, raloxifeno y tamoxifeno]; anti-andrógenos [por ejemplo, flutamida, bicalutamida, finasterida, aminoglutetamida, ketoconazol, y corticosteroides]; inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) [ej., celecoxib,

meloxicam, NS-398, y antiinflamatorios no esteroides (AINE)]; y fármacos quimioterapéuticos para el cáncer [ej., irinotecan (Camptosar), CPT-11, fludarabina (Fludara), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, Mylotarg, VP-16, cisplatino, 5-FU, Doxrubicina, Taxotere o taxol]; moléculas de señalización celular; ceramidas y citoquinas; y estaurosporina, y similares.

**[0076]** En aún otros aspectos, la presente invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (II) o (III) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente con uno o más agentes adicionales para el tratamiento del cáncer, como se emplean comúnmente en la terapia del cáncer.

**[0077]** El término "cáncer" se refiere a enfermedades cancerosas que se pueden tratar beneficiosamente por la inhibición de PKC, incluyendo, por ejemplo, cánceres sólidos, tales como carcinomas (por ejemplo, de los pulmones, páncreas, tiroides, ovario, vejiga, mama , próstata o colon), melanomas, trastornos mieloides (por ejemplo, melanoma uveal, leucemia mieloide, mieloma múltiple y eritroleucemia), adenomas (por ejemplo, adenoma velloso de colon) y sarcomas (ej., osteosarcoma).

**[0078]** "Inhibidor de PKC" se utiliza aquí para referirse a un compuesto que exhibe una $IC_{50}$ con respecto a actividad de PKC □□□ de menos de aproximadamente 100 nM tal como se mide en los ensayos descritos a continuación. En algunas modalidades un inhibidor de PKC tiene un $IC_{50}$ con respecto a actividad de PKC□□□ la actividad de menos de aproximadamente 50 nM tal como se mide en los ensayos descritos a continuación. En algunas modalidades un inhibidor de la PKC tiene un $IC_{50}$ con respecto a actividad de PKC□□□ la actividad de menos de aproximadamente 10 nM tal como se mide en los ensayos descritos a continuación.

**[0079]** En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos de inhibición de al menos una isoforma de PKC en un sujeto, o tratar una condición biológica mediada por la isoforma PKC, incluyendo la vía de señalización de la isoforma de PKC, en un sujeto, que comprende la etapa de administrar una composición terapéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) eficaz para inhibir la isoforma PKC

(PKC□□ PKC□) o vía de señalización de la isoforma PKC en el sujeto. Las composiciones terapéuticas son útiles para el tratamiento de pacientes con una necesidad de tales inhibidores (por ejemplo, aquellos que sufren de cáncer mediadopor la señalización anormal de PKC).

**[0080]** En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos de inhibición de al menos una serina/treonina quinasa seleccionada a partir de PKC □□ o PKC □□ en un sujeto, o tratar una condición biológica mediada por al menos una entre PKC□□ o PKC□□□ que comprende la etapa de administrar una composición terapéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) eficaz para inhibir la quinasa en el sujeto. Las composiciones terapéuticas son útiles para el tratamiento de pacientes con una necesidad de tales inhibidores (por ejemplo, aquellos que sufren de cáncer mediado por la señalización anormal del receptor de PKC).

**[0081]** En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos para inhibir la actividad de PKC□□ o PKC□□ en un sujeto, o tratar una condición biológica mediada por al menos una entre PKC□□ o PKC □□ en un sujeto humano o animal en necesidad de tal tratamiento, que comprende la etapa de administrar al sujeto al menos un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) en una cantidad eficaz para inhibir la quinasa en el sujeto. Los compuestos terapéuticos son útiles para el tratamiento de pacientes con una necesidad de tales inhibidores (por ejemplo, los que sufren de cáncer mediado por la señalización anormal del receptor de la serina/treonina quinasa).

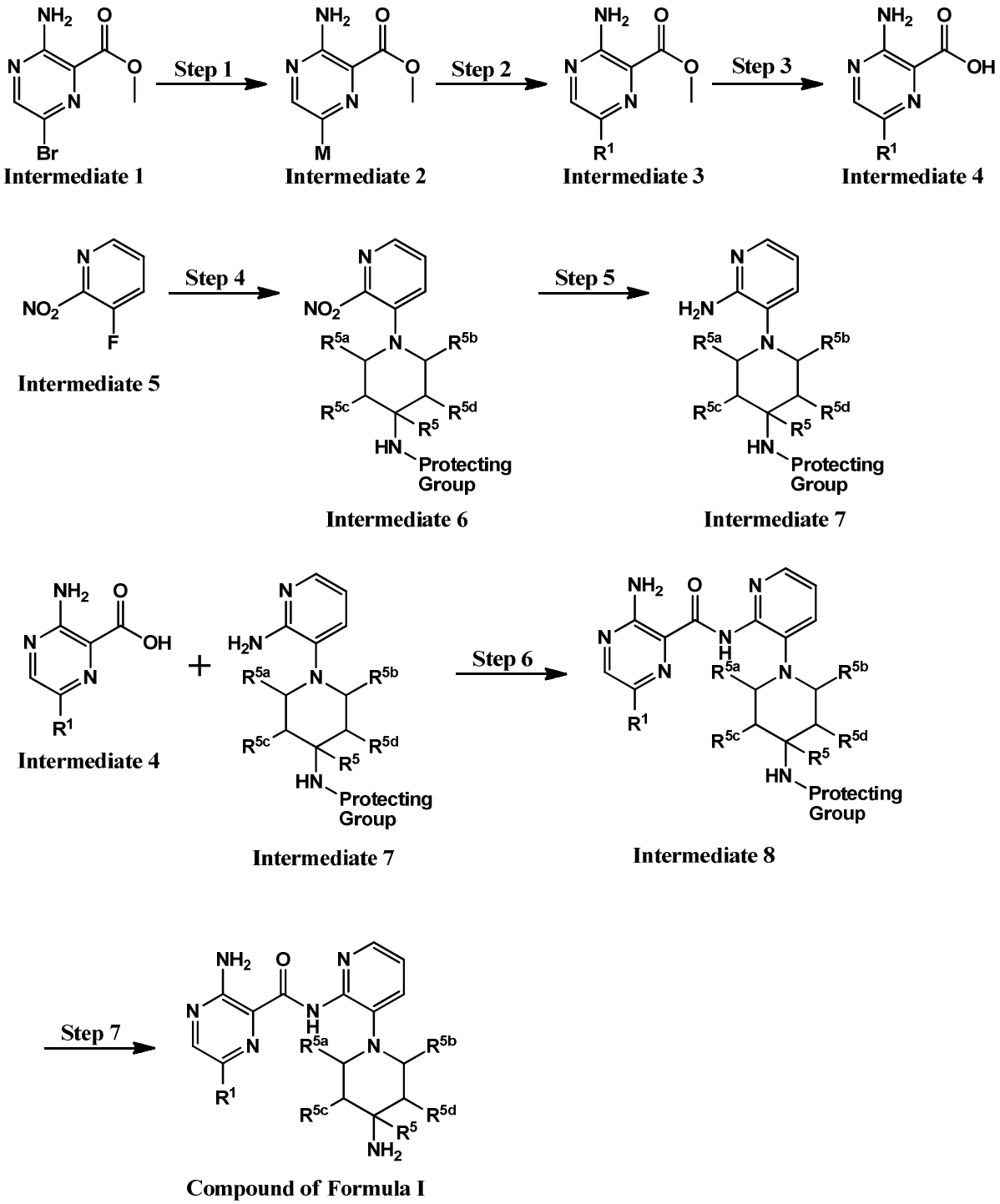
**[0082]** En otros aspectos, la presente invención se refiere a los procedimientos para preparar los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (II) o (III), y a los intermedios sintéticos útiles en tales procesos, como se describe en detalle más adelante.

Métodos Sintéticos

**[0083]** Los compuestos de la invención (fórmulas (I), (Ia), (II) o (III)) se puede obtener a través de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (Métodos 1-6). Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 1 (Método 1), el ácido 3-amino-6-sustituido--pirazina 2-carboxílico puede prepararse a partir de su correspondiente 3-Amino-6-sustituido-pirazina-2-carboxilato de metilo a partir de 3-amino-6-sustituido-

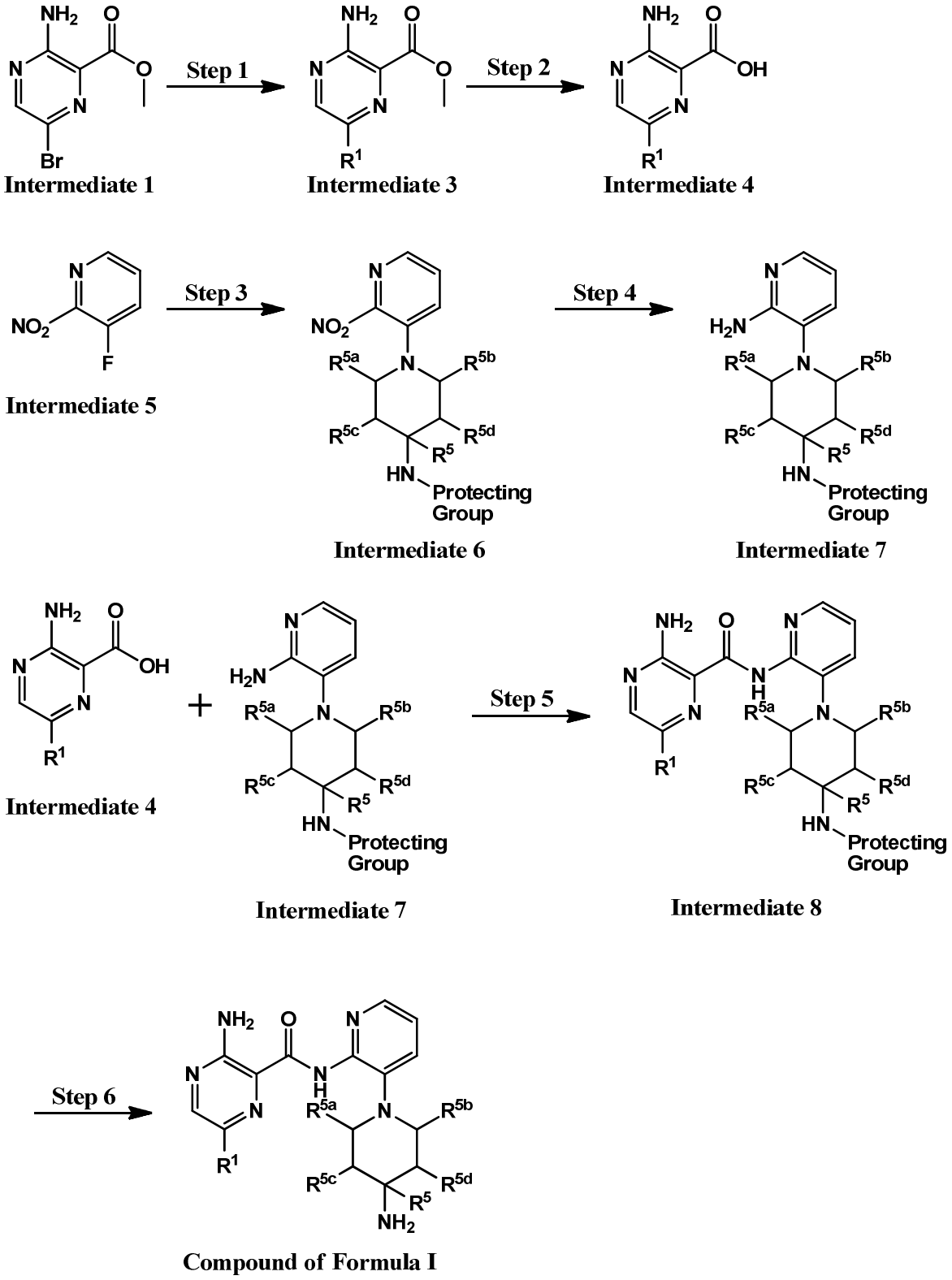
bromopirazina-2-carboxilato de metilo. Un compuesto (1- (2-aminopiridin-3-il) piperidin-4-ilo) protegido (ej., (1- (2-aminopiridin-3-il) piperidin-4-il) carbamato) de terc-butilo, se prepara a continuación, a partir de 3-fluoro-2-nitropiridina. El compuesto 3-amino-6-sustituido-pirazina-2-carboxilato de metilo se hace reaccionar luego con un compuesto (1-(2-aminopiridin-3-il) piperidin-4-ilo) protegido, a continuación se desprotege para proporcionar un 3- amino-N- (3- (4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il) -6-pirazina-sustituido-2-carboxamida de las fórmulas (I), (Ia), (II) o (III).

**Scheme 1**


Step 1
Step 2
Step 3
Intermediate 1
Intermediate 2
Intermediate 3
Intermediate 4
Step 4
Step 5
Intermediate 5
Protecting Group
Intermediate 6
Intermediate 7
Step 6
Intermediate 4
Intermediate 7
Intermediate 8
Step 7
Compound of Formula I

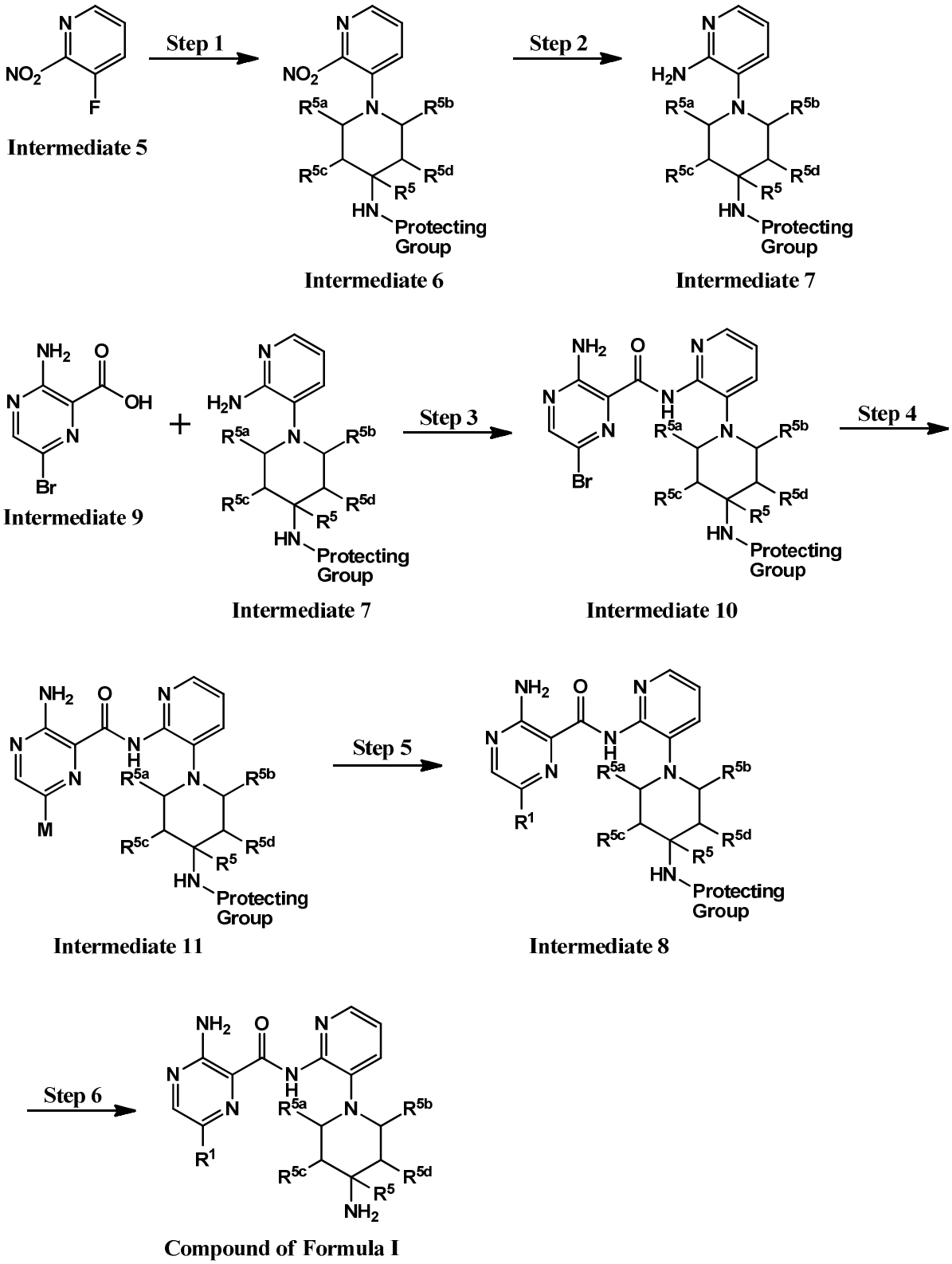
**[0084]** Alternativamente, 3-amino-N- (3- (4-amino-4- (metoximetil) piperidin-1-il) piridin-2-il)-6-sustituido-pirazina-2-carboxamida de las fórmula (I ), (Ia), (II) o (III), se pueden preparar en un paso menos sintético, tal como se representa en el Método 2 (Esquema 2). Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 2, el ácido 3-amino-6-sustituido--pirazina 2-carboxílico puede prepararse a partir de su correspondiente 3-Amino-6-sustituido-pirazina-2-carboxilato de metilo a partir de 3-amino-6-sustituido-bromopirazina-2-carboxilato de metilo. Un compuesto (1- (2-aminopiridin-3-il) piperidin-4-ilo) protegido (ej., (1- (2-aminopiridin-3-il) piperidin-4-il) carbamato) de terc-butilo, se prepara a continuación, a partir de 3-fluoro-2-nitropiridina. El compuesto 3-amino-6-sustituido-pirazina-2-carboxilato de metilo se hace reaccionar luego con un compuesto (1-(2-aminopiridin-3-il) piperidin-4-ilo) protegido, a continuación se desprotege para proporcionar un 3- amino-N- (3- (4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il) -6-pirazina-sustituido-2-carboxamida de las fórmulas (I), (Ia), (II) o (III).

**Scheme 2**


Step 1
Step 2
Step 3
Step 4
Step 5
Step 6
Intermediate 1
Intermediate 3
Intermediate 4
Intermediate 5
Intermediate 6
Intermediate 7
Intermediate 4
Intermediate 7
Intermediate 8
Compound of Formula I
Protecting Group

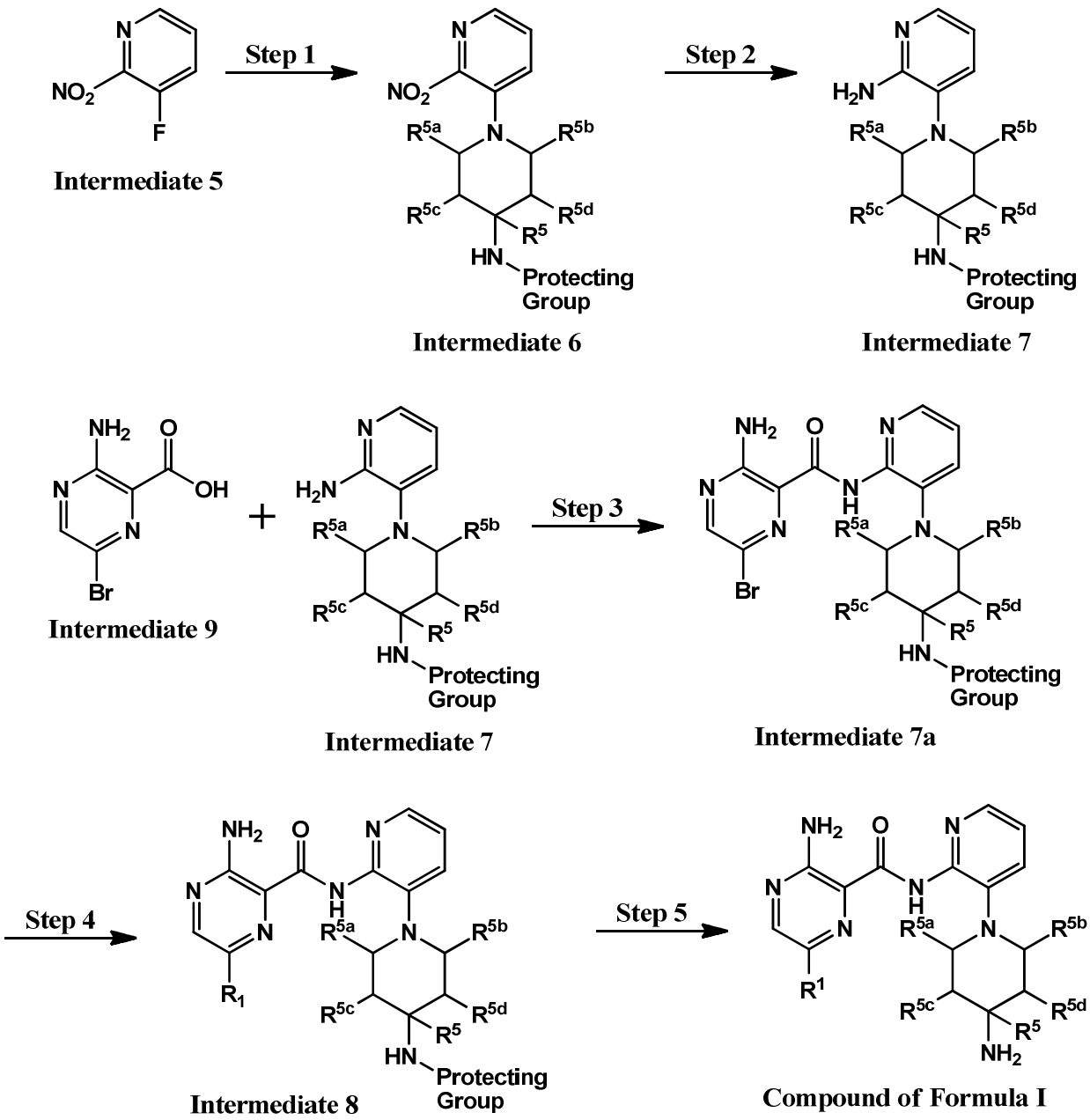
**[0085]** De forma alternativa, 3-amino-N (3- (4-amino-4- (metoximetil) piperidin-1-il) piridin-2-il) -6-sustituido-pirazina-2-carboxamida de las fórmulas (I), (Ia), (II) o (III) se puede obtener como se describe en el Método 3 (Esquema 3). Por ejemplo, a partir de 3-fluoro-2-nitropiridina, se prepara un compuesto (1- (2-aminopiridin-3-il) piperidin-4-ilo) protegido. El compuesto (1-(2-aminopiridin-3-il) piperidin-4-ilo) protegido se hace reaccionar luego con el ácido 3-amino-6-bromopirazina-2-caboxílico o un ácido protegido (por ejemplo, 3-amino-6- bromopirazina-2-carboxilato de metilo) para producir un 3-amino-N- (3- (4-amino-4- (metoximetil) piperidin-1-il) piridin-2-il) -6-bromo-pirazina-2-carboxamida. El 3-amino-N- (3- (4-amino-4- (metoximetil) piperidin-1-il) piridin-2-il) -6-bromo-pirazina-2-carboxamida se convierte en dos pasos a la 3-amino-N- (3- (4-aminopiperidin-1-il) piridin-2-il)-6-pirazina-sustituido-2-carboxamida de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) .

**Scheme 3**


Step 1
Step 2
Step 3
Step 4
Step 5
Step 6
Intermediate 5
Intermediate 6
Intermediate 7
Intermediate 9
Intermediate 7
Intermediate 10
Intermediate 11
Intermediate 8
Compound of Formula I
Protecting Group

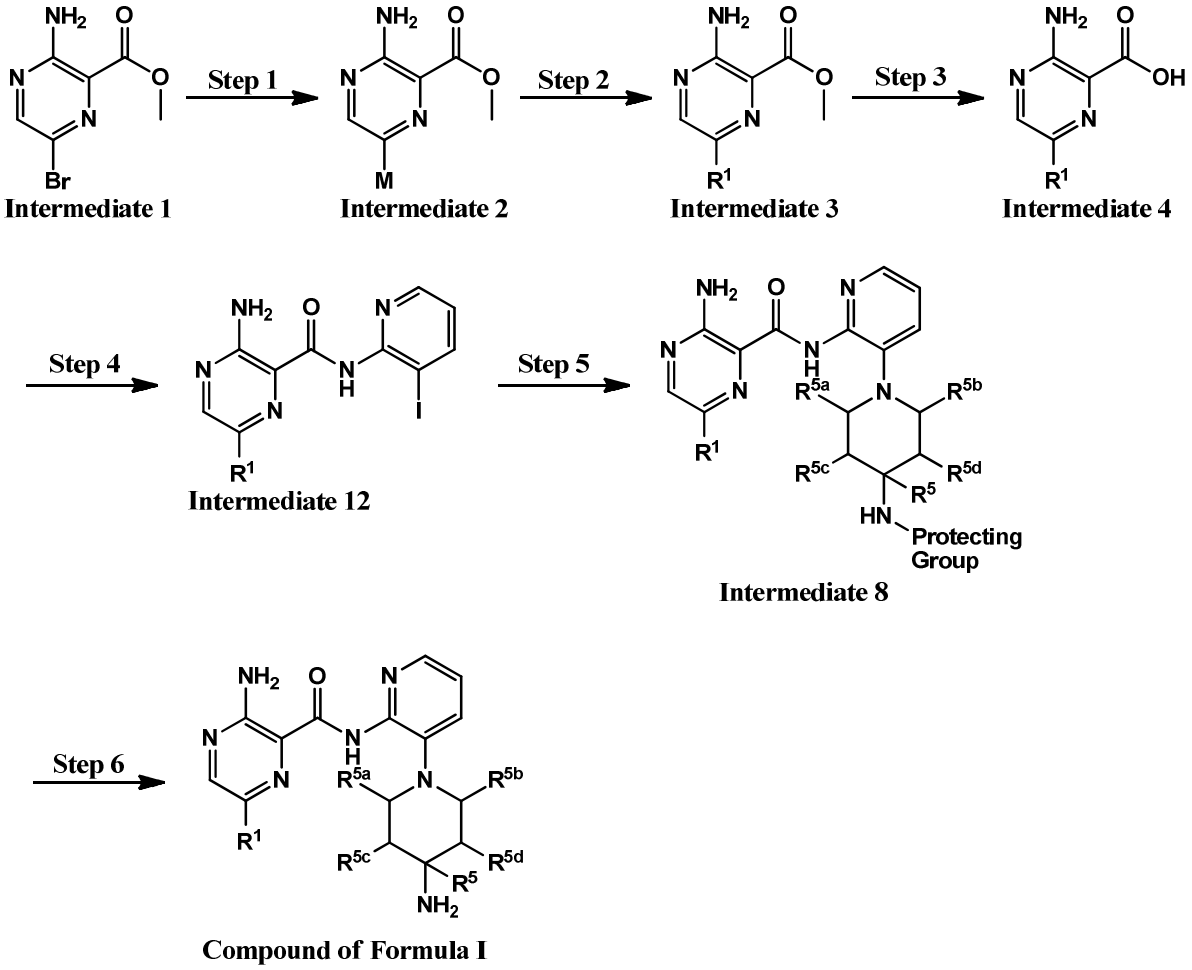
**[0086]** De forma alternativa, 3-amino-N (3- (4-amino-4- (metoximetil) piperidin-1-il) piridin-2-il) -6-sustituido-pirazina-2-carboxamida de las fórmulas (I), (Ia), (II) o (III) se puede obtener como se describe en el Método 4 (Esquema 4). Por ejemplo, a partir de 3-fluoro-2-nitropiridina, se prepara un compuesto (1- (2-aminopiridin-3-il) piperidin-4-ilo) protegido. El compuesto (1-(2-aminopiridin-3-il) piperidin-4-ilo) protegido se hace reaccionar luego con el ácido 3-amino-6-bromopirazina-2-caboxílico o un ácido protegido (por ejemplo, 3-amino-6- bromopirazina-2-carboxilato de metilo) para producir un 3-amino-N- (3- (4-amino-4- (metoximetil) piperidin-1-il) piridin-2-il) -6-bromo-pirazina-2-carboxamida. El 3-amino-N- (3- (4-amino-4- (metoximetil) piperidin-1-il) piridin-2-il) -6-bromo-pirazina-2-carboxamida se convierte en menos pasos en la 3-amino-N- (3- (4-aminopiperidin-1-il) piridin-2-il)-6-pirazina-sustituido-2-carboxamida de las fórmulas (I), (Ia), (II) o (III) .

**Scheme 4**


Step 1
Step 2
Intermediate 5
Intermediate 6
Intermediate 7
Intermediate 9
Intermediate 7
Step 3
Intermediate 7a
Step 4
Intermediate 8
Step 5
Compound of Formula I
Protecting Group

**[0087]** De forma alternativa, 3-amino-N (3- (4-amino-4- (metoximetil) piperidin-1-il) piridin-2-il) -6-sustituido-pirazina-2-carboxamida de las fórmulas (I), (Ia), (II) o (III) se puede obtener como se describe en el Método 5 (Esquema 5). Por ejemplo, el ácido 3-amino-6-sustituido--pirazina 2-carboxílico puede prepararse a partir de su correspondiente 3-Amino-6-sustituido-pirazina-2-carboxilato de metilo a partir de 3-amino-6-sustituido-bromopirazina-2-carboxilato de metilo. El ácido 3-amino-6-sustituido-pirazina-2-carboxílico se hace reaccionar luego con 2-amino-3-yodo-piridina para producir el Intermedio 12, que después se convierte en el compuesto (1- (2-aminopiridin-3-il) piperidin-4-ilo), a continuación se desprotege para producir una 3-amino-N- (3- (4-aminopiperidin-1-il) piridin-2-il) -6-pirazina-sustituido-2-carboxamida de las fórmulas (I), (Ia), (II) o (III).

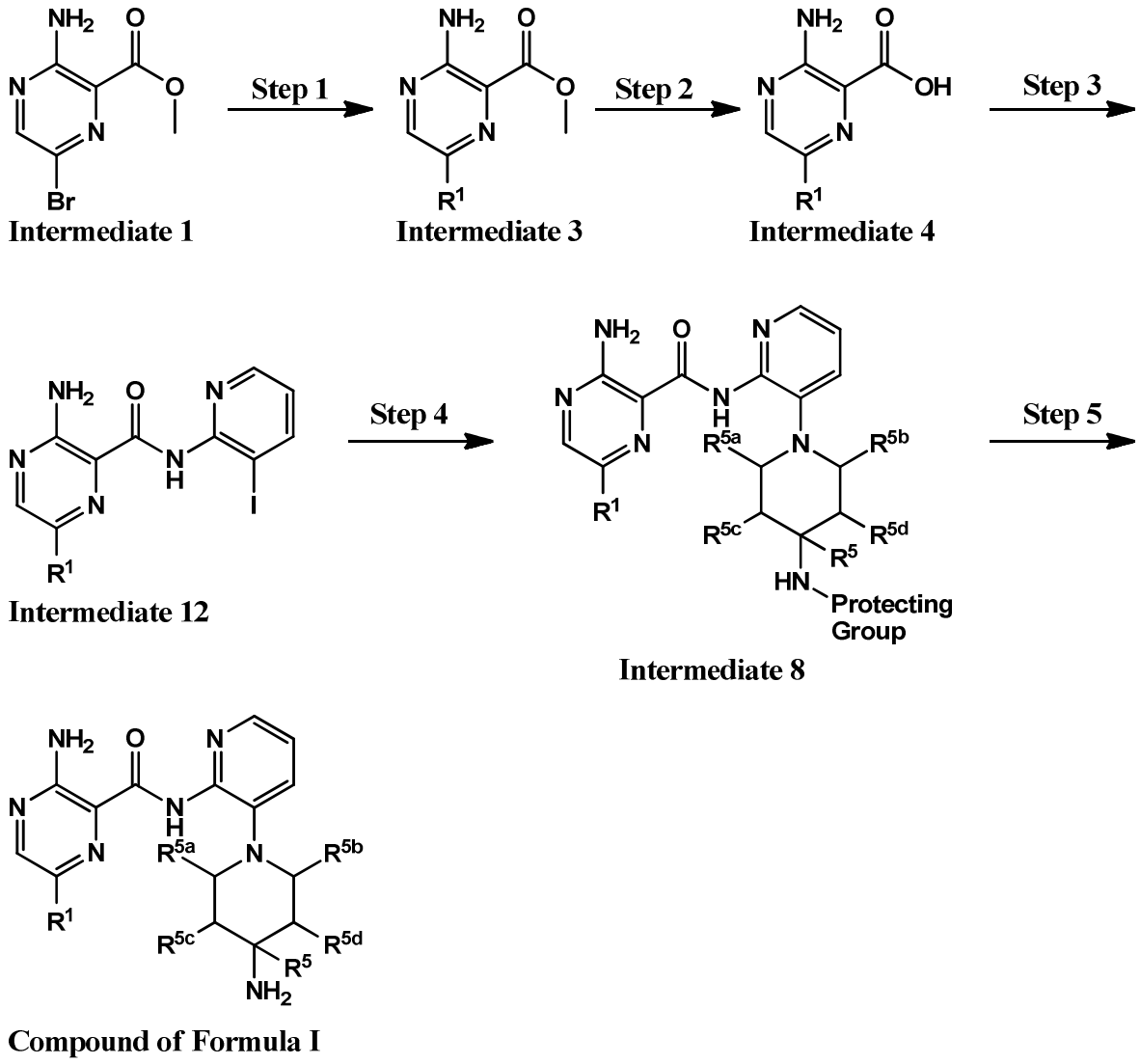
**Scheme 5**




**[0088]** En aún otra forma alternativa, 3-amino-N- (3- (4-amino-4- (metoximetil) piperidin-1-il) piridin-2-il)-6-sustituido-pirazina-2-carboxamida de las fórmula (I ), (Ia), (II) o (III), se puede preparar en un paso menos sintético, tal como se representa en el Método 6 (Esquema 6). Por ejemplo, un ácido 3-amino-6-halo-sustituido-pirazina-2-carboxílico puede prepararse a partir de su correspondiente 3-Amino-6-pirazina sustituido-2-carboxilato de metilo a partir de 3-amino-6-bromopirazina-2-carboxilato de metilo en un paso menos. El ácido 3-amino-6-sustituido-pirazina-2-carboxílico se hace reaccionar luego con 2-amino-3-yodo-piridina para producir el Intermedio 12, que después se

convierte en el compuesto (1- (2-aminopiridin-3-il) piperidin-4-ilo), a continuación se desprotege para producir una 3-amino-N- (3- (4-aminopiperidin-1-il) piridin-2-il) -6-pirazina-sustituido-2-carboxamida de las fórmulas (I), (Ia), (II) o (III).

**Scheme 6**



**[0089]** Los compuestos de la invención son útiles *in vitro* o *in vivo* en la inhibición del crecimiento de células cancerosas. Los compuestos se pueden usar solos o en composiciones junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de procesamiento y modificadores y mejoradores de administración de fármacos, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil-βciclodextrina, polivinilpirrolidinona, ceras de baja fusión, resinas de intercambio iónico, y similares, así como combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en "Remington Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991), incorporado en este documento como referencia.

**[0090]** Las cantidades eficaces de los compuestos de la invención generalmente incluyen cualquier cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad de la isoforma PKC divulgada por cualquiera de los ensayos descritos en este documento, por otros ensayos de actividad PKC conocidos por los expertos en la técnica, o mediante la detección de una inhibición o alivio de los síntomas de cáncer.

**[0091]** La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, la vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de enfermedad particular bajo terapia. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada puede determinarse fácilmente por experimentación rutinaria y está dentro de la habilidad y juicio del médico común.

**[0092]** Para propósitos de la presente invención, una dosis terapéuticamente eficaz será generalmente una dosis diaria total administrada a un huésped en dosis únicas o divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, de 0,001 a 1000 mg/kg de peso

corporal al día y más preferido de 0.1 a 30 mg/kg de peso corporal al día. Las composiciones unitarias de dosificación pueden contener tales cantidades de submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

**[0093]** Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, sublingual, por aerosolización o spray de inhalación, por vía rectal, o tópicamente en formulaciones unitarias de dosificación que contienen excipientes convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y vehículos como se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral, como se usa en este documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal, o técnicas de infusión.

**[0094]** Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente no tóxico parenteralmente aceptable o solvente, por ejemplo, como una solución en 1,3 propanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, y solución de cloruro sódico isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio solvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave puede emplearse incluyendo mono o di glicéridos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

**[0095]** Los supositorios para administración rectal del fármaco se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco .

**[0096]** Formas de dosificación sólidas para la administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como

sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

**[0097]** Formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, ciclodextrinas, y agentes edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.

**[0098]** Los compuestos de la presente invención también pueden ser administrados en forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos mono-o multilamelares hidratados que se dispersan en un medio acuoso. Cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas se puede utilizar. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas se conocen en la técnica. Veáse, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 *et seq.* (1976).

**[0099]** Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden ser utilizados en combinación con uno o más de otros agentes utilizados en el tratamiento del cáncer. Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación con agentes terapéuticos conocidos y agentes anti-cáncer, y combinaciones de los compuestos revelados en la actualidad con otros agentes anti-cáncer o quimioterapéuticos están dentro del alcance de

la invención. Ejemplos de tales agentes se pueden encontrar en *Cancer Principles and Practice of Oncology*, VT Devita y S. Hellman (editores), 6 ª edición (15 de febrero 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona de habilidad ordinaria en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Tales agentes anti-cáncer incluyen, pero no se limitan a los siguientes moduladores del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos / citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína transferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la proliferación celular y la señalización de supervivencia, agentes inductores de apoptosis y agentes que interfieren con puntos de control del ciclo celular. Los compuestos de la invención también son útiles cuando se administran conjuntamente con terapia de radiación.

**[0100]** Por lo tanto, en una realización de la invención, los compuestos de la invención también se utilizan en combinación con agentes anti-cáncer conocidos que incluyen, por ejemplo, los moduladores del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa y otros inhibidores de la angiogénesis.

**[0101]** Los moduladores del receptor de estrógeno son compuestos que interfieren o inhiben la unión de estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores del receptor de estrógeno incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4- [7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2- [ 4- [2- (1-piperidinil) etoxi] fenil] 2H-1-benzopiran-3-il] -fenil-2,2-di metilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona, y SH646.

**[0102]** Los moduladores del receptor de andrógenos son compuestos que interfieren o inhiben la unión de los andrógenos a un receptor de andrógenos. Ejemplos representativos de moduladores del receptor de andrógenos incluyen finasterida y otros

inhibidores de la 5α-reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol, y acetato de abiraterona. Los moduladores del receptor de andrógenos son compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides a un receptor retinoide. Ejemplos de moduladores del receptor retinoide incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α-difluorometilornitina, LX23-7553, trans-N- (4'-idroxi fenil) retinamida, y retinamida de N4-carboxifenilo.

**[0103]** Los agentes citotóxicos y/o citostáticos son compuestos que causan la muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente interfiriendo directamente con el funcionamiento de la célula o inhiben o interfieren con la mitosis celular, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos de hipoxia activables, inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizadores de microtúbulos, inhibidores de cinesinas mitóticas, inhibidores de cinasas implicadas en la progresión mitótica, antimetabolitos; modificadores de respuesta biológica; agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, factores de crecimiento hematopoyético, agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la proteasoma e inhibidores de ubiquitina ligasa. Ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfan, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-aminedicloro (2-metil-piridina) platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans, trans, trans) -bis-mu- (hexano-1,6-diamina) -mu- [diamina-platino(II)]bis[diamina(cloro)platino (II)], diarizidinilespermina , trióxido de arsénico, 1- (11-dodecilamino-10-hidroxiundecil) -3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755, y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil - 4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase el documento WO 00/50032). Un ejemplo representativo de un compuesto activable por hipoxia es tirapazamina. Los inhibidores del proteasoma incluyen, pero no se limitan a lactacistina y bortezomib. Ejemplos de inhibidores de microtúbulos/agentes de estabilización de

microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4' desoxi-8'-norvincaleucoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N- (3-fluoro-4-metoxifenil) benceno, sulfonamida, anhidrovinblastina, N, N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258, las epotilonas (véase por ejemplo la patente EE.UU. Nos. 6,284,781 y 6,288,237) y BMS188797. Ejemplos representativos de inhibidores de la topoisomerasa incluyen topotecan, hicaptamina, irinotecan, rubitecan, 6-etoxipropionil-3 ', 4'-O-exo-bencilideno-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo [3,4, 5-kl] acridina-2-(6H) propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H, 12H-benzo[de] pirano [3', 4': b,7] -indolizino[1,2b] quinolina-10,13 (9H, 15H) diona, lurtotecano, 7-[2- (N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N- [2- (dimetilamino) etil] -9-hidroxi-5, 6-dimetil-6H-pirido [4,3-b] carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa, 9b) -9- [2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5- [4-hidroOxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a, 6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4',6,7) nafto (2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c] -fenantridinio, 6,9-bis [(2-aminoetil)amino]benzo[g] isoguinoline-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxietilamino-metil)6H-pirazolo [4,5,1'-de] acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino] -7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil] formamida, N-(2-(dimetilamino) etil) acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c] quinolin-7-ona, y dimesna. Ejemplos de inhibidores de las quinesinas mitóticas, tal como la quinesina mitótica humana KSP, se describen en las publicaciones PCT WO 01/30768 y WO 01/98278, WO 03/050,064 (Jun. 19, 2003), WO 03/050,122 (Jun. 19, 2003), WO 03/049,527 (Jun. 19, 2003), WO 03/049,679 (Jun. 19, 2003), WO 03/049,678 (Jun. 19, 2003) y WO 03/39460 (May 15, 2003) y solucitudes PCT pendientes Nos. US03 / 06403 (presentada en Mar. 4, 2003), US03/15861 (presentada en 19 de mayo de 2003), US03/15810 (presentada el 19 Mayo de 2003), US03/18482 (presentada en Jun. 12, 2003) y US03/18694 (presentada en Jun. 12, 2003). En una modalidad, los inhibidores de cinesinas mitóticas incluyen, pero no se limitan a inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK, inhibidores de Kif14, inhibidores de Mphosph1 e inhibidores de Rab6-KIFL.

**[0104]** Los inhibidores de quinasas implicadas en la progresión mitótica incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de Polo similares a quinasas (PLK) (ej., inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1. Agentes antiproliferativos incluyen agentes antiproliferativos incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, y INX3001, y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato de sodio fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidenocitidina, 2'-fluorometileno-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N '- (3,4-diclorofenil) urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2 (E), 4(E)-tetradecadienoil]glicil amino]-L-glicero-BL-mano-hepto-piranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino [5,4-b] [1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido acético de 11-acetil-8- (carbamoiloximetil)-4-formil -6-metoxi-14-oxa-1,1-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)tetradeca-2,4,6-trien-9-ilo, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-BD-arabino furanosil citosina, y 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona. Ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos a terapéuticos monoclonales incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a un anticuerpo monoclonal específico de célula cancerosa o específico de una célula blanco. Ejemplos incluyen, por ejemplo, Bexxar. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa son inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los compuestos que tienen actividad inhibidora para la HMG-CoA reductasa pueden identificarse fácilmente usando ensayos bien conocidos en la técnica tales como los descritos o citados en la patente EE.UU. No. 4.231.938 y WO 84/02131. Ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, lovastatina (Mevacor ®; véase la Patente de los Estados Unidos. Nos. 4.231.938, 4.294.926 and 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; veáse La Patente EE.UU. Nos. 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), simvastatina (ZOCOR®; veáse la Patente EE.UU. Nos. 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; veáse la Patente EE.UU. Nos. 5,354,772, 4,911,165, 4,929,437, 5,189,164, 5,118,853, 5,290,946 y 5,356,896) y

atorvastatina (LIPITOR®; veáse la Patente EE.UU. Nos. 5,273,995, 4,681,893, 5,489,691 y 5,342,952). Las fórmulas estructurales de estos y los inhibidores adicionales de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar en los métodos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Fármacos Reductores del Colesterol" , *Chemistry & Industry,* pp. 85-89 (05 de febrero 1996 ) y la patente EE.UU. Nos. 4,782,084 y 4,885,314. En una modalidad, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de lovastatina y simvastatina.

**[0105]** Los inhibidores de prenil-proteína transferasa son compuestos que inhiben una cualquiera o cualquier combinación de las enzimas prenil-proteína transferasa, incluyendo la farnesil-proteína transferasa- (FPTasa), la geranil-proteína transferasa tipo I (GGPTasa-I), y geranilgeranil-proteína transferasa tipo-II (GGPTasa-II, también llamada Rab GGPTasa). Ejemplos de compuestos inhibidores de la prenil-proteina transferasa incluyen (±)-6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)quinolinona, (-)-6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, (+)-6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il) metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, 5(S)-n-butil-1-(2,3-dimetilfenil)-4-[1-(4-cianobenzil)-5-imidazolilmetil-2-piperazinona, (S)-1-(3-clorofenil)-4-[1-(4-cianobenzil)-5-imidazolilmetil]-5-[2-(etanosulfonil) metil)-2-piperazinona, 5(S)-n-butil-1-(2-metilfenil)-4-[1-(4-cianobenzil)-5-imidazolilmetil]-2-piperazinona, 1-(3-clorofenil)-4-[1-(4-cianobenzil)-2-metil-5-imidazolilmetil]-2-piperazinona, 1-(2,2-difeniletil)-3-[N-(1-(4-cianobenzil)-1H-imidazol-5-iletil)carbamoil]piperidina, 4-{-[4-hidroximetil-4-(4-cloropiridin-2-ilmetil)-piperidina-1-ilmetil]-2-metilimidazol-1-ilmetil}benzonitrilo, 4-{-5-[4-hidroximetil-4-(3-clorobenzil)-piperidina-1-ilmetil]-2-metilimidazol-1-ilmetil}benzonitrilo, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)benzil]-3H-imidazol-4-ilmetil}benzonitrilo, 4-{3-[4-(5-cloro-2-oxo-2H-[1,2']bipiridin-5'-ilmetil]-3H-imidazol-4-ilmetil}benzonitrilo, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-[1,2']bipiridin-5'-ilmetil]-3H-imidazol4-ilmetil}benzonitrilo, 4-[3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-4-ilmetil)-3H-imidazol-4-ilmetil}benzonitrilo, 18,19-dihidro-19-oxo-5H,17H-6,10:12,16-dimeteno-1H-imidazo[4,3-c][1,11,4]dioxaazaciclo-nonadecina-9-carbonitrilo, (±)-19,20-dihidro-19-oxo-5H-18,21-etano-12,14-eteno-6,10-meteno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k][1,6,9,12]oxatriaza-ciclooctadecina-9-carbonitrilo, 19,20-dihidro-19-oxo-5H,17H-18,21-etano-6,10:12,16-dimeteno-22H-imidazo[3,4-h][1,8,11,14]oxatriazacicloeicosina-9-carbonitrilo, y (.+-.)-19,20-dihidro-3-metil-19-oxo-5H-18,21-etano-12,14-eteno-6,10-meteno-22H-

benzo[d]imidazo[4,3-k][1,6,9,12]oxa-triazaciclooctadecina-9-carbonitrilo.. Otros ejemplos de inhibidores de prenil-proteína transferasa se pueden encontrar en las siguientes publicaciones y patentes: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, Pat EE.UU. No. 5,420,245, la Patente de EE.UU. No. 5,523,430, la Patente de EE.UU. No. 5,532,359, la Patente de EE.UU. No. 5,510,510, la Patente de EE.UU. No. 5,589,485, la Patente de EE.UU. No. 5,602,098, Publicación de Patente Europea 0 618 221, Publicación de Patente Europea 0 675 112, Publicación de Patente Europea 0 604 181, Publicación de Patente Europea 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, Patente EE.UU. No. 5,661,152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, Patente EE.UU. No. 5,571,792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, y Patente EE.UU. No. 5,532,359. Para un ejemplo del papel de un inhibidor de la prenil-proteína transferasa sobre la angiogénesis véase *European J. of Cáncer 35* (9): 1394-1401 (1999).

**[0106]** Inhibidores de la angiogénesis se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina quinasa, tales como inhibidores de los receptores de la tirosina quinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores factores de crecimiento derivados de la epidermis, derivados de fibroblastos, o derivados de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa de matriz), bloqueadores de la integrina, interferón-alpha., interleucina-12, polisulfato de pentosano, inhibidores de la ciclooxigenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como la aspirina y el ibuprofeno, así como inhibidores de la ciclooxigenasa-2 selectiva como celecoxib y rofecoxib *(PNAS 89*:7384 (1992); *JNCI 69:* 475 (1982); *Arch. Ophthalmol.* 108:573 (1990); *Anat. Rec.,* (238):68 (1994); *FEBS Letters 372:*83 (1995); *Clin, Orthop. 313*:76, (199); J. Mol. *Endocrinol*. *16*:107 (1996); *Jpn. J. Pharmacol*. *75*:105

(1997); *Cancer Res*. *57*:1625 (1997); *Cell 93*:705 (1998); *Intl. J. Mol.* Med. *2*:715 (1998); *J. Biol. Chem. 274:*9116 (1999)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), antagonistas de carboxiamidotriazol, combretastatina A4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, angiotensina II (ver Fernandez et al., *J. Lab. Clin.* Med. **105:** 141-145 (1985)), y anticuerpos para VEGF (véase, *Nature Biotechnology,* **17:** 963-968 (Octubre de 1999); Kim, *Nature,* **362:** 841-844 (1993); WO 00/44777 y WO 00/61186). Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y también pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase la revisión en *Clin. Chem. La.* Med. 38:679-692 (2000)). Ejemplos de tales agentes que modulan o inhiben las rutas de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero no se limitan a, heparina (véase *Thromb. Haemost. 80:*10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de la carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores del inhibidor de fibrinolisis activable por trombina activa [TAFIa]) (véase *Thrombosis Res.* 101:329-354 (2001)). Inhibidores de TAFIa se han descrito en la publicación PCT WO 03/013.526 y No. de Serie de Estados Unidos 60/349,925 (presentada en Ene. 18, 2002). La invención también abarca combinaciones de los compuestos de la invención con AINEs que son inhibidores selectivos de la COX-2 (generalmente definidos como aquellos que poseen una especificidad para inhibir COX-2 sobre COX-1 de al menos 100 veces, medida por la proporción de $IC_{50}$ para COX-2 sobre $IC_{50}$ para COX-1 evaluado mediante ensayos celulares o microsomales). Tales compuestos incluyen, pero no se limitan a los descritos en la patente de los Estados Unidos. No. 5.474.995, expedida el 12 de diciembre 1995, patente de los Estados Unidos. No. 5.861.419, expedida el 19 de enero 1999, patente de los Estados Unidos. No. 6.001.843, expedida el 14 de diciembre 1999, patente de los Estados Unidos. No. 6.020.343, expedida el 1 de febrero 2000, patente de los Estados Unidos. No. 5.409.944, expedida el 25 de abril 1995, patente de los Estados Unidos. No. 5.436.265, expedida el 25 de julio 1995, patente de los Estados Unidos. No. 5.536.752, expedida el 16 de julio 1996, patente de los Estados Unidos. No. 5.550.142, expedida el 27 de agosto 1996, patente de los Estados Unidos. No. 5.604.260, expedida el 18 de febrero 1997, patente de los Estados Unidos. No. 5.698.584, expedida el 16 de diciembre 1997, patente de los

Estados Unidos. No. 5.710.140, expedida el 20 de enero de 1998, WO 94/15932, publicado el 21 de julio 1994, la patente de los Estados Unidos. No. 5.344.991, expedida el 6 de junio 1994, patente de los Estados Unidos. No. 5.134.142, expedida el 28 de julio 1992, patente de los Estados Unidos. No. 5.380.738, expedida el 10 de enero 1995, patente de los Estados Unidos. No. 5.393.790, expedida el 20 de febrero 1995, patente de los Estados Unidos. No. 5.466.823, expedida el 14 de noviembre 1995, patente de los Estados Unidos. No. 5.633.272, expedida el 27 de mayo 1997, y la patente de los Estados Unidos. No. 8455.648.260 expedida el 3 de agosto 1999, los contenidos de todos se incorporan específicamente por referencia en su totalidad. inhibidores representativos de la COX-2 que son útiles en los métodos de la presente invención incluyen 3-fenil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3- (4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)-piridina. Los compuestos que se describen como inhibidores específicos de COX-2 y por lo tanto son útiles en la presente invención, y métodos de síntesis de los mismos, se pueden encontrar en las siguientes patentes, aplicaciones y publicaciones pendientes, que se incorporan aquí por referencia: WO 94/15932, expedida el 21 de julio 1994, patente de los Estados Unidos. No. 5.344.991, expedida el 6 de junio 1994, patente de los Estados Unidos. No. 5.134.142, expedida el 28 de julio 1992, patente de los Estados Unidos. No. 5.380.738, expedida el 10 de enero 1995, patente de los Estados Unidos. No. 5.393.790, expedida el 20 de febrero 1995, patente de los Estados Unidos. No. 5.466.823, expedida el 14 de noviembre 1995, patente de los Estados Unidos. No. 5.633.272, expedida el 27 de mayo 1997, la patente de los Estados Unidos. No. 5.932.598, expedida el 3 de agosto 1999, patente de los Estados Unidos. No. 5.474.995, expedida el 12 de diciembre 1995, patente de los Estados Unidos. No. 5.861.419, expedida el 19 de enero 1999, patente de los Estados Unidos. No. 6.001.843, expedida el 14 de diciembre 1999, patente de los Estados Unidos. No. 6.020.343, expedida el 1 de febrero 2000, patente de los Estados Unidos. No. 5.409.944, expedida el 25 de abril 1995, patente de los Estados Unidos. No. 5.436.265, expedida el 25 de julio 1995, patente de los Estados Unidos. No. 5.536.752, expedida el 16 de julio 1996, patente de los Estados Unidos. No. 5.550.142, expedida el 27 de agosto 1996, patente de los Estados Unidos. No. 5.604.260, expedida el 18 de febrero 1997, patente de los Estados Unidos. No. 5.698.584, expedida el 16 de diciembre 1997, y la patente de los Estados Unidos. No. 5.710.140, expedida el 20 de enero 1998. Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero no se limitan

a, endostatina, ukrain, ranpirnase, IM862, 5-metoxi4- [2-metil-3- (3-metil-2-butenil) oxiranil] -1-oxaespiro [2, 5] oct-6-il (cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1- [[3,5-di-cloro-4- (4-clorobenzoil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato de mannopentanosa sulfatada, 7,7-(carbonil-bis [imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonilimino [N-metil-4,2-pirrol]carbonil imino]bis-(1,3-disulfonato de naftaleno), y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metileno]-2-indolinona (SU5416).

**[0107]** Los agentes que interfieren con puntos de control del ciclo celular son compuestos que inhiben proteínas quinasas que transducen señales de los puntos de control del ciclo celular, sensibilizando así la célula de cáncer a los agentes que dañan el ADN. Tales agentes incluyen inhibidores de ATR, ATM, quinasas Chk1 y Chk2 e inhibidores de quinasa cdk y cdc y se ejemplifican específicamente por 7-hidroxistaurosporin, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

**[0108]** Los inhibidores de la proliferación celular y ruta de señalización de supervivencia son agentes farmacéuticos que inhiben los receptores de la superficie celular y las cascadas de transducción de señales aguas abajo de esos receptores de superficie. Tales agentes incluyen inhibidores de inhibidores de EGFR (por ejemplo gefitinib y erlotinib), inhibidores de ERB-2 (por ejemplo trastuzumab), inhibidores de IGFR, inhibidores de los receptores de citoquinas, inhibidores de MET, inhibidores de PI3K (por ejemplo LY294002), serina/treonina quinasas (incluyendo pero no limitado a inhibidores de Akt tal como se describe en el documento WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140 y WO 02/083138), inhibidores de Raf quinasa (por ejemplo BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo CI-1040 y PD-098059) e inhibidores de mTOR (por ejemplo, rapamicina, everolimus y Wyeth CCI-779). Tales agentes incluyen compuestos inhibidores de molécula pequeña y antagonistas de anticuerpos.

**[0109]** Los agentes que inducen la apoptosis incluyen activadores de miembros de la familia del receptor de TNF (incluyendo los receptores de TRAIL).

**[0110]** En ciertas modalidades actualmente preferidas de la invención, los agentes representativos útiles en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento del cáncer incluyen, por ejemplo, irinotecan, topotecan, gemcitabina, 5-

fluorouracilo, leucovorina carboplatino, cisplatino, taxanos, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, imatinib (Gleevec™), nilotinib (Tasigna™), everolimus (Afinitor™), antraciclinas, rituximab, trastuzumab, así como otros agentes quimioterapéuticos del cáncer.

**[0111]** Los compuestos anteriores a emplear en combinación con los compuestos de la invención se utilizarán en cantidades terapéuticas como se indica en el *Physicians 'Desk Reference* (PDR) 47 ª Edición (1993), que se incorpora aquí por referencia, o tales cantidades terapéuticamente útiles, como serían conocidas por un experto normal en la técnica.

**[0112]** Los compuestos de la invención y los otros agentes anticancerosos pueden administrarse a la dosis clínica máxima recomendada o en dosis más bajas. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones de la invención pueden ser variados con el fin de obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. La combinación se puede administrar como composiciones separadas o como una forma de dosificación única que contiene ambos agentes. Cuando se administra como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas, que se dan al mismo tiempo o en tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos, se pueden administrar como una sola composición.

**[0113]** Anti- estrógenos, tales como el tamoxifeno, inhiben el crecimiento del cáncer de mama a través de la inducción de la detención del ciclo celular, efectuando la acción del inhibidor del ciclo celular p27Kip. Recientemente, se ha demostrado que la activación de la vía Ras- Raf- MAP Quinasa altera el estado de fosforilación de p27Kip de tal manera que su actividad inhibidora en la detención del ciclo celular es atenuada, lo que contribuye a la resistencia anti- estrógeno (Donovan, *J. Biol.* Chem. 276:40888, 2001).. Según lo informado por Donovan, la inhibición de la señalización MAPK mediante el tratamiento con inhibidor de MEK cambio el estado de fosforilación de p27 en líneas celulares de cáncer de mama refractario a tratamiento hormonal y al suceder esto restauró la sensibilidad hormonal. En consecuencia, en un aspecto, los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (II), (III) y (IV) se pueden usar en el tratamiento de cánceres

dependientes de hormonas, tales como cánceres de mama y próstata, para invertir la resistencia a la hormona presente con frecuencia en estos cánceres con agentes anticancerosos convencionales.

**[0114]** En cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (LMC), la translocación cromosómica es responsable de la tirosina quinasa activada constitutivamente BCR-AB1. Los pacientes afectados son sensibles al Gleevec, un inhibidor de la tirosina quinasa de moléculas pequeñas, como resultado de la inhibición de la actividad de la quinasa Ab1. Sin embargo, muchos pacientes con enfermedad en estado avanzado responden al Gleevec al principio, pero luego recaen más tarde debido a las mutaciones que confieren resistencia en el dominio de la quinasa Ab1. Los estudios in vitro han demostrado que BCR-Av1 emplea la vía Raf- quinasa para producir sus efectos. Además, la inhibición de más de una quinasa en la misma vía ofrece una protección adicional contra mutaciones que confieren resistencia. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (II), (III) y (IV) se utilizan en combinación con al menos un agente adicional, tal como Gleevec™ o Tasigna™ en el tratamiento de cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (CML), para invertir o prevenir la resistencia a al menos un agente adicional.

**[0115]** En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos de inhibición de al menos una serina/treonina quinasa en la vía de señalización Jak/Stat en un sujeto, o tratar una condición biológica mediada por una vía de señalización PKC en un sujeto, que comprende administrar una composición terapéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (II) o (III) eficaz para inhibir la actividad de al menos una serina/treonina quinasa en la vía de señalización de PKC en el paciente.

**[0116]** Las composiciones terapéuticas de acuerdo con este aspecto de la invención son útiles para el tratamiento de pacientes con una necesidad de tales inhibidores (por ejemplo, aquellos que sufren de cáncer mediado por la señalización anormal de PKC). Los tipos de cáncer mediados por la señalización de PKC anormal incluyen, por ejemplo, melanoma, melanoma uveal, linfoma, linfoma de células B grandes difusas (DLBCL) y cánceres resistentes a ibrutinib, cáncer papilar, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de pulmón de células no

pequeñas (NSCLC), cánceres hematológicos, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda.

**[0117]** En una modalidad, la invención proporciona un método de inhibición de PKC□□ PKC□□y□GSK□ en un sujeto humano o animal. El método incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las modalidades de los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II), o (III) a un sujeto en necesidad del mismo.

**[0118]** La presente invención se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

**[0119]** Las cadenas laterales representativas para uso en los compuestos de los siguientes ejemplos pueden prepararse generalmente de acuerdo con los siguientes procedimientos:

## EJEMPLOS

**[0120]** Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las modalidades preferidas son sintetizados utilizando los métodos descritos en la presente, u otros métodos, que son conocidos en la técnica.

**[0121]** Los compuestos y/o intermedios se caracterizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando un sistema de cromatografía de Waters Millenium con un Módulo de Separación 2695 (Milford, MA). Las columnas analíticas fueron fase inversa Phenomenex Luna C18 -5 □, 4.6 x 50 mm, de Alltech (Deerfield, IL). Se utilizó un gradiente de elución (flujo de 2.5 ml / min), comenzando típicamente con 5% acetonitrilo/95% de agua y progresando hasta 100% acetonitrilo durante un período de 10 minutos. Todos solventes contenían ácido trifluoroacético al 0.1% (TFA). Los compuestos se detectaron por absorción de luz ultravioleta (UV) a 220 o bien 254 nm. Los solventes HPLC fueron de Burdick y Jackson (Muskegan, MI) o Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

**[0122]** En algunos casos, la pureza se evaluó por cromatografía en capa fina (TLC) usando placas de gel de sílice con respaldo de plástico o de vidrio, tales como, por ejemplo, láminas flexibles Baker-Flex Silica Gel 1B2-F. Resultados de TLC se detectaron fácilmente visualmente bajo luz ultravioleta, o empleando vapor de yodo bien conocido y otras varias técnicas de tinción.

**[0123]** Los compuestos y/o intermedios se caracterizaron por LCMS. Las condiciones generales son las siguientes.

Espectros de masas de baja y alta resolución se adquirieron en los sistemas LC/MS utilizando métodos de ionización de electrospray a partir de una gama de instrumentos de las siguientes configuraciones: Baja resolución - sistema Agilent 1100 HPLC-UV equipado con detectores de Waters ZQ Espectrómetro de Masas y detectores Schimadzu ELSD; Baja resolución - Sistema UPLC-UV Waters ACQUITY SQ equipado con Espectrómetro de Masas Waters - SQ y detectores de Thermo CAD; Alta resolución - Sistema UPLC-UV Waters AcQuity equipado con un espectrómetro de masas Waters Premier LCT. $[M+H]^+$ se refiere al ión molecular protonado de las especies químicas.

**Métodos de Instrumentos Analíticos**

**Métodos MS de baja resolución**

Agilent 1100 HPLC-UV con Espectrómetro de Masas Waters ZQ

<u>Método ácido:</u> Columna: Sunfire C18, 3x30mm, 3.5 µm, temperatura 40 °C, volumen de inyección 2µL; disolvente A: TFA al 0.05% en agua; Eluyente B: Acetonitrilo; Gradiente: 5-95%

Método básico: Columna: Xbridge C18, 3x30mm, 3.5 µm, temperatura 40 °C, volumen de inyección 2µL; disolvente A: 5 mM $NH_4OH$ en agua; Disolvente B: Acetonitrilo; Gradiente: 5-95%

**Método MS de baja resolución**

AcQuity equipado con Espectrómetro de Masas Waters SQ

Método Ácido: Columna: UPLC BEH C18 ACQUITY, 2.1x50mm, 1.7µm, temperatura 50 °C, volumen de inyección 1.5µL; disolvente A: TFA al 0.05% en agua; Eluyente B: Acetonitrilo; Gradiente: 2-98% en 1.7 min

Método Neutro: Columna: Acquity BEH C18 1.7µm 2.1x50mm - 50 °C; Disolvente A: Agua + acetato de amonio 3.75 mM + ACN 2%; Disolvente B: ACN + acetato de amonio 3.75 mM + 5% de agua; Gradiente: 2 a 98% B en 1.7 min - flujo de 1 mL/min.

**Método HRMS**

Waters AcQuity UPLC-UV equipado con Espectrómetro de Masas Premier LCT Waters

Método Ácido: Columna: ACQUITY UPLC BEH C18, 130Å, 1.7 um, 2.1 mm x 50 mm - Temperatura: 50 $^{o}$C, Disolvente A: Agua + 0.1% ácido fórmico, solvente B: Acetonitrilo + Ácido Fórmico al 0.1%; Gradiente: 2-98% disolvente B en 7.5 minutos; Velocidad de escaneado: 0.2s, sobre el rango de 120-1100 Daltons

Método básico: Columna: ACQUITY UPLC BEH C18, 130Å, 1.7 um, 2.1 mm x 50 mm - Temperatura: 50 °C, Disolvente A: Agua + $NH_4OH$ 5 mM; Disolvente B: $NH_4OH$ 5 mM en acetonitrilo; Gradiente de 2-98% en 7.5 min; Velocidad de escaneado: 0.2s, sobre el rango de 120-1100 Daltons

**[0124]** Análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizó en

un espectrómetro Bruker 400 MHz RMN utilizando ICON-RMN, bajo control del programa TopSpin. Los espectros se midieron a 298 K, a menos que se indique lo contrario, y se referenciaron con respecto al desplazamiento químico del disolvente.

**[0125]** La pureza de algunos de los compuestos se evalúa por análisis elemental (Desert Analytics, Tucson, AZ).

**[0126]** Los puntos de fusión se determinan en un aparato MelTemp de Laboratory Devices (Holliston, MA).

**[0127]** Las separaciones preparativas se llevaron a cabo utilizando

Sistema Waters 2545 HPLC equipado con detección de Espectrómetro de Masas Waters PDA 2998 y/o Waters 3100.

Ácido UV activado: Agua/Acetonitrilo con modificador de TFA al 0.1%, velocidad de flujo 75 ml/min, volumen de inyección 1.5 ml; Columna: Waters Sunfire 30mm ID x 50 mm, partícula de 5 µm.

Ácido UV activado: Agua/Acetonitrilo con 5 mM al 0.1%, velocidad de flujo de 75 ml/min, volumen de inyección 1.5 ml; Columna: Waters X-Bridge 30mm ID x 50 mm, partícula de 5 µm.

**Métodos:**

Todos los métodos corren un gradiente enfocado desde el % inicial de acetonitrilo hasta el % final de acetonitrilo durante 3.5 minutos con una retención inicial de 10 segundos. Después del gradiente, todos los métodos van a 95% de acetonitrilo durante 30 segundos y se mantienen allí durante 1.5 minutos antes de volver a las condiciones iniciales. Las condiciones Iniciales y Finales para cada gradiente son las siguientes:

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

**[0128]** Debe entenderse que los compuestos orgánicos según las modalidades preferidas pueden exhibir el fenómeno del tautomerismo. Como las estructuras químicas dentro de esta especificación solo pueden representar una de las formas tautoméricas posibles, debe entenderse que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura representada.

**[0129]** Se entiende que la invención no se limita a las modalidades divulgadas en la presente para ilustración, sino que incluye todas las formas de las mismas que estén dentro del alcance de la anterior divulgación.

**[0130]** Los ejemplos a continuación, así como en toda la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

ABREVIATURAS

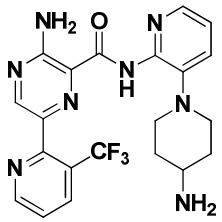
| | |
|---|---|
| DCM | diclorometano |
| DIEA | diisopropiletilamina |
| DMA | dimetilacetamida |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DME | 1,2- dimetoxietano |
| DMF | *N,N*-dimetilformamida |
| EtOAc | acetato de etilo |
| EtOH | Etanol |
| MeCN | acetonitrilo |
| MeOH | metanol |
| ACN | acetonitrilo |
| BA | biodisponibilidad |
| NBS | *N*-bromosucinimida |
| NMP | N- Metil- 2- pirrolidona |
| rt (o RT) | temperatura ambiente |
| TDMSCl | terc-butildimetilsililcloruro |
| TEA | trietilamina |
| THF | tetra  hidrofurano |

| | |
|---|---|
| Tiempo de Ret. | tiempo de retención |

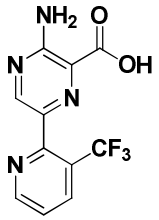
| | |
|---|---|
| MS | Espectrometría de Masas |
| HRMS | Espectroscopia de Masas de Alta Resolución |
| n-BuLi | n-butil-litio |
| DBAD | Diisobutilazadicarboxilato |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| h | hora |
| g | gramo |
| L | litro |
| Equiv | equivalente |
| Min | minuto |
| Mmol | milimol |
| $NaHCO_3$ | bicarbonato de sodio |
| $N_2$ | nitrógeno |
| MTBE | metil tertbutiléter |
| mL | mililitro |
| $SiO_2$ | gel de sílice |
| NaH | hidruro de sodio |

| | |
|---|---|
| TLC | cromatografia de capa delgada |
| $KMnO^4$ | permanganato de potasio |
| $NH_4Cl$ | cloruro de amonio |
| HPLC | Cromatografía líquida de alto rendimiento |
| AMRI | Albany Molecular Research Inc |
| $NH_4OH$ | Hidróxido de amonio |
| DIAD | Diisopropilazodicarboxilato |
| HCl | Ácico clorhidrico |
| DCE | dicloroetano |
| $NH_3$ | Amoniaco |
| HCOOH | Ácido fórmico |
| Boc | Carboxilato de terc-butilo |
| IPA | Isopropanol |
| Mg | Miligramo |

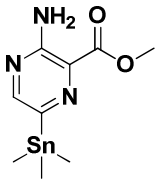
**[131] Ejemplo 1**: **3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometill)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**



Síntesis del ácido 3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)piridazina-2-carboxílico



Paso 1. Síntesis de3-amino-6- (trimetilestannil)pirazina-2-carboxilato de metilo

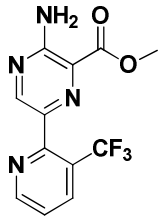


A un matraz de 500 ml de dos cuellos de fondo redondo equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, se suspendio 3-amino-6-bromopirazina-2-carboxilato de metilo (25 g, 108 mmol) y Pd $(PPh_3)_4$ (6.23 g, 5.39 mmol) en 1,2-dimetoxietano (200 ml) a temperatura ambiente (temperatura ambiente) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se desgasificó y se purgó con argón (dos veces) y se añadió hexametildiestaño (29.0 ml, 140 mmol) mediante una jeringa a través de un septo de caucho, la mezcla se desgasificó y se purgó con argón de nuevo, y se calentó a 90° C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío.* Se añadió agua (400 mL) y acetato de etilo (200 mL), se agitó durante 20 minutos y se filtró a través de celite. El filtrado se transfirió a un embudo de separación, las fases se

separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se filtró sobre gel de sílice con heptano, luego una mezcla solvente de (acetato de etilo 1:9 heptano) y, finalmente, una mezcla solvente (acetato de etilo 2:8 heptano) que proporcionó 3-amino-6-(trimetilestannil)pirazina-2-carboxilato de metilo (20.92 g) de un sólido amarillo.

LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.07 min, M+H = 317.8.

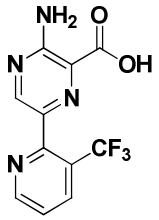
Paso 2. Síntesis de 3-amino-6-(3-(trifluorometil) piridin-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo




En un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético y entrada de argón, se disolvió 3-amino-6-(trimetilestannil)pirazina-2-carboxilato de metilo (20.92 g, 55.0 mmol), 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina (14.38 g, 60.5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5.54 g, 6.05 mmol) y P*(o* -Tol$)_3$ (3.79 g, 12.09 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente, seguido por la adición de $NEt_3$ (10.72 ml, 77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110° C bajo argón durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato-heptano de etilo que proporcionó 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (7.8 g) como un sólido amarillo.

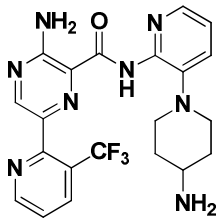
LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 0.93 min, M+H = 299.0.

Paso 3. Síntesis del ácido 3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)piridazina-2-carboxílico

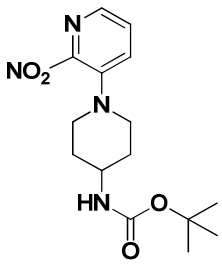



En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético, se disolvió 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (7.8 g, 23.80 mmol) en dioxano ( 100 ml) a temperatura ambiente. Se disolvió monohidrato de LiOH (2.008 g, 47.6 mmol) en agua (25 ml) y se añadió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La suspensión se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), la capa orgánica se extrajo de nuevo con agua (2 x 50 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 3 con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron lo cual proporcionó ácido 3-amino-6- (3-(trifluorometil) piridin-2-il)pirazina-2-carboxílico (6.89 g) como un polvo amarillo. LC-MS (Método básico) M+H = 284.9. $^{1}$H-RMN (DMSO-d6): δ (ppm)= 13.04(s ancho, 0.84 H), 8.92 (d, 1H, J= 4.9 Hz), 8.71 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7.70-7.67 (m, 3H).

Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometill)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

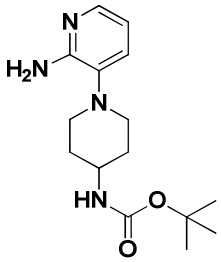


Paso 1. (1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno, se añadió THF (20 mL), 3-fluoro-2-nitropiridina (1.524 g, 10.73 mmol), piperidin-4-ilcarbamato terc-butilo ( 2.256 gramos, 11.26 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3.47 g, 26.8 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a un residuo espeso. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice usando acetato de etilo - heptano que proporciono (1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (3.24 g, 98% de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.30 min, M+H = 323.3.

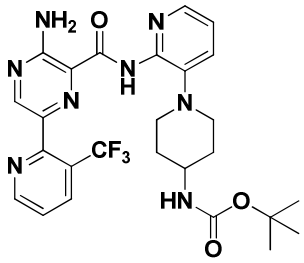
Paso 2. (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitacion magnética purgado con nitrógeno se añadió (1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (3.2 gramos, 9.93 mmoles), THF ( 75 ml) y Pd /C (1.1 g, Pd al 10% sobre carbón húmedo). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que todo el (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo se consumió. Después, la reacción se purgó con nitrógeno, se añadió sulfato de magnesio y se agitó. Luego la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla del filtro se lavó con un exceso de DMC. El filtrado se concentró a un residuo espeso el cual se solidifico bajo vacío. El sólido se secó a un peso constante y se usó directamente (2.9 gramos, 99.9% de rendimiento).

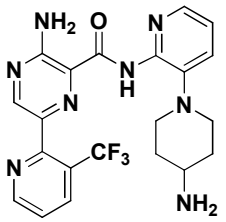
LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.04 min, M+H = 293.

Paso 3. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido) piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.



A un matraz de 25 ml se añadió ácido 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxílico (332 mg, 1.168 mmol), DMF (4 ml), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (454 mg, 1,194 mmol) y N-etil-N-isopropylpropan -2-amina (0,8 ml, 4,58 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante aproximadamente 5 minutos, seguido por la adición de (1-(2-aminopiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (311 mg, 1.064 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante la noche. El residuo se inactivó con una solución saturada de NaCl (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a un sólido oscuro que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un acetato-heptano de etilo. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.22 min, M+H = 559.

Paso 4. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

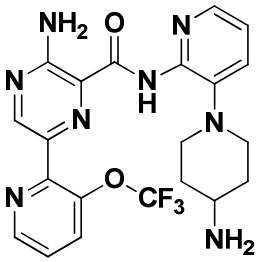



A un matraz de 100 ml se añadió un agitador magnético, (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il )piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo, y diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron y luego se enfrió en un baño de agua helada bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla se concentró y luego el residuo se co-evaporó con tolueno (20 mL). Luego el residuo resultante se mezcló con salmuera (20 mL), con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron hasta un sólido. El sólido se disolvió en diclorometano y se precipitó con heptano. El

sólido se filtró y se secó al vacío a un peso constante, lo cual proporcionó 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2 il)pirazina-2-carboxamida (223 mg) con un rendimiento del 95%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.1 min, M+H = 459.

$^1$H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.74 (s, 1H), 8.97 – 8.84 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 5.2, 1.9 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 11.1, 4.9 Hz, 2H), 2.87 – 2.49 (m, 3H), 1.45 – 1.14 (m, 3H).

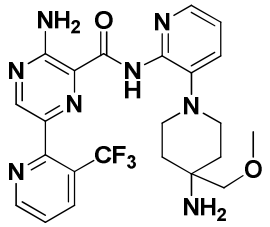
**[0132] Ejemplo 2: 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**



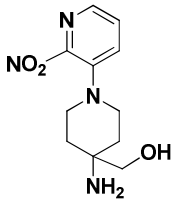

El 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 (Método 1) donde 3-amino-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il) se utilizó ácido pirazina-2-carboxílico en lugar de 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il) pirazina-2-carboxílico que proporcionó 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il) piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2 il)pirazina-2-carboxamida (1.21 g) con un rendimiento del 77%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.12 min, M+H = 475.2.

$^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8.86 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (dp, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.10 (dt, *J* = 12.7, 4.0 Hz, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 2H), 2.69 – 2.53 (m, 1H), 1.93 – 1.69 (m, 2H), 1.37 (dtd, *J* = 13.9, 10.5, 3.6 Hz, 2H).

**[0133] Ejemplo 3: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**



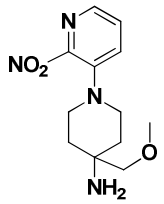
Paso 1: Síntesis de (4-(hidroximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



A un matraz en forma de pera de 25 ml se añadió 3-fluoro-2-nitropiridina, (0.441 g, 3.1 mmol), (4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.65 g, 2.82 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, (0.839 g, 6.49 mmol) y tetrahidrofurano (10 mL) y un agitador magnético. Luego la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 dias. Luego la mezcla se enfrió y se concentró a un residuo espeso y se cromatograficó directamente sobre gel de sílice (acetato-heptano de etilo) lo cual proporcionó (4- (hidroximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.668 g, 1.858 mmol) con un rendimiento del 65.8%.

LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.13 min, M+H = 353,5.

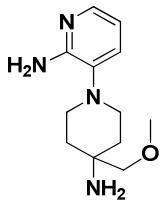
Paso 2: Síntesis de (4-(metoximetill)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



A un matraz en forma de pera 25 ml se añadió tolueno (8 ml), dioxano (4 ml), (4-(hidroximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo ( 0.546 g, 1.549 mmol), sulfato de dimetilo (0.293 g, 2.324 mmol), hidróxido de sodio (0.124 g, 1.549 mmol) y N, N, N-trimetil-1, cloruro de Fenilmetanaminio (0.288 g, 1.549 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con 40 ml de acetato de etilo y se agitó seguida por la adición de una pequeña cantidad (cucharada) de $MgSO_4$. La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min., Se filtró y se concentró. El residuo resultante se cromatografícó sobre gel de sílice (acetato-heptano de etilo gradiente de 10-100%), lo cual proporcionó (4-(metoximetil)-1- (2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo ( 0.556 g, 1.487 mmol) con un rendimiento del 96%.

LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.44 min, M+H = 367.4.

Paso 3: Síntesis de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

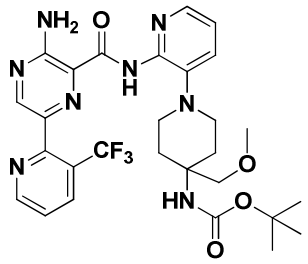


A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió (4-(metoximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.697 g, 1.902 mmol), acetato de etilo (20 mL) y paladio al 10% sobre carbono en húmedo (aproximadamente 0.7 g). El matraz se purgó con hidrógeno y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 16 horas.

Luego a la mezcla resultante se añadió $MgSO_4$ (5 gramos) y se agitó. Luego la mezcla se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ bajo un cono de nitrógeno. El filtrado se concentró a sequedad lo cual proporcionó (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.454 g, 1.322 mmol) con un rendimiento del 98%.

LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 0.88 min, M+H = 337.5.

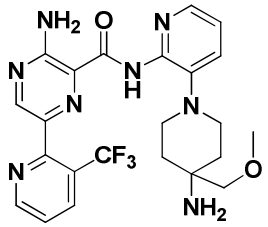
Paso 4: Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido) piridin-3-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo.




A un matraz de 25 ml se añadió ácido 3-amino-6-(3-(trifluorometil) piridin-2-il) pirazin-2-carboxílico (0.188 g, 0.66 mmoles), DMF (2 ml), 2-(1H- benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (HBTU), (0.25 g, 0.66 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.18 ml, 0.99 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante aproximadamente 60 minutos, seguido por la adición de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.111 g, 0.33 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 18 horas y después se concentró a un residuo espeso. El residuo se cromatograficó directamente sobre gel de sílice usando acetato de etilo y heptano lo cual proporcionó (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-(metoximetil) piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo (0.432 g).

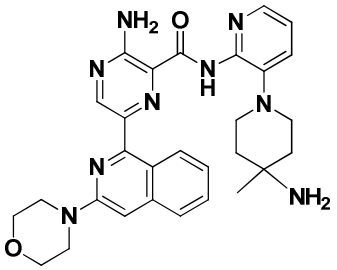
LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.12 min, M+H = 603,4.

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

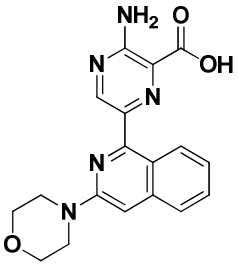


A un matraz de 100 ml se añadió un agitador magnético, (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il )piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.199g, 0.33 mmol), y diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron y luego se enfrió en un baño de agua helada bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se añadió ácido trifluoroacético (25 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (30 mL) 3 veces a un residuo espeso. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (método 3) lo cual proporcionó 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il) piridin-2-il)-6- (3 - (trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida (0.142 g, 0.277 mmol) con un rendimiento del 84%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.04 min, M+H = 503,2. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.56 (s, 1H), 9.00 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 3H), 7.78 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.92 (dt, *J* = 11.0, 7.1 Hz, 2H), 2.68 (dt, *J* = 11.2, 3.4 Hz, 2H), 1.38 – 1.00 (m, 9H), 0.94 – 0.77 (m, 1H).

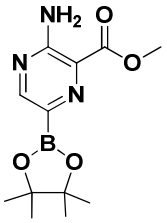
**[0134] Ejemplo 4: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida**



Síntesis del ácido 3-amino-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)piridazina-2-carboxílico



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

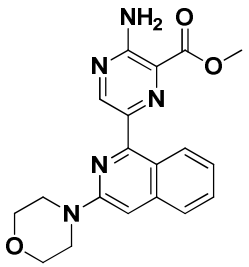


En un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético, una solución de 3-amino-6-bromopirazina-2-carboxilato de metilo (10 g, 43.1 mmol), bis(pinacolato)diboro (13.68 g, 53.9 mmol), KOAc (7.61 g, 78 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (79 mg, 0.108 mmol) en dioxano (200 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (dos veces), y luego se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se añadió 30 mL de DCM y se filtró a través de celite. El filtrado se añadió 60 mL de heptano. La suspensión se concentró a 1/2 volumen, y se filtró. El sólido se lavó con heptano (3 X

20 ml) y se secó al vacío lo cual proporcionó 3-amino-6- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazinas- 2-carboxilato de metilo (12.85 g, 46.0 mmol).

LC-MS (método ácido): tiempo de rentención = 1.04 min, M+H = 198.1

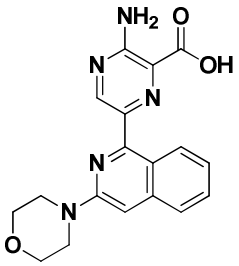
Paso 2. Síntesis de 3-amino-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo




En un matraz de fondo redondo de 15 ml equipado con un agitador magnético, una solución de 4-(1-cloroisoquinolin-3-il)morfolina (673 mg, 2.412 mmol), 3-amino-6- (4,4,5 , 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (673 mg, 2.412 mmol), $K_3PO_4$ (3.02 ml, 3.02 mmol, 1 M) y $PdCl_2$(dppf) ( 118 mg, 0.161 mmol) en dioxano (12 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (dos veces). La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante columna ácida de HPLC (Método 4) lo cual proporcionó 3-amino-6- (3morfolinoisoquinolin-1-il) pirazina-2-carboxilato de metilo (460 mg, 1.259 mmol) con un rendimiento 62%.

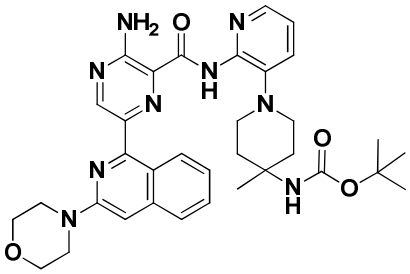
LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.39 min, M+H = 366.4.

Paso 3. Síntesis del ácido 3-amino-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)piridazina-4-carboxílico



En un matraz de fondo redondo de100 ml equipado con un agitador magnético, una solución de 3-amino-6- (3morfolinoisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (460 mg, 1.259 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4.00 ml) se añadió $LiOH_2O$ (3.15 ml, 6.29 mmol) en agua (4 ml) y se agitó durante 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. luego se añadió 5 ml de agua y se acidificó con HCl 0.5 N a pH 5. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con agua (3 X 20 ml), y se secó, lo cual proporcionó ácido 3-amino-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxílico (377 mg, 1.073 mmol) en rendimiento del 85%. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.02 min, M+H = 352.4.

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

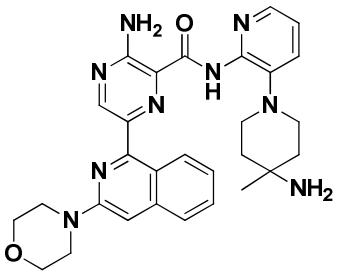


En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético, una solución de ácido 3-amino-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxílico en DMF (3 ml) se añadió DIEA (0.149 ml , 0.854 mmol) y HATU (156 mg, 0.410 mmol),

seguido de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (105 mg, 0.342 mmol) y se agitó a 25 °C durante 60 horas. A la mezcla de reacción se añadió 80 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 X 40 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC basica (Método 3) lo cual proporcionó 3-amino-N-(3-(4-metil-4-pivalamidopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6- (3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida (108 mg, 0.169 mmol) con un rendimiento del 49%.

LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 2.30 min, M+H = 640.7.

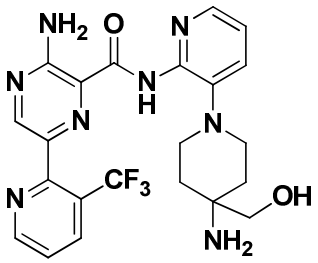
Paso 5. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il))pirazina-2-carboxamida



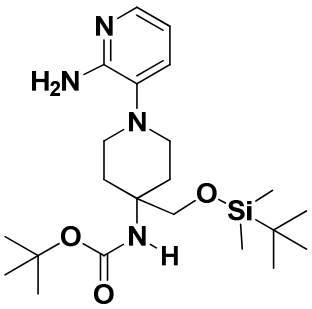

En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético, se enfrió TFA (0.650 ml, 8.44 mmol) a -20 °C, se añadió una solución de 3-amino-N- (3-(4-metil-4 -pivalamidopiperidin-1-il)piridin-2-il) -6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il) pirazina-2-carboxamida (108 mg, 0.169 mmol) en DCM (0.18 ml) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 45 min. La mezcla se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC basica (Método 3) lo cual proporcionó 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6- (3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida (33 mg, 0.058 mmol) con un rendimiento del 34 %. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.22 min, M+H = 540.6. $^1$H RMN (METANOL-$d_4$) d: 8.89 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47-7.64 (m, 2H), 7.28 (ddd, J=8.5, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.82-3.91 (m,

4H), 3.56-3.65 (m, 4H), 2.69-2.80 (m, 2H), 2.56-2.68 (m, 2H), 0.79-1.02 (m, 4H), 0.49 (br. s., 3H).

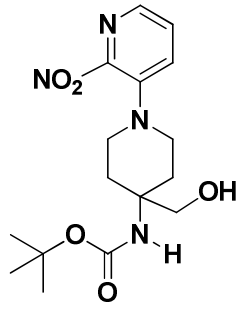
**[0135] Ejemplo 5: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**




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



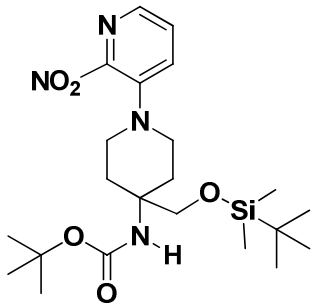

Paso 1. Síntesis de (4-(hidroximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



En un matraz de 25 ml de fondo redondo se combinó 3-fluoro-2-nitropiridina (0.441 g, 3.1 mmol), (4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.65 g, 2.82 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1.2 ml) y THF (10 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 48 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a un residuo espeso. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando acetato de etilo y heptano lo cual proporcionó (4-(hidroximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo (0.668 g) en rendimiento del 98%.

LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.13 min, M+H = 353,5.

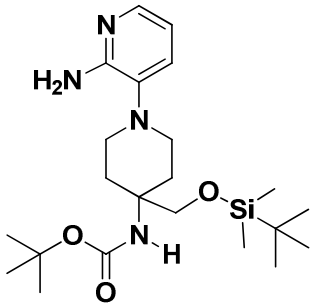
Paso 2. Síntesis de (4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo.



A un matraz de fondo redondo de 50 ml se combinó (4-(hidroximetil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (1.08 g, 3.06 mmol), DMF (10 ml) e

imidazol (0.459 g, 6.74 mmol) seguido por terc-butilclorodimetilsilano (0.554 g, 3.68 mmol). La mezcla se dejó en agitación hasta que todo el alcohol se convierte en el éter de sililo. Luego la mezcla se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo y heptano lo cual proporcionó (4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4- il) carbamato de metilo (1.178 g) con un rendimiento del 99%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.84 min, M+H = 467.3.

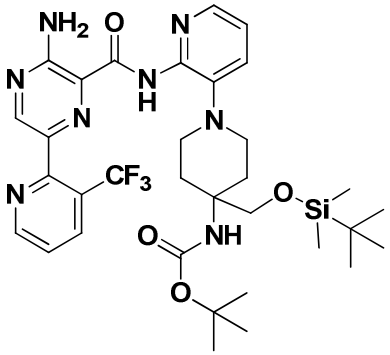
Paso 3. Síntesis de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-(((terc butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo




A partir de (4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo (1.178 g), el compuesto nitro se trató con hidrógeno y paladio como se describe en el ejemplo 1 lo cual proporcionó (1- (2-aminopiridin-3-il)-4-(((terc butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.954 g) en 85 % rendimiento.

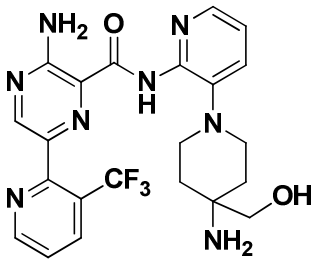
LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.78 min, M+H = 437.3.

Paso 4. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6- (3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-(((terc butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



A partir de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-(((terc butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo (0.2 g, 0.459 mmol), se preparó (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil) piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como se describe en el ejemplo 1 y se utilizó directamente.

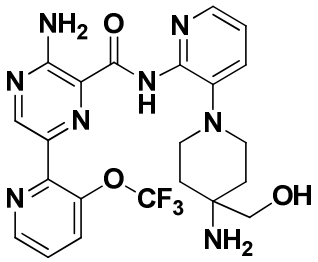
Paso 5. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida



El (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il) pirazina-2-carboxamido) piridin-3-il)-4-(((terc-butildimetilsililo)oxi)metil) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo de la etapa 4 se trató con ácido trifluoroacético en una forma como se describe en el ejemplo 1 lo cual proporcionó 3-amino-N-(3-(4-amino-4- (hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-

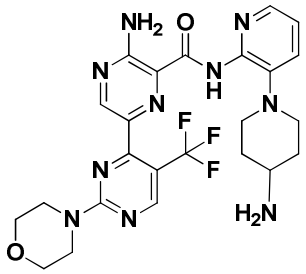
(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida (0.108 g, 0.217 mmol) con un rendimiento del 21%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 0.92 min, M+H = 489,2. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.55 (s, 1H), 8.97 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.26 – 7.65 (m, 4H), 7.56 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.23 – 3.07 (m, 3H), 2.91 (td, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 2H), 2.76 – 2.38 (m, 13H), 1.69 – 1.43 (m, 3H).

**[0136] Ejemplo 6: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**

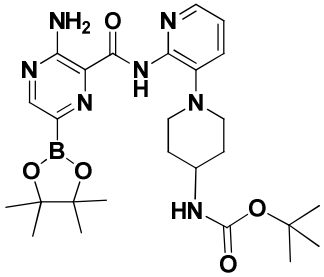



El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il) piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2 carboxamida se preparó en una forma que se describe para el Ejemplo 1, Método 1 (0.0865 g) con un rendimiento del 85%. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.24 min, M+H = 505.2. $^1$H RMN (DMSO-d6) δ: 10.75 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.06 (dt, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.97 (td, J = 11.3, 3.0 Hz, 2H), 2.75 (dq, J = 7.6, 3.9 Hz, 4H), 1.77 (s, 2H), 1.47 - 1.16 (m, 4H).

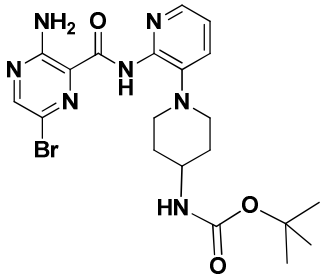
**[0137] Ejemplo 7: 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**



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



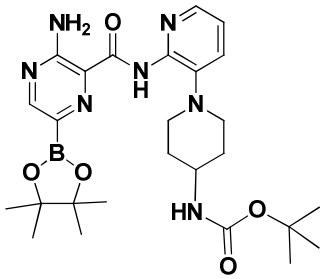
Paso 1. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-bromopirazina-2-carboxamido)piridin-3-il) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético, una solución de ácido 3-amino-6-bromopirazina-2-carboxílico (1.044 g, 4.79 mmol), (1- (2-aminopiridin-3- il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (1.4 g, 4.79 mmol), DIPEA (2.091 ml, 11.97 mmol) y HATU (2.185 g, 5.75 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 25 °C durante 15

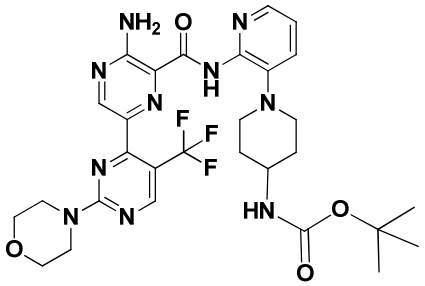
horas. La mezcla de reacción se inactivó con 30 mL agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). El lavado con acetato de etilo se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo y heptano, lo cual proporcionó 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1- il)piridin- 2-il)-6-bromopirazin-2-carboxamida (1.76 G, 3.57 mmol) con un rendimiento del 74%. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.17 min, M+H = 492.3.

Paso 2. Síntesis de 1-(2-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazina-2-carboxamido)piridin-3 il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo




En un matraz de fondo redondo de 15 sellado equipado con un agitador magnético, una solución de 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-bromopirazina-2-carboxamida ( 220 mg, 0.447 mmol), bis (pinacolato)diboro (142 mg, 0.559 mmol), KOAc (79 mg, 0.804 mmol) y PdCl2(dppf) (16.35 mg, 0.022 mmol) en dioxano (2.5 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (dos veces), y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 30 mL de DCM y se filtró a través de celite. Luego el filtrado se diluyó con 60 mL de heptano, y luego se concentró a 1/2 volumen. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con heptano (3 X 20 mL) y se secó al vacío lo cual proporcionó (1-(2-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo (173 mg, 0.321 mmol) con un rendimiento del 71%. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.91 min, M+H = 458.4.

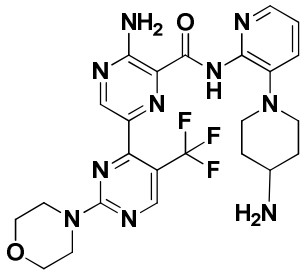
Paso 3. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo



En un matraz de fondo redondo de 15 ml equipado con un agitador magnético, una solución de (1-(2-(3-amino-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo (316 mg, 0.497 mmol), 4-(6-cloro-5-(trifluorometil) piridin-2-il)morfolina (190 mg, 0.710 mmol), $K_3PO_4$ (1M) (0.923 ml, 0.923 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (41.6 mg, 0.057 mmol) en dioxano (6 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (dos veces). Después de agitar a 80 °C durante 2 horas., La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), luego se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC (método ácido 3) lo cual proporcionó (1-(2-(3-amino-6- (6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido) piridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (62 mg, 0.096 mmol) rendimiento 13%.

LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.18 min, M+H = 645.7.

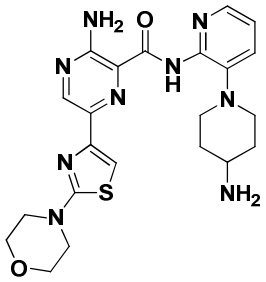
Paso 4. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida



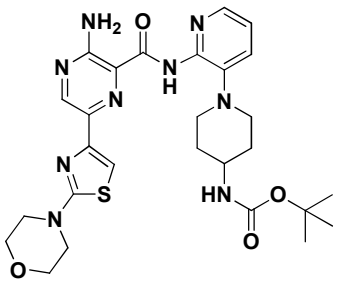
En un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un agitador magnético, se enfrió TFA (0.370 ml, 4.81 mmol) a -20 °C, una solución de 3-amino-N- (3- (4-aminopiperidin-1-il )piridin-2-il) -6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il) pirazina-2-carboxamida (62 mg, 0.096 mmol) en DCM (2 mL) se añadió y se agitó a 25 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró. El producto se purificó mediante HPLC (método básico 3) lo cual proporcionó 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3- (trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida (26.3 mg, 0.048 mmol) con un rendimiento 50%.

LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.03 min, M+H = 545.6 (M+H). $^1$H RMN (METANOL-$d_4$) d: 8.89 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.12 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=7.9, 4.9 Hz, 1H), 3.89-4.02 (m, 4H), 3.78 (t, J=4.9 Hz, 4H), 3.07 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.52-2.79 (m, 3H), 1.79 (d, J=10.8 Hz, 2H), 1.18-1.44 (m, 2H).

**[0138] Ejemplo 8: 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinotiazol-1-il))pirazina-2-carboxamida**



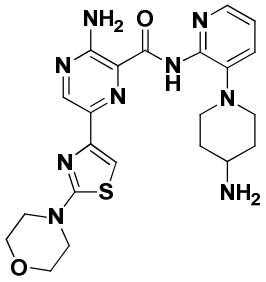
Paso 1: Síntesis de 1-(2-(3-amino-6-(2-morfolinotiazol-4-il) pirazina-2-carboxamido)piridin-3 il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió ácido (5-amino-6-((3-(4 - ((terc-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)piridin-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)borónico (0.36 g, 0.787 mmol), 4-(4-clorotiazol-2-il)morfolina (0.161 g, 0.787 mmol), dicloruro de Pd(dppe) (0.085 g, 0.116 mmol), fosfato de potasio 1 M (1 mL) y un agitador magnético. La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno y luego se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C y se calentó durante 2 horas. La reacción se retiró del calor, se enfrió y luego se vertió en 100 ml de diclorometano. Se añadió sulfato de magnesio para secar la reacción, seguido de filtración y concentración a un residuo espeso. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo y heptano lo cual proporcionó (1- (2- (3-amino-6- (2-morfolinotiazol-4-il) pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il )piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.187 g, 0.289 mmol) con un rendimiento 37%.

LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.30 min, M+H = 582.5.

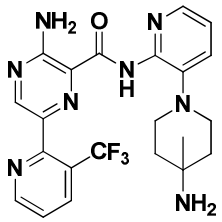
Paso 2: Síntesís de 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinotiazol-4-il)pirazina-2-carboxamida



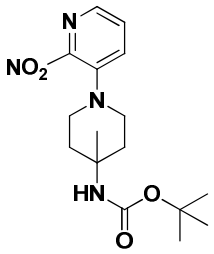
A un matraz de 100 ml se añadió un agitador magentico, (1-(2-(3-amino-6- (2-mofholinotiazol-4-il) pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)piperidin 4-il)carbamato de terc-butilo (0.113 g, 0.194 mmol) y diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron y luego se enfrió en un baño de agua helada bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se añadió ácido trifluoroacético (15 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (30 mL) 3 veces a un residuo espeso. El residuo se purificó por el método 3, lo cual proporcionó 3-amino-N- (3- (4-aminopiperidin-1-il) piridin-2-il)-6-(2-morfolinotiazol-4-il) pirazina-2- carboxamida (0.026 g, 0.052 mmol) con un rendimiento 27%.

LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.16 min, M+H = 482,6. $^{1}$H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.97 (s, 2H), 8.85 (s, 2H), 8.23 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.22 (d, *J* = 18.0 Hz, 4H), 7.03 – 6.95 (m, 3H), 3.83 – 3.76 (m, 10H), 3.62 (s, 0H), 3.53 – 3.45 (m, 10H), 3.08 (d, *J* = 11.5 Hz, 5H), 2.74 (s, 2H), 2.66 (t, *J* = 11.8 Hz, 6H), 1.89 (d, *J* = 12.7 Hz, 5H), 1.54 (d, *J* = 11.9 Hz, 6H), 1.46 (s, 8H), 1.18 (s, 5H).

**[0139] Ejemplo 9: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**

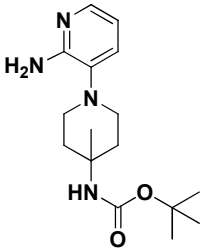


Paso 1: Síntesis de (4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



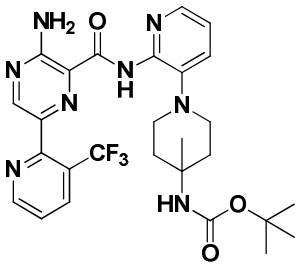
A una solución de 3- fluoro-2-nitropiridina (11.2 g, 81 mmol) en dioxano (200 ml) se añadió (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (26 g, 121 mmol). Se añadió la base Huenig (28.3 ml, 162 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar un sólido marrón. Los sólidos se lavaron con 200 ml de 4:1 heptano: EtOAc. La suspensión se concentró hasta la mitad del volumen y se filtró para recoger (26.2 g, 78 mmol, 96%) de un sólido de color marrón. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.46 min, M+H = 337.4.

Paso 2: Síntesis de (4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



A una solución de (4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (11.6 g, 37.2 mmol) en acetato de etilo (200 mL). Se añadió Pd-C al 10% (3.48 g) y se agitó bajo $H_2$ presión de globo a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió una pequeña cantidad de $MgSO_4$ a la reacción y luego la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, después se lavó con acetato de etilo (100 mL) y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido marrón (8.54 g, 27.9 mmol, 85%). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 0.91 min, M+H = 307.4.

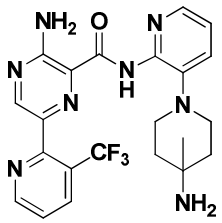
Paso 3: Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de terc-butilo



A una solución de ácido 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxílico en dimetilformamida (125 ml) ((1H-benzo[d][1,2, 3]triazol-1-il)oxi)tris(dimetilamino)fosfonio (V) (1.8 g, 4.24 mmol) y 4-metilmorfolina (1 ml, 9.79 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 días. Se añadió (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en dimetilformamida (25 mL) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de

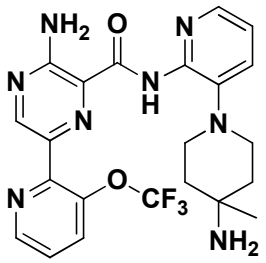
reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ (acuoso) (3 x 200 mL) y salmuera (1 x 200 mL). La fase orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se recogió en acetonitrilo (30 mL) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante un período de tiempo. el sólido amarillo se recolectó por filtración (1.39 g, 74%). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.13 min, M+H = 573.3.

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



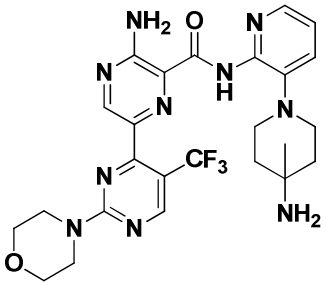

Una solución de (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il) pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4- il) carbamato de terc-butilo (1.39 g, 2.06 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2.4 ml, 31 mmol) por goteo a la solución. La mezcla se dejó calentar a 22 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró para retirar DCM y el exceso de TFA. Un aceite de color rojo fue producido, el cual se recogió en 100 mL de $CHCl_3$/ IPA 3:1 y se añadió $NaHCO_3$ acuoso para neutralizar la solución. Luego la mezcla se agitó a 22 °C durante 16 horas. La mezcla se transfirio a un embudo de separación y las capas acuosas se lavaron con $CHCl_3$/IPA 3: 1 (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $Na_2SO_4$, se filtraron y concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo. El producto crudo se recristalizó en acetonitrilo. Un sólido amarillo se recolectó por filtración (0.82g, 83%). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 0.75 min, M+H = 473.2. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8.92 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 – 8.27 (m, 1H), 8.12 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.83 – 7.50 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 3.02 – 2.65 (m, 4H), 1.54 – 1.24 (m, 4H), 0.74 (s, 3H).

**[0140] Ejemplo 10: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**

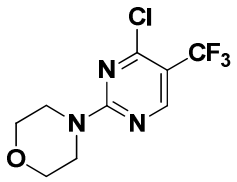


El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2 carboxamida se preparó en una forma que se describe para el Ejemplo 1, Método 1 (1.41 g) con un rendimiento del 77%. LC-MS (método ácido): tiempo de retención= 1.0 min, M+H = 489.1 $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8.81 (s, 1H), 8.73 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (dp, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.75 – 7.54 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 3.04 – 2.74 (m, 4H), 1.67 – 1.35 (m, 4H), 0.82 (s, 3H).

**[0141] Ejemplo 11: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfilino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida**

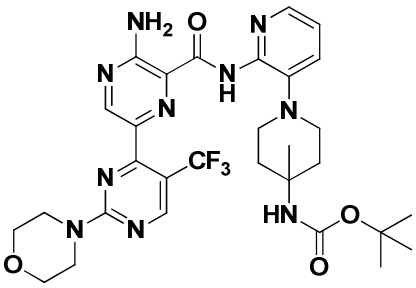


Paso 1: Síntesis de 4-(4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)morfolina



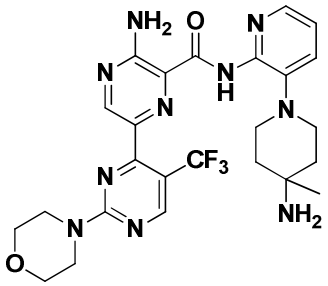
A un matraz de fondo redondo se añadió morfolina (0.897 g, 10.3 mmol), y una solución de dicloroetano-terc-butanol (1:1, 30 ml) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño de agua helada. A esta mezcla se añadió cloruro de zinc (5.45 g, 40 mmol) en una porción y se agitó durante 30 minutos seguido de la adición de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (2.17 g, 10 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura del baño de agua helada seguido por la adición rápido por goteo de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. La reacción se mantiene en agitación a temperatura del baño de agua helada durante 2 horas y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas adicionales. La reacción se vertió en 200 mL de DCM, se agitó y se filtró. El filtrado se concentró y se cromatograficó sobre gel de sílice usando acetato-heptano de etilo que lo cual proporcionó 4-(4-cloro-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)morfolina (2.1 g, 7.61 mmol) con un rendimiento del 76%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.40 min, M+H = 268.4.

Paso 2: Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(2-morfolino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de terc-butilo



A un vial de tapa rosca de 10 ml se añadió ácido 3-amino-6- (2-morfolino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxílico (0.104 g, 0.281 mmol), el cual se preparó en analogía con el Ejemplo 4, DMF (2 ml), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.12 ml, 0.689 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzo[d] [1,2,3] triazol-1-il )-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (0.128 g, 0.337 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla resultante se añadió (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de terc-butilo (0.095 g, 0.309 mmol) y se agitó durante 20 horas. La reacción se concentró y se obtuvo (1-(2-(3-amino-6-(2-morfolino-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-il-4-metilpiperidin)carbamato de terc-butilo en un rendimiento del 14% y se utilizó directamente. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.46 min, M+H = 659.4.

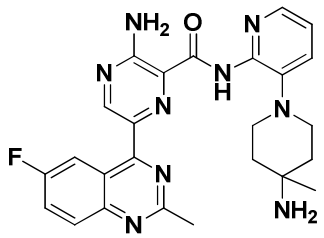
Paso 3: Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida



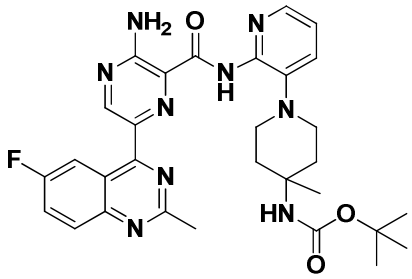

A un matraz de 25 ml se añadió (1-(2-(3-amino-6-(2-morfolino-5- (trifluorometil) pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.185 g, 0.281 mmol) y diclorometano (10 mL) el cual luego se agitó y se enfrió en un baño de agua helada bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla resultante se añadió ácido trifluoroacético (20 mL) y se agitó y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante dos horas y media. Luego la mezcla se concentró y después se coevaporó con tolueno (30 mL). Esta co-evaporación se repitió tres veces. Luego la mezcla se cromatograficó por el método de HPLC 4. Luego el sólido resultante se trituró

con agua caliente, se dejo enfriar. El material sólido obtenido se filtró y se secó a un peso constante, lo cual proporcionó 3-amino-N- (3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazin-2-carboxamida (0.0104 g, 0.281 mmol) con un rendimiento del 14%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.15 min, M+H = 559.4. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.55 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 0H), 7.10 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 81.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.81 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.06 – 2.75 (m, 4H), 1.61 (ddd, *J* = 13.5, 9.3, 4.0 Hz, 2H), 1.42 (dt, *J* = 13.3, 3.9 Hz, 2H), 1.26 (s, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.94 – 0.76 (m, 1H).

**[0142] Ejemplo 12: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida**



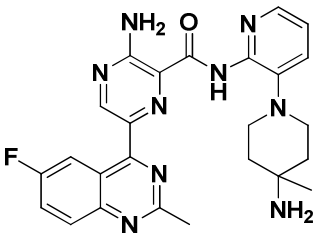

Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de terc-butilo




La mezcla de (1-(2-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin 3-il) -4-metilpiperidin-4-il)carbamato de metilo (293 mg, 0.529 mmol), (4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (125 mg, 0.637 mmol) y $K_3PO_4$ (1.591 l,

1.591 mmol, solución acuosa 1 M) en dioxano (2 mL) se desgasificó con corriente de $N_2$ durante 10 min. Luego se añadió $PdCl_2$(dppf) (19.41 mg, 0.027 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min y luego se calentó a 80 °C en atmósfera de $N_2$ durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con DCM. Al filtrado se añadió agua y DCM. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las fases de DCM combinadas se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y varias gotas de agua, luego se filtró. Luego la solución resultante se separó con HPLC preparativa (columna C-18, 25 - 50% ACN/$H_2O$ w/TFA al 0.1%). Las fracciones deseadas se combinaron y luego se añadió adicionalmente solución acuosa de DCM y $Na_2CO_3$ 2M para hacer la fase acuosa pH 8. La fase acuosa se extrajo con DCM 2x. Las fases de DCM combinadas se evopararon para proporcionar 141 mg (rendimiento 69%) como (1-(2-(3-amino-6- (6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il) pirazin-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo. LC/MS: m/z M+H = 588.6

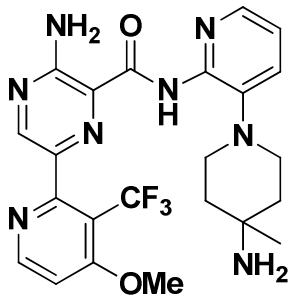
Paso 2: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida



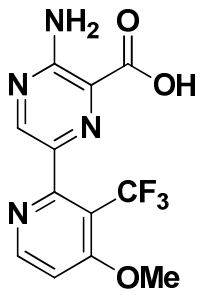

A una solución de TFA (336 µL, 4.36 mmol) en DCM (1 mL) a 0 °C se añadió (1-(2-(3-amino-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4 il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (128 mg, 0.218 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM y agua, y luego se añadió $Na_2CO_3$ 2N para alcanzar pH 12 de la fase acuosa. La fase acuosa básica se extrajo por DCM 3x. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se

disolvió en MeOH/MeCN y luego se separó mediante HPLC preparativa (columna C-18, 10-30%ACN/$H_2O$ w/TFA al 0.1%). Las fracciones deseadas se combinaron y se añadió $Na_2CO_3$ 2N para alcanzar pH 11. La solución básica resultante se extrajo mediante DCM 3x. Las fases de DCM combinadas se concentraron al vacío, lo cual proporcionó 74 mg (rendimiento 70%) 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazin-2-carboxamida. LC/MS: m/z M+H = 488.2 $^1$H RMN (METANOL-$d_4$) δ: 9.15 (s, 1H), 8.52 (dd, J=9.7, 2.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=9.3, 5.3 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J=9.2, 8.2, 2.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.9, 4.9 Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 0.98-1.07 (m, 2H), 0.87-0.97 (m, 2H), 0.42 (s, 3H)

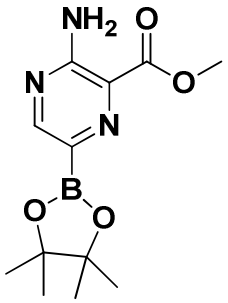
**[0143] Ejemplo 13: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**




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

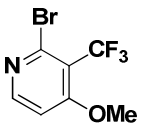


Paso 1. Síntesis de 3-amino-6- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazina-2-carboxilato de metilo



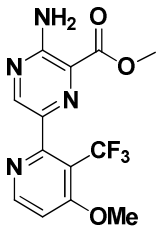

Una mezcla de 3-amino-6-bromopirazina-2-carboxilato de metilo (8.8 g, 38 mmol), 4,4,4 ', 4', 5,5,5 ', 5'-octametil-2,2' bi (1,3,2-dioxaborolano) (9.6 g, 38 mmol), y acetato de potasio (11 g, 110 mmol) en dioxano (200 mL) se desgasificó y después se añadió [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1.4 g, 1.9 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. Se añadió mineral adicional 4,4,4', 4', 5,5,5', 5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (1.9 g, 7.6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomacea. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un gradiente de metanol al 0-10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado en forma de sólido de color marrón. (9.5 g, rendimiento 90%) LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.42 min, M+H = 198.1 (LC-MS método ácido).

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



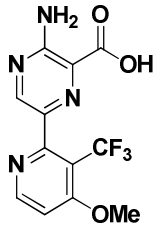
Una mezcla de 2-bromo-4- cloro-3-(trifluorometil) piridina (200 mg, 0.768 mmol) e hidróxido de sodio acuoso (6 N, 0.640 ml) en metanol (7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío* para obtener 165 mg, 84% de rendimiento) de un polvo blanco. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.11 min, M+H = 257.9.

Paso 3. Síntesis de 3-amino-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo




Una solución de 3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazina-2-carboxilato de metilo (180 mg, 0.645 mmol), 2-bromo-4-metoxi-3- (trifluorometil)piridina (165 mg, 0.645 mmol), y fosfato de potasio 1 M (0.838 mL, 0.838 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se desgasificó bajo vacío durante 10 min, y luego se añadió cloro(2 -diciclohexilfosfino-2', 4', 6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2- (2'-amino-1,1'-bifen-il)paladio (II) (25 mg, 0.032 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. A la capa acuosa se añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo de nuevo con más acetato de etilo. La solución orgánica combinada se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo al 0%-100% en heptano para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco (14 mg, rendimiento 7%). LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.92 min, M+H = 329.3.

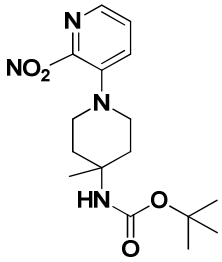
Paso 4. Síntesis de ácido 3-amino-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il) pirazin-2-carboxílico




Una mezcla de 3-amino-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (14 mg, 0.043 mmol) e hidróxido de sodio acuoso (6 N, 0.071 ml, 0,43 mmol) en metanol (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego se calentó a 60 °C durante 1 hora. Se ajusto el pH a 5 mediante el uso de HCl concentrado. La solución se concentró *al vacío* para obtener un polvo blanco. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.81 min, M+H = 315.0.

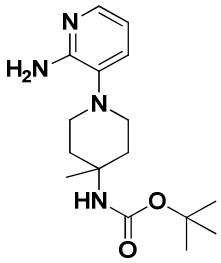
2) Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

Paso 1. Síntesis de (4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il) piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



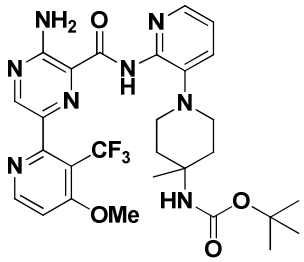
Una mezcla de 3-fluoro-2-nitropiridina (550 mg, 3.87 mmol), (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de metilo (871 mg, 4.06 mmol), y trietilamina (1.61 ml, 11.6 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a un residuo espeso. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo al 0%-100% en heptano para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (1.3 g, rendimiento 100%). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.28 min, M+H = 337.2.

Paso 2. Síntesis de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



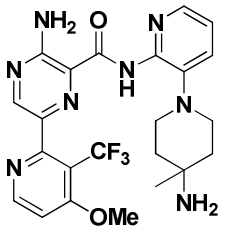

A una solución de (4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (550 mg, 1.64 mmol) en etanol (10 mL) se añadió Pd/C (17 mg, Pd al 10% sobre carbón húmedo). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que todo el (4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo se consumió. Luego la reacción se purgo con nitrógeno. Luego la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla del filtro se lavó con un exceso de DMC. El filtrado se concentró a un residuo espeso el cual se solidificó al vacío. El sólido se secó a un peso constante y se usó directamente (500 gramos, 100% de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 0.78 min, M+H = 308.3.

Paso 3. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de terc-butilo



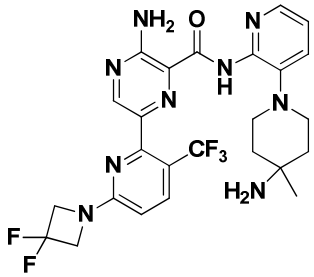
Una mezcla de ácido 3-amino-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il) pirazina-2-carboxílico (14 mg, 0.043 mmol), (1-(2-aminopiridin- 3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (13 mg, 0.043 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.019 ml, 0.11 mmol), y hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi -2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU) (44 mg, 0.10 mmol) en dimetilformamida (0.4 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 60 horas El residuo se concentró hasta un sólido oscuro que se purificó mediante HPLC (columna Sunfire 30x50mm 5µm ACN/H2O w/0.1% TFA 75 mL/min., inyección 5mL. para proporcionar un sólido de color amarillo 25 mg, rendimiento 81%). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.18 min, M+H = 603.2.

Paso 4. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

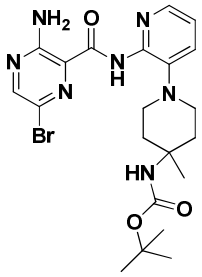


Una mezcla de -(2-(3-amino-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il) pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (0.32 mL, 0.041 mmol) y ácido trifluoroacético (0.32 ml, 4.2 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El residuo resultante se concentró para proporcionar una goma oscuro que se purificó mediante HPLC (columna X-Bridge 30x50mm 5um w/5mM NH4OH 75mL/min.a 5mL inyección) para proporcionar un sólido amarillo (5 mg, 23 % rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 0.79 min, M+H = 502,9. $^{1}$H RMN (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 8.70 (d, *J*=5.77 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 8.11 (dd, *J*=5.02, 1.51 Hz, 1 H) 7.67 (dd, *J*=7.91, 1.63 Hz, 1 H) 7.40 (d, *J*=5.77 Hz, 1 H) 7.16 (dd, *J*=7.91, 4.89 Hz, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 2.85 - 3.00 (m, 2 H) 2.72 - 2.85 (m, 2 H) 1.28 - 1.50 (m, 4 H) 0.81 (s, 3 H).

**[0144] Ejemplo 14: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**

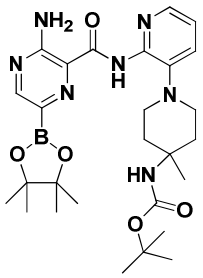



Paso 1. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-bromopirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



En un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un agitador magnético HBTU (2.23 g, 5.87 mmol), se dejó en agitación ácido 3-amino-6-bromopirazina-2-carboxílico (1.17 g, 5.39 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1.28 ml, 7.34 mmol) en DMF (15 ml) durante 15 minutos después de lo cual se añadió (1- (2-aminopiridin-3-il) 4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo ( 1.5 g, 4.9 mmol) en una porción. La reacción se dejó en agitación durante 16 horas. Luego la reacción se vertió en DMF y se extrajo tres veces con 50 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron con salmuera, seguido por sulfato de sodio anhidro. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando gradiente de etanol- acetato de etilo al 0-10%, lo cual proporcionó (1-(2-(3-amino-6-bromopirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de terc-butilo puro (1.86 g, 67.5% de rendimiento) después de la evaporación de las fracciones que contienen el producto deseado. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.17 min, M+H = 508.3.

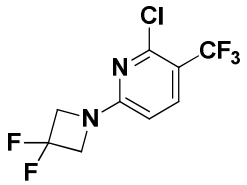
Paso 2. Síntesis de 1-(2-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo




En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético de se suspendio (1-(2-(3-amino-6-bromopirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (1.9 g, 3.7 mmol), bis(pinacolato)diboro (1 g, 4 mmol) y acetato de potasio (0.54 g, 5.5 mmol) en dioxano (15 mL). La suspensión formada se burbujeó con gas nitrógeno durante 20 minutos para eliminar el oxígeno disuelto. Luego se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0.13 g, 0.18 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C en un baño de aceite. Después de 3 horas los volátiles se

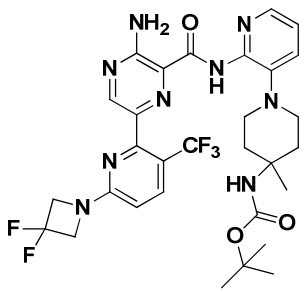
eliminaron y el residuo se suspendió en acetato de etilo el cual se lavó con agua para eliminar el exceso de acetato de potasio. El residuo se disolvió en diclorometano y se trituró con heptano hasta que se formaron los sólidos los cuales se filtraron y se lavaron con porciones adicionales de heptano para proporcionar (1-(2-(3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (1.32 g, 46% de rendimiento) como un polvo marrón de suficiente pureza para transformaciones adicionales. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.91 min, M+H = 554.4.

Paso 3. Síntesis de 2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridina.



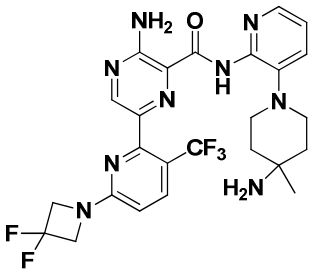

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió 2,6-dicloro-3-(trifluorometil) piridina (1.25 gm, 5.79 mmol) en DMF (30 mL) junto con 3,3-difluoroazetidina (0.75 g, 5.79 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1.5 ml, 8.7 mmol). Después de 16 horas la mezcla se enfrió, se vertió en agua y se extrajo tres veces con 50 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con salmuera y sulfato de sodio anhidro. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando gradiente de acetato de etilo al 0- 60% en heptano para proporcionar 2-cloro-6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridina pura ( 935 mg, 53% de rendimiento). LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.56 min, M+H = 273.3.

Paso 4. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de terc-butilo



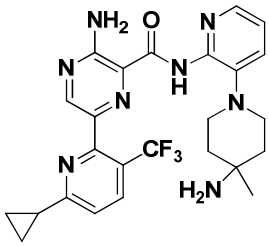
En un matraz de fondo redondo de10 ml se combinó (1-(2-(3-amino-6- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (159 mg, 0.23 mmol) con 2-cloro-6- (3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridina (50 mg, 0.183 mmol) y se disolvió en THF junto con fosfato tripotásico acuoso 1 M de (0.3 ml, 0.3 mmol). La suspensión se desgasificó evacuando y purgando con nitrógeno tres veces y luego se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y luego la mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite precalentado a 50 ºC durante 16 horas. Los volátiles de la reacción se retiraron y el residuo se disolvió en DCM y se filtró a través de celite. Luego los volátiles se retiraron y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando gradiente de acetato de etilo al 0-60% en heptano para obtener (1-(2-(3-amino-6-(6-(3,3 -difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de terc-butilo puro deseado (70 mg, 54% de rendimiento). LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.27 min, M+H = 664.7.

Paso 5. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

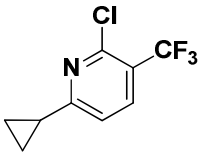


En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvió (1-(2-(3-amino-6-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il) pirazina -2-carboxamido)piridin-3-il) -4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 1.5 mLde diclorometano y se trató con ácido 2,2,2-trifluoroacético (0.2 ml, 2.2 mmol). Después de 16 horas la reacción se trató con solución de bicarbonato de sodio saturado hasta que se alcanzó pH 9. Se formò un precipitado sólido y se redisolvió lentamente. La capa orgánica se separó luego se secó con salmuera, sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando gradiente de etilacetato al 0 - 10% en etanol en para proporcionar 3-amino-N-(3- (4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3- (trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida pura (49 mg, 78% de rendimiento). LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.88 min, M+H = 564.2. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8.64 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 12.0 Hz, 4H), 2.99 – 2.74 (m, 4H), 1.52 – 1.33 (m, 4H), 0.81 (s, 3H).

**[0145] Ejemplo 15: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**

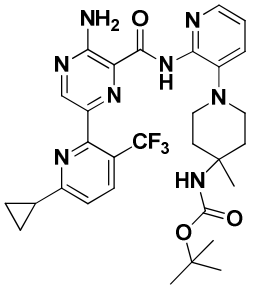


Paso 1. Síntesis de 2-cloro-6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridina.



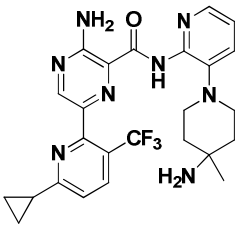

A un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadió tolueno (20 mL), 2,6-dicloro-3-(trifluorometil)piridina (3 g, 13.8 mmol), ácido ciclopropilborónico (1.3 g, 15.3 mmol), triciclohexil fosfina (0.39 g, 1.4 mmol), fosfato de potasio tribásico (3.2 g, 15.3 mmol) y agua (1 mL). La suspensión se desgasificó evacuando y purgando con nitrógeno tres veces y luego se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió diacetoxipaladio (0.16 g, 0.7 mmol) y luego la mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite precalentado a 100 °C durante 16 horas. Después de este tiempo se eliminaron los compuestos volátiles de la reacción, el residuo se disolvió en DCM, se filtró y luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando gradiente de acetato de etilo al 0-60% en heptano para obtener el producto deseado 2-cloro-6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridina puro (2 g, 59% de rendimiento). LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.61 min, M+H = 222.2.

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



A un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con un agitador magnético y purgado con nitrógeno, se añadió 2-cloro-6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridina (50 mg, 0.23 mmol), dioxano (2 mL), (1-(2- (3-amino-6- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4- metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (156 mg, 0.23 mmol) y fosfato de potasio tribásico acuoso 1M (0.29 ml, 0.29 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite a 90 °C hasta que todo el 2-cloro-6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridina se consumió (16 horas). Luego la mezcla se enfrió y se filtró través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de filtro se lavó con exceso de cloruro de metileno. Los filtrados combinados se concentraron hasta un residuo espeso y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice usando gradiente de acetato de etilo al 0-75% en heptano para proporcionar (50 mg, rendimiento 34%). LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.31 min, M+H = 613.2.

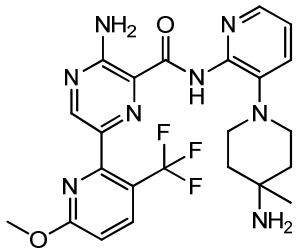
Paso 3. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-cicloproil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida



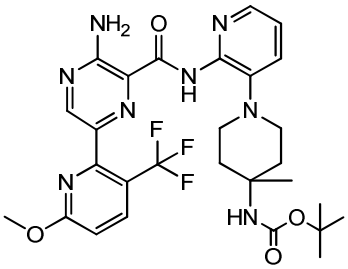

A un matraz de 10 ml se añadió (1-(2-(3-amino-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato, diclorometano (2 mL) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (0.1 ml, 1.2 mmol). Después de 16 horas la reacción se trató con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado en exceso hasta que se alcanzó pH 9. La capa orgánica se separó, luego se secó con salmuera y sulfato de sodio anhidro. El compuesto final impuro se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando gradiente de acetato de etilo al 0-10% en etanol para proporcionar 3-amino-N- (3- (4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2- il)-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida pura (41 mg, 93% de

rendimiento). LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.22 min, M+H = 513.2. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8.63 (s, 1H), 8.14 – 8.09 (m, 2H), 7.64 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 2.97 – 2.73 (m, 4H), 2.26 (ddd, *J* = 7.7, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 1.45 – 1.31 (m, 4H), 1.17 – 1.12 (m, 4H), 0.75 (s, 3H).

**[0146] Ejemplo 16: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**



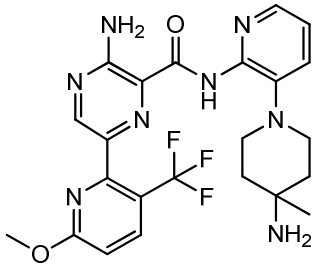
Paso 1. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(6-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de terc-butilo



En un vial de 40 ml equipado con un agitador magnético, se suspendió 2-cloro-6-metoxi-3-(trifluorometil)piridina *(J. Heterocyclic Chem.,* 28, 971 (1991)) (40 mg, 0.190 mmol), (1-(2-(3-amino-6- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0.181 mmol), $PdCl_2$(dppf) (6.61 mg, 0.09 mmol) y fosfato de potasio (1 M, 0.271 mL) en 1,4-dioxano (2 ml), desgasificó con $N_2$ durante 10 min. y se calento a 90 °C durante 4 horas.

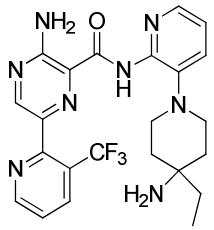
La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (20 mL), se filtró a través de lavado de Celite con EtOAc 920 ml), se concentró *al vacío.* El sólido se purificó mediante cromatografía líquida de alta presión de fase inversa usando un método con un gradiente ACN 3.5 min al 35-60% a través de una columna X-Bridge de 30x50mm 5 um ACN/H2O w 5mM NH4OH 75 mL/min., 5 mLde inyección 3 veces lo cual proporcionóp 50 mg (sólido amarillo). LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.17 min, M+H = 603.7.

Paso 2. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

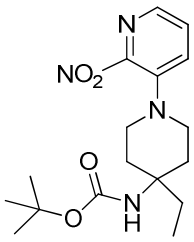



En un vial de 40 mL equipado con un agitador magnético, se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (64 ml, 0.830 mmol) a una solución de (1-(2-(3-amino-6-(6 metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de terc-butilo (50 mg, 0.083 mmol) en diclorometano (5 mL) y se dejó agitar durante 30 min. a temperatura ambiente. La reacción se concentró *al vacío* y se neutralizó para proporcionar 40 mg del compuesto del título. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.83 min, M+H = 503.5. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8.77 (s, 1H), 8.24 – 8.10 (m, 2H), 7.67 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 12.6, 9.9, 3.1 Hz, 2H), 2.84 (dt, *J* = 12.0, 4.6 Hz, 2H), 1.51 (ddd, *J* = 13.6, 9.8, 4.1 Hz, 2H), 1.39 (dt, *J* = 13.3, 3.8 Hz, 2H), 0.82 (s, 3H).

**[0147] Ejemplo 17: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**

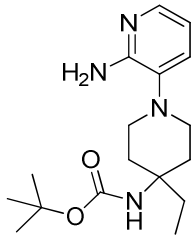


Paso 1. Síntesis de (4-etil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



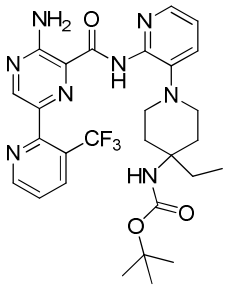
A un vial de microondas equipado con un agitador magnético se añadió 3-fluoro-2-nitropiridina (205 mg, 1.44 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (329 mg, 1.443 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (559 mg, 4.33 mmol) en etanol (10 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas Biotage a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió y se concentró a un residuo espeso. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (usando metanol/diclorometano como eluyente) para proporcionarel (4-etil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (337 mg, 67% rendimiento). LC-MS (método básico): tiempo de retención= 1.45 min, M+H = 351.0 $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.04 (dd, $J$ = 4.4, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, $J$ = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, $J$ = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 4H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 1.62 (q, $J$ = 7.4 Hz, 2H), 1.43 – 1.31 (m, 11H), 0.75 (t, $J$ = 7.4 Hz, 3H).

Paso 2. Síntesis de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



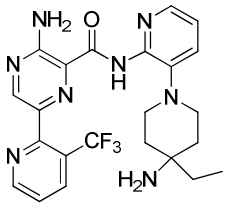
A un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y purgado con nitrógeno, se añadió (4-etil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (337 mg, 0.96 mmol), etanol (10 mL) y Pd/C (41 mg, Pd al 10% sobre carbón húmedo). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que todo el (4-etil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo se consumió. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, luego se enjuagó con metanol y acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, luego el residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se filtró a través de una almohadilla corta de sulfato de magnesio. El filtrado se concentró para obtener (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il) carbamato de terc-butilo, como un sólido blanco (268 mg, 87% de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.32 min, M+H = 321.1.

Paso 3. Síntesis de (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il) carbamato de terc-butilo



A un vial de centelleo de 20 mL equipado con un agitador magnético se añadió ácido 3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxílico (61 mg, 0.22 mmol), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamonio (120 mg, 0.32 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (73 mg, 0.56 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se dejó en agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0.187 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se filtró. El filtrado se concentró, luego el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de ACN 3.5 min al 35-60%, columna X-Bridge 30x50mm 5 micras ACN/H2O w/5 mm NH4OH, 75 ml/min., 4 inyecciones en 1.5 ml/inyección) para obtener (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il) carbamato de terc-butilo (81 mg, rendimiento 66%). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.42 min, M+H = 587.0.

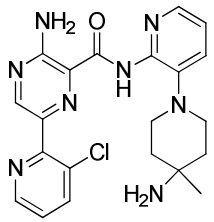
Paso 4. Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida



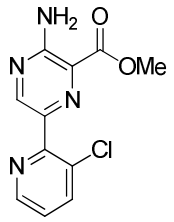

A un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra agitadora magnética se añadió (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido) piridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (81 mg, 0.14 mmol) y 1,4-dioxano (1 ml). Luego se añadió una solución HCl 4N/1,4-dioxano (0.69 ml, 2.76 mmol) por goteo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el cual todo el (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il) carbamato se consumio. El acetonitrilo se añadió a la mezcla de reacción, luego el sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo adicional. El sólido obtenido se

secó en un liofilizador para obtener 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2 il)pirazina-2-carboxamida (57 mg, 77% de rendimiento), como su sal de hidrocloruro. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.83 min, M+H = 487.2. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.59 (s, 1H), 8.98 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 5H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 2H), 2.93 – 2.84 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.35 – 1.26 (m, 2H), 1.06 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

**[0148] Ejemplo 18: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**



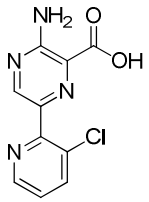

Paso 1. Síntesis de 3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo




En un matraz de fondo redondo equipado con una entrada de nitrógeno y agitador magnético, se cargó 3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (906 mg, 3.25 mmol), 2-bromo-3-cloropiridina (500 mg, 2.6 mmol), $PdCl_2$(dppf) DCM (149 mg, 0.18 mmol), fosfato de potasio (3.6 ml, 3.6 mmol, 1 M acuoso) y THF (10 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, luego la mezcla se calentó a 55 °C bajo nitrógeno durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, luego las

capas se dejaron separar. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se secó y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (usando gradiente de acetato de etilo/heptano al 30-70% como eluyente) para obtener 3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (191 mg). Debido a la baja pureza del producto, por lo tanto, se volvió a purificar mediante HPLC de fase inversa (Gradiente ACN 3.5 min al 15-40%. columna X-Bridge 30x50mm 5 µm ACN/$H_2O$ w/5 mm $NH_4OH$, 75 mL/min., 2 inyecciones a 15 ml/inyección) para obtener 3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (91 mg, 13% de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 0.92 min, M+H = 265.0.

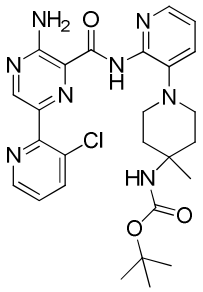
Paso 2. Síntesis de 3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo




En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético, se disolvió 3-amino-6- (3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (91 mg, 0.34 Mmol) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente. Se añadio hidróxido de litio (0.52 ml, 1.03 mmol, 2 N acuoso.) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Los volátiles se retiraron al vacío, luego el residuo se acidificó con HCl acuoso 2N hasta lograr un pH 2.

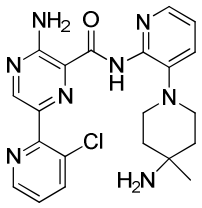
El precipitado obtenido se filtró y se enjuago con agua, luego se secó en un liofilizador para proporcionar 3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (77 mg, 89% de rendimiento), como un sólido amarillo pálido. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.68 min, M+H = 251.4.

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



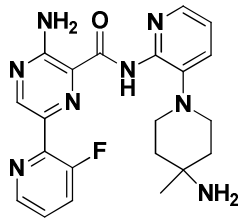
A un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética de 3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (38 mg, 0.15 mmol), 2-(1H-benzotriazol 1-il)-1,1,3,3-tetrametilamonio (84 mg, 0.22 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (51 mg, 0.39 mmol) en DMF (1.5 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente seguido por la adición de (1-(2-aminopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (40 mg, 0.13 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se filtró. El filtrado se concentró, luego el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de ACN 3.5 min al 35-60%, columna X-Bridge 30x50mm 5 µm ACN/$H_2O$ w/5 mL $NH_4OH$, 75 mL/min., 3 inyecciones en 1.5 mL/inyección) para obtener (1-(2-(3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il) carbamato de terc-butilo (46 mg, rendimiento 65%), LC-MS (método básico): tiempo de retención = 1.35 min, M+H = 538.9.

Paso 4. Síntesís de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida.

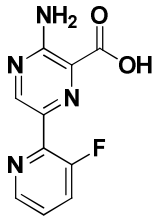


A un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra agitadora magnética se añadió (1-(2-(3-amino-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (46 mg, 0.085 mmol) y diclorometano (1 ml). Luego se añadió ácido trifluoroacético (146 mg, 1.28 mmol) en forma de goteo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, momento en el cual todo el (1-(2-(3-amino-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-etilpiperidin-4-il) carbamato se consumio. La mezcla de reacción se concentró, luego se añadió diclorometano y solución de carbonato sódico acuoso 2 N al residuo obtenido en dos fases. Las fases orgánicas y acuosas se separaron (capas). La capa orgánica se lavó una vez con solución de carbonato de sodio acuoso 2N adicional, luego se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente ACN 3.5 min al 25-50%, columna X-Bridge 30x50mm 5 µm ACN/$H_2O$ w/5mm $NH_4OH$, 75 mL/min., 2 inyecciones en 1.5 mL inyección) para obtener 3-amino-N- (3- (4-amino-4-metilpiperidin-1-il) piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida (25 mg , 67% de rendimiento), LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.75 min, M+H = 439.0. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 2.97 – 2.88 (m, 2H), 2.77 – 2.67 (m, 2H), 1.46 – 1.22 (m, 6H), 0.71 (s, 3H).

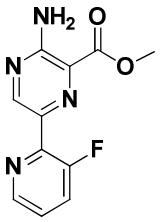
**[0149] Ejemplo 19: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**



Síntesis del ácido 3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxílico



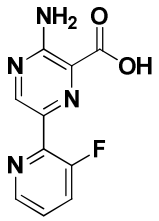
Paso 1. Síntesis de 3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo



Un vial para microondas equipado con una barra de agitación se cargó con 3-amino-6- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (515 mg, ~ 80%, 1.847 mmol), $PdCl_2$(dppf)-DCM (81 mg, 0.099 mmol), 2-bromo-3-fluoropiridina (250 mg, 1.421 mmol), carbonato de cesio (741 mg, 2.273 mmol) y dioxano ( 24 mL). La mezcla se desgasificó durante 5 minutos, luego la reacción se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 45 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc (35 mL) y se concentró bajo presión reducida. Luego el residuo se diluyó con MeOH (25 mL) lo cual dio lugar a la precipitación de un sólido marrón. La filtración de este sólido proporcionó 250 mg de 3-

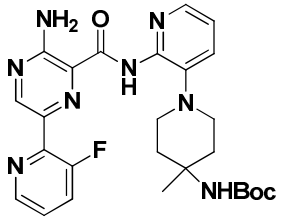
amino-6-(3-fluoropiridin-2-il) pirazina-2-carboxilato de metilo. LC-MS (Método básico 3): tiempo de retención = 0.84 min, M+H = 249.0.

Paso 2. Síntesis del ácido 3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxílico




En un vial de 40 ml se disolvió 3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (950 mg, 3.83 mmol) parcialmente en metanol (5 mL). A esta mezcla se añadió LiOH (860 mg, 11.48 mmol) en agua (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se precipitó un sólido durante la reacción y se filtró lo cual proporcionó 1.13 g de ácido 3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxílico. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.70 min, M+H = 235.2.

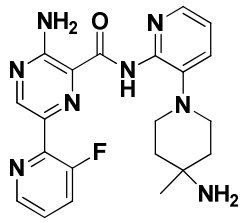
Paso 3: Síntesis de 1-(2-(3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo




A una solución de ácido 3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxílico (500 mg, 2.135 mmol) en DCM/DMA (2:1, 4 ml/2 ml) se añadió (1- (2-aminopiridin-3-il)-4-

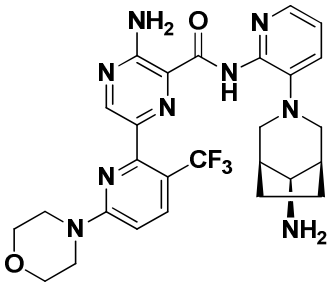
metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (654 mg, 2.135 mmol), HBTU (1619 mg, 4.27 mmol) y DIPEA (1.492 ml, 8.54 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se inactivó con agua. Luego la reacción se diluyó con DCM (25 mL) y se lavó con agua (15 mL) y salmuera (15 mL). Luego la capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para proporcionar un sólido de color marrón que luego se purificó mediante HPLC basico lo cual proporcionó 424.5 mg de (1-(2-(3-amino-6-(3-fluoropiridin -2-il) pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.32 min, M+H = 523.3.

Síntesís de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida.

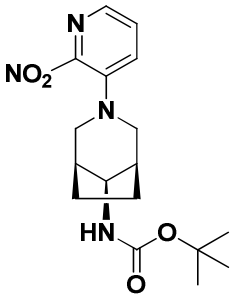



En una vial de 40 ml se disolvió (1-(2-(3-amino-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-il ) carbamato de terc-butilo (424.5 mg, 0.812 mmol) en DCM (2.5 ml). A esta mezcla se añadió HCl/dioxano (2.031 µL, 8.12 mmol) lentamente. Durante la adición se formó un sólido de color naranja. La reacción se dejó en agitación durante 18 horaas antes de filtrar el precipitado. Luego el sólido obtenido se diluyó con NaHCO3 (10 mL), y se extrajo con DCM (2x15mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para proporcionar 170 mg de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il) -6-(3 -fluoropiridin-2-il) pirazina-2-carboxamida. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 0.98 min, M+H = 423.3. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.81 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 2H), 7.90 (ddd, *J* = 11.3, 8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.96 (td, *J* = 11.0, 2.7 Hz, 2H), 2.74 (dt, *J* = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 1.50 (ddd, *J* = 13.7, 10.3, 3.8 Hz, 2H), 1.39 – 1.26 (m, 4H), 0.79 (s, 3H).

**[0150] Ejemplo 20: 3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**

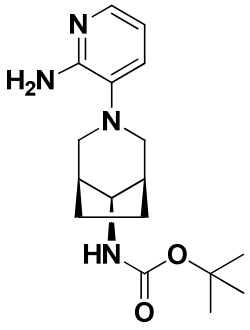


Paso 1: Síntesis de ((1R,5S,8s)-3-(2-nitropiridin-3-il)-3-azabiciclo [3.2.1]octan-8-il)carbamato de terc-butilo



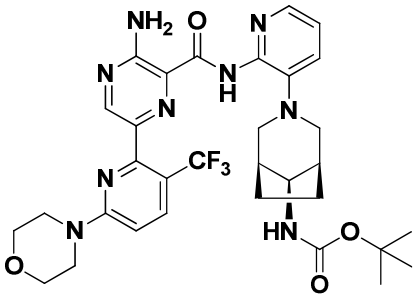
A un matraz en forma de pera 25 ml se añadió 3-fluoro-2-nitropiridina, (0.56 g, 3.94 mmol),(1R,5S,8s)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilcarbamato de terc-butilo (0.849 g, 3.75 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, (1.11 g, 8.59 mmol) y tetrahidrofurano (14 mL) y un agitador magnético. La mezcla se agitó bajo nitrógeno y se calentó a 70 °C durante 1 día. Luego la mezcla se enfrió y se concentró a un residuo espeso y se cromatograficó directamente sobre gel de sílice (acetato de etilo-heptano) lo cual proporcionó ((1R,5S,8s)-3-(2-nitropiridin-3-il)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)carbamato de terc-butilo (0.993 g, 2.71 mmol) con un rendimiento del 72%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.41 min, M+H = 349.6.

Paso 2: Síntesis de ((1R,5S,8s)-3-(2-aminopiridin-3-il)-3-azabiciclo [3.2.1]octan-8-il)carbamato de terc-butilo



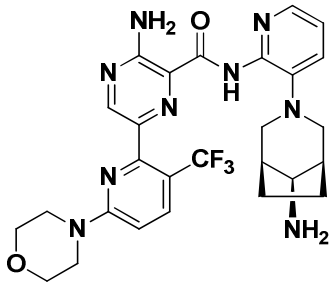

A un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadió ((1R,5S,8s)-3- (2-nitropiridin-3-il)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il) carbamato de terc-butilo (0.99 g, 2.84 mmol), acetato de etilo (50 mL) y paladio al 10% sobre carbono húmedo (1 g). El matraz se purgó con hidrógeno y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 16 horas. Luego a la mezcla resultante se añadió $MgSO_4$ (5 gramos) y se agitó. Luego la mezcla se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ bajo un cono de nitrógeno. El filtrado se concentró a sequedad lo cual proporcionó ((1R,5S,8s)-3- (2-aminopiridin-3-il)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il) carbamato de terc-butilo (2.52 g , 1.322 mmol) con un rendimiento del 98%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.00 min, M+H = 319.5.

Paso 3: Síntesis de ((1R,5S,8s)-3-(2-(3-amino-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)carbamato de terc-butilo



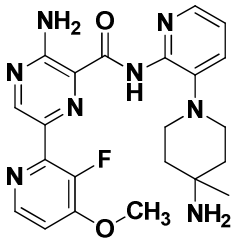
A un vial de tapa rosca de 10 ml se añadió ácido 3-amino-6- (6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxílico (0.257 g, 0.696 mmol) el cual se preparó en analogía como en el Ejemplo1 (Método 1), DMF (2.5 ml), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.334 g, 0.2.58 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (0.421 g, 1.107 mmol). La mezcla se dejo agitar durante 15 minutos. A la mezcla resultante se añadió ((1R,5S,8s)-3-(2-aminopiridin-3-il)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)carbamato de terc-butilo (0.235 g, 0.738 mmol) y se dejó agitar durante 18 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo y heptano lo cual proporcionó ((1R,5S,8s)-3-(2-(3-amino-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamido) piridin-3-il)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)carbamato de terc-butilo (0.494 g, 0.556 mmol) con un rendimiento del 80%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.28 min, M+H = 670.8.

Paso 4: Síntesis de 3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida



A un matraz de 100 ml se añadió un agitador magnético, ((1R,5S,8s)-3-(2- (3-amino-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il )pirazina-2-carboxamido)piridin-3-il)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)carbamato de terc-butilo (0.61 g, 0.923 mmol) y diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron y luego se enfrió en un baño de agua helada bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se añadió ácido trifluoroacético (25 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (30 mL) 3 veces a un residuo espeso. El residuo se purificó mediante un método HPLC de fase inversa lo cual proporcionó 3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin 2-il)-6-(6-morfolino-3- (trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida (0.084 g, 0.277 mmol) con un rendimiento del 15%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.12 min, M+H = 570.6. $^{1}$H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 10.48 (s, 3H), 8.56 (s, 3H), 8.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 3H), 6.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 3.90 – 3.67 (m, 12H), 3.59 (t, *J* = 4.8 Hz, 12H), 3.06 – 2.74 (m, 9H), 2.66 (d, *J* = 10.7 Hz, 6H), 1.83 (s, 6H), 1.20 (d, *J* = 12.5 Hz, 16H).

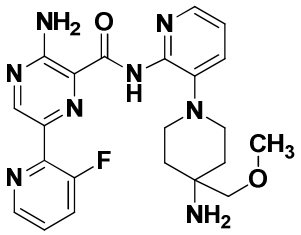
**[0151] Ejemplo 21: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**



El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3- fluoro-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2 carboxamida se preparó en una forma como se describe para el Ejemplo 1, Método 1 (0.185 g) con un rendimiento del 56%. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.11 min, M+H = 453.2.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.83 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.95 (dd, J = 12.2, 9.5 Hz, 2H), 2.82 - 2.66 (m, 2H), 1.53 (ddd, J = 13.7, 10.4, 3.9 Hz, 2H), 1.44 - 1.13 (m, 4H), 0.82 (s, 3H).

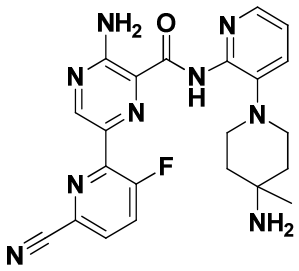
**[0152] Ejemplo 22: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**



El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2 carboxamida se preparó en una forma como se describe para el Ejemplo 1, Método 1 (0.01 g) con un rendimiento del 58%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 2.11 min, M+H = 452.2. $^{1}$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.57 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 10.9, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.3, 4.6, 3.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J

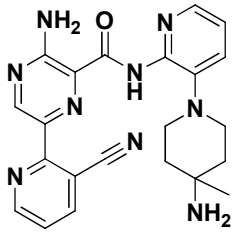
= 7.9, 4.9 Hz, 1H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 7H), 3.23 (s, 19H), 3.06 - 2.84 (m, 6H), 1.66 (ddd, J = 14.8, 11.1, 4.3 Hz, 2H), 1.52 (dt, J = 13.1, 3.0 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 10H).

**[0153] Ejemplo 23: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**



El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida se preparó en una forma similar como se describe para el Ejemplo 7, Método 2 (0.016 g) con un rendimiento del 78%. LC-MS (Método ácido): tiempo de retención= 0.72 min, M+H= 448.3 $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0.79 (s, 3 H) 1.29 - 1.38 (m, 2 H) 1.39 - 1.52 (m, 2 H) 2.73 (d, *J*=11.80 Hz, 2 H) 2.96 (t, *J*=9.79 Hz, 2 H) 3.17 (d, *J*=3.51 Hz, 3 H) 4.12 (d, *J*=4.27 Hz, 1 H) 7.17 (dd, *J*=7.78, 4.77 Hz, 1 H) 7.62 (dd, *J*=7.78, 1.51 Hz, 1 H) 8.11 (dd, *J*=4.77, 1.51 Hz, 1 H) 8.18 - 8.29 (m, 2 H) 8.93 (s, 1 H) 10.70 (s, 1 H).

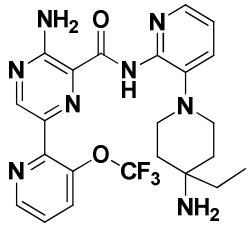
**[0154] Ejemplo 24: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**



El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida se preparó en una forma similar como se describe para el Ejemplo 1, Método 1 (0.109 g) con un rendimiento del 69%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.92 min, M+H = 429.2.

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.95 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 – 8.15 (m, 5H), 7.87 – 7.60 (m, 3H), 7.35 (dd, *J* = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 3.20 – 3.02 (m, 3H), 2.97 – 2.79 (m, 3H), 2.01 – 1.73 (m, 3H), 1.64 (ddd, *J* = 13.5, 9.2, 4.1 Hz, 2H), 1.36 (s, 1H), 1.05 (s, 3H).

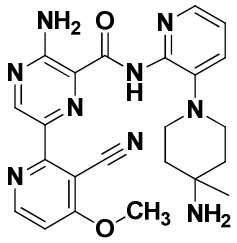
**[0155] Ejemplo 25: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**




El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2 carboxamida se preparó en una forma como se describe para el Ejemplo 1, Método 1 (3.15 g) con un rendimiento del 83%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.02 min, M+H = 503.2.

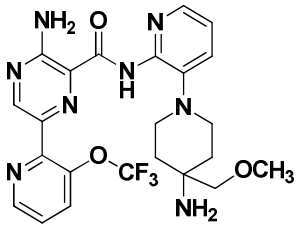
1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.10 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (dt, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 2.95 (td, J = 11.5, 2.9 Hz, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 1.35 - 1.18 (m, 4H), 1.07 (s, 2H), 0.81 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 0.56 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

**[0156] Ejemplo 26: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**



El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida se preparó en una forma similar como se describe para el Ejemplo 7, Método 2 (0.018 g) con un rendimiento del 49%. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.69 min, M+H = 460.2. $^{1}$H RMN (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 0.92 (s, 4 H) 1.56 (d, *J*=13.05 Hz, 2 H) 1.65 - 1.80 (m, 2 H) 2.90 - 2.98 (m, 2 H) 2.98 - 3.07 (m, 2 H) 4.13 (s, 3 H) 7.24 (dd, *J*=8.03, 5.02 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=6.02 Hz, 1 H) 7.71 (dd, *J*=7.91, 1.38 Hz, 1 H) 8.14 (dd, *J*=4.89, 1.38 Hz, 1 H) 8.74 (d, *J*=6.02 Hz, 1 H) 9.11 (s, 1 H).

**[0157] Ejemplo 27: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**

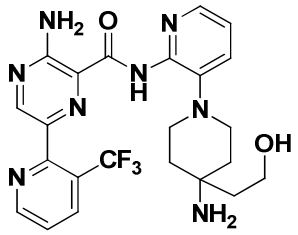


El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2 carboxamida se preparó en una forma similar como se describe para el Ejemplo 1, Método 1 (0.018 g) con un rendimiento del 49%. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.79 min, M+H = 519.2.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.78 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (d, J = 11.6, 2.7

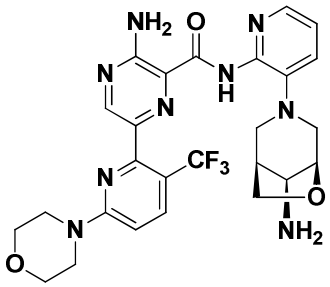
Hz, 2H), 2.73 (dt, J = 11.4, 3.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.37 (dt, J = 11.9, 6.5 Hz, 3H), 1.31 - 1.21 (m, 2H).

**[0158] Ejemplo 28: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**




El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2 carboxamida se preparó en una forma similar como se describe para el Ejemplo 1, Método 1 (0.039 g) con un rendimiento del 38%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 0.96 min, M+H = 503.2. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.61 (s, 1H), 8.95 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.22 - 8.06 (m, 2H), 7.97 (br s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.27 - 1.13 (m, 4H), 0.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

**[0159] Ejemplo 29: 3-amino-N-(3-((1S,5R,8S)-8-amino-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**

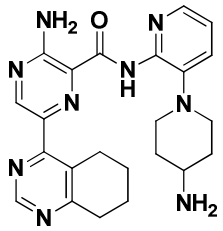
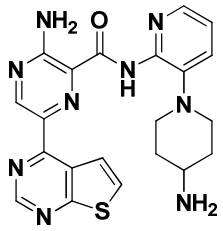


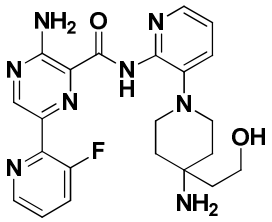
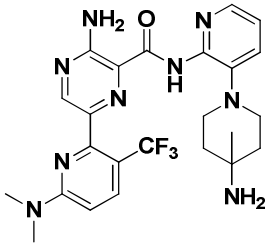
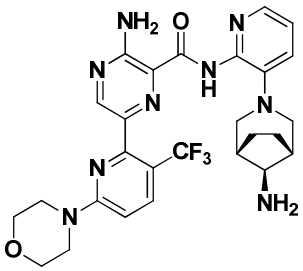
El 3-amino-N-(3-((1S,5R,8S)-8-amino-6-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida se preparó en una forma similar como se describe para el Ejemplo 1, Método 1 (0.069 g) con un rendimiento del 14%. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.69 min, M+H = 572.6. $^{1}$H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.35 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.85 – 3.67 (m, 4H), 3.69 – 3.54 (m, 4H), 3.29 (dd, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 3.21 – 2.93 (m, 3H), 2.81 (dd, *J* = 27.2, 11.4 Hz, 2H).

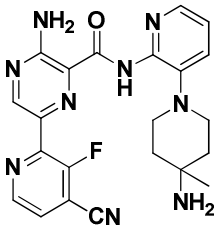
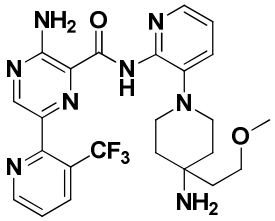
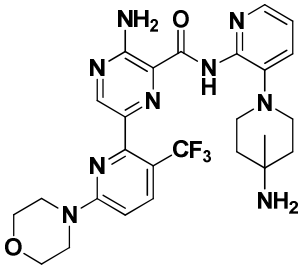
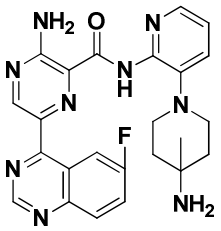
**[0160] Ejemplo 30-85**

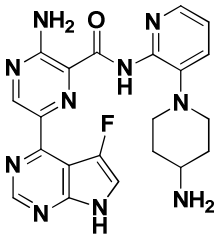
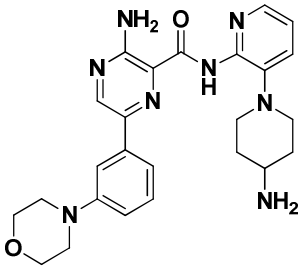
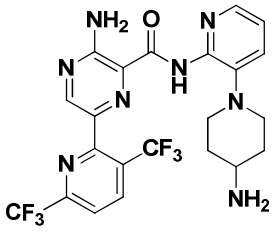
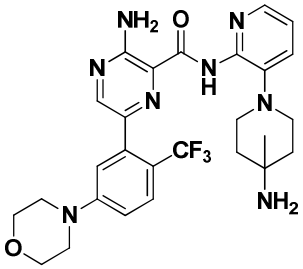
Los Ejemplos 30-85, preparados por los métodos sintéticos (Métodos 1-6) dados a conocer anteriormente, se resumen en la Tabla 1.

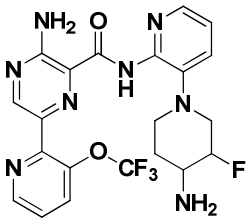
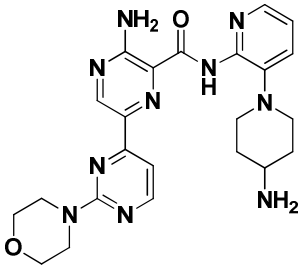
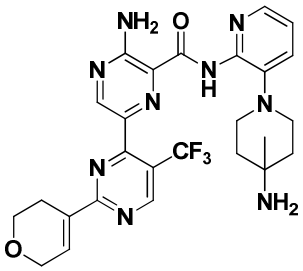
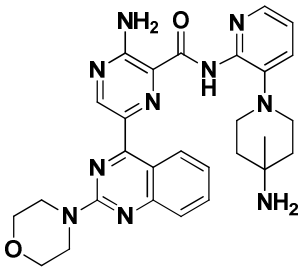
Tabla 1

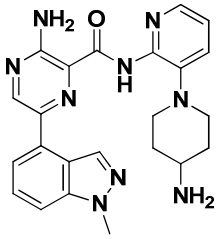
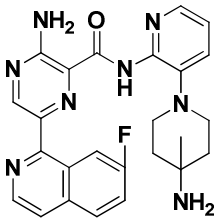
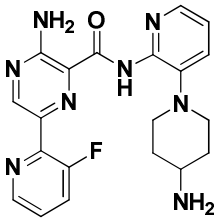
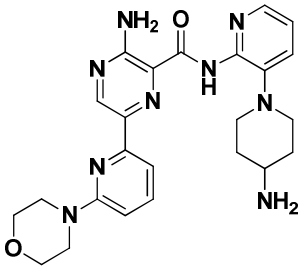
| | **Nombre del compuesto** | **Estructura** | **Método sintético** | **MS (M+H)** |
|---|---|---|---|---|
| 30 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **446.2** |
| 31 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **448.2** |

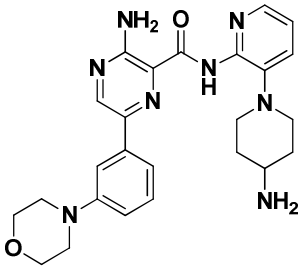
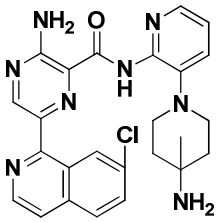
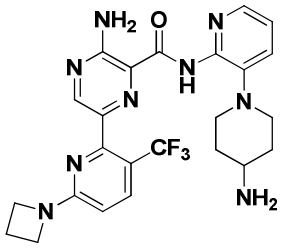
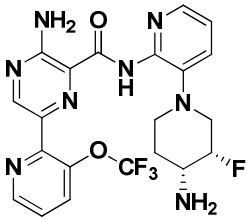
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 32 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **453.2** |
| 33 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **516.2** |
| 34 | 3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **570.6** |

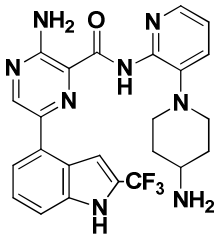
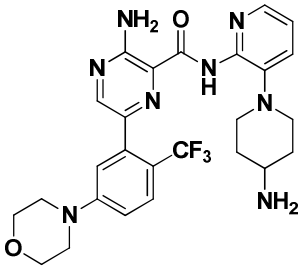
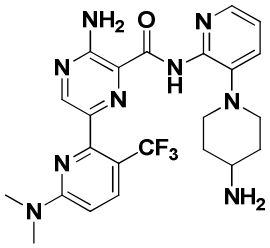
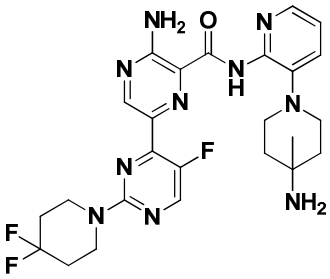
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 35 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **448.2** |
| 36 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **517.2** |
| 37 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfilino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **558.6** |
| 38 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoroquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **474.2** |

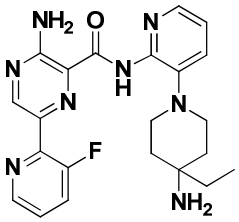
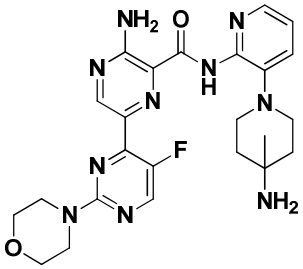
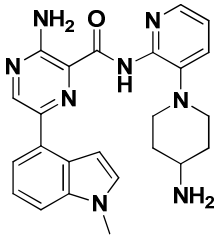
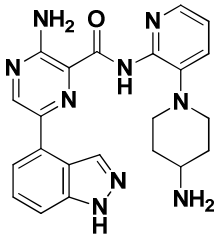
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 39 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **449.2** |
| 40 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinofenil)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 2:** | **474.4** |
| 41 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3,6-bis(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **527.2** |
| 42 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfilino-2-(trifluorometil)denil)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **557.6** |

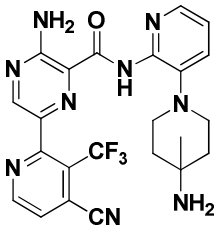
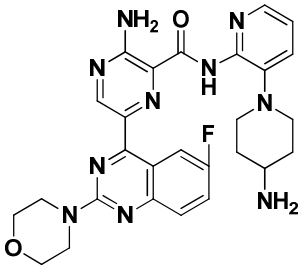
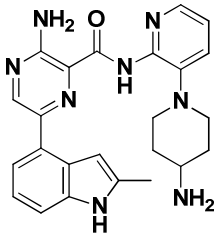
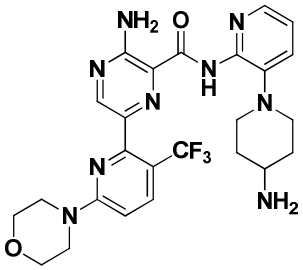
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 43 | (±) 3-amino-N-(3-((cis)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **493.9** |
| 44 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinopirimidin-4-il))pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **477.3** |
| 45 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **555.2** |
| 46 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **541.3** |

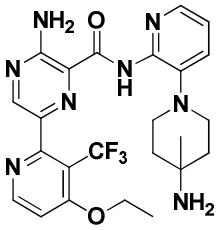
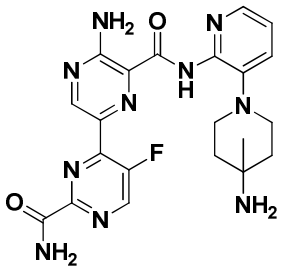
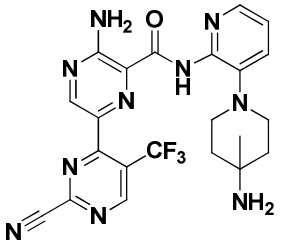
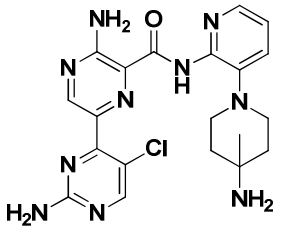
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 47 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-indazol-4-il))pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **444.5** |
| 48 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-fluoroisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **473.2** |
| 49 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **409.2** |
| 50 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolinopiridin-2-il))pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **476.6** |

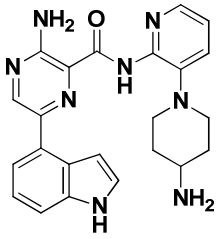
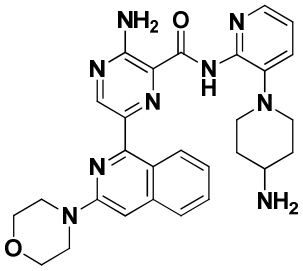
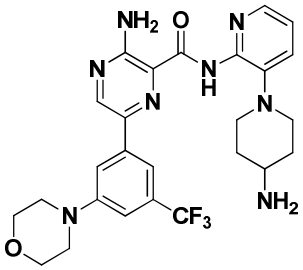
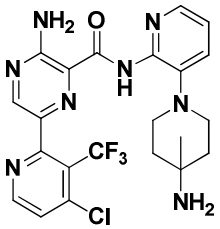
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 51 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinofenil)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 2:** | **475.6** |
| 52 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-cloroisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **490.2** |
| 53 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(azetidin-1-il)-3-(trifluorometill)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **514.5** |
| 54 | 3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **493.2** |

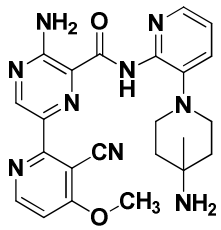
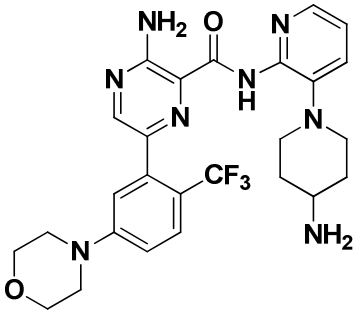
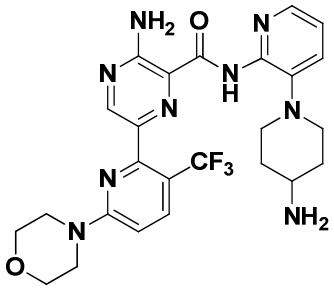
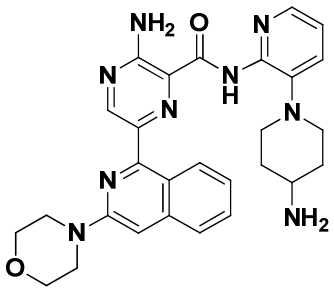
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 55 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)-1H-indol-4-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **497.5** |
| 56 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfilino-2-(trifluorometil)fenil)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **543.6** |
| 57 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(dimetilamino)-3-(trifluorometill)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **502.4** |
| 58 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoropirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **543.3** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 59 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **437.2** |
| 60 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **509.3** |
| 61 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-indol-4-il))pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **443.6** |
| 62 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indazol-4-il))pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **430.4** |

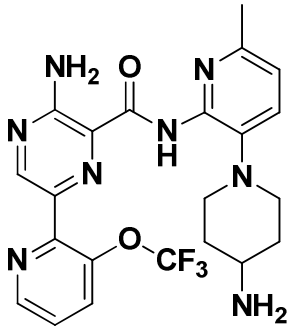
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 63 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **498.2** |
| 64 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **559.3** |
| 65 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-metil-1H-indol-4-il))pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **443.6** |
| 66 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **544.5** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 67 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **517.2** |
| 68 | 4-(5-amino-6-((3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-5-fluoropirimidina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **466.3** |
| 69 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-ciano-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **498.2** |
| 70 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-amino-5-cloropirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **455.2** |

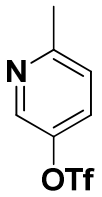
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 71 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indol-4-il))pirazina-2-carboxamida |  | **Método 2:** | **429.2** |
| 72 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il))pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **526.3** |
| 73 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolino-5-(trifluorometil)fenil)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3** | **543.2** |
| 74 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **507.2** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 75 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **60.5** |
| 76 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfilino-2-(trifluorometil)fenil)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **543.5** |
| 77 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **544.4** |
| 78 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il))pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **526.6** |

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

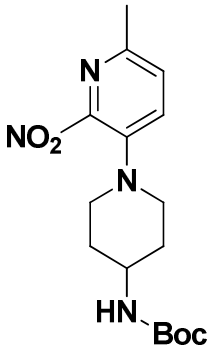


Paso 1: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 6-metil-2-nitropiridin-3-ilo



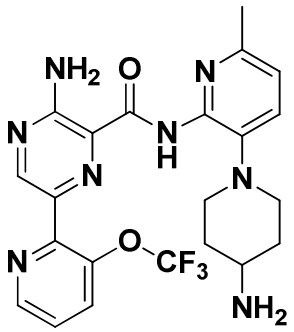
A una solución de 3-hidroxi-6-metil-2-nitropiridina (1.0 g, 6.5 mmol) en DCM (24 ml) a 0 °C bajo atmósfera de $N_2$ se añadió trietilamina (1.35 ml, 9.73 mmol) y seguido por triflicanhidruro (1.32 mL, 7.79 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y luego se inactivó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre MgSO4. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70%/heptano para proporcionar el producto deseado en forma de aceite amarillo (1.8 g, 98% de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.21 min, M+H = 287.0. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.81(d, 2 H) 7.59 (d, 1 H) 2.70 (s, 3 H).

Paso 2. Síntesis de (1-(6-metil-2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



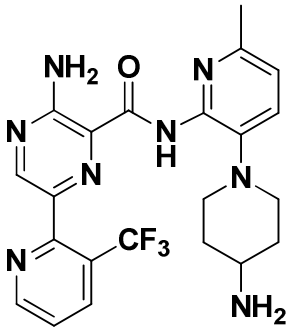

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 6-metil-2-nitropiridin-3-ilo (0.70 g, 2.45 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (1.23 g, 6.11 mmol), y trietilamina (0.85 ml, 6.11 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se calentó a reflujo durante 8 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla cruda se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0-100% EtOAc/heptano) para proporcionar un rendimiento cuantitativo del producto deseado como un sólido amarillo. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.27 min, M+H = 337.2.

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



El 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida se preparó en una forma como se describe para el Ejemplo 1, Método 1 (94 mg) con un rendimiento del 16%. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.66 min, M+H = 489.3. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8.85 (s, 1H), 8.73 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.05 (dt, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 2H), 2.76 – 2.60 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.42 – 1.29 (m, 2H).

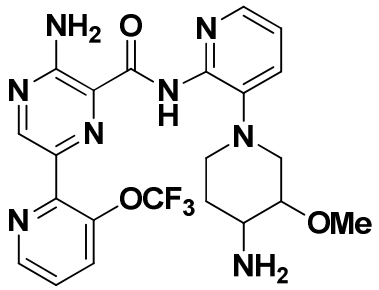
**Ejemplo 80: 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**



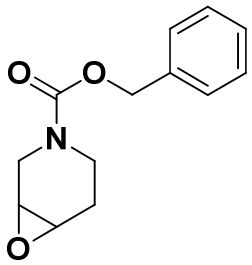
El 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida se preparó en una forma como se describe para el Ejemplo 1, Método 1 (105 mg) con un rendimiento del 18%. LC-MS

(método ácido): tiempo de retención = 0.64 min, M+H = 473.3. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) δ 8.92 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.62 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (p, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.97 (dt, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 2H), 2.64 (td, *J* = 11.5, 2.4 Hz, 2H), 2.55 (br s, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.70 (dq, *J* = 15.0, 3.1 Hz, 2H), 1.37 – 0.98 (m, 2H).

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



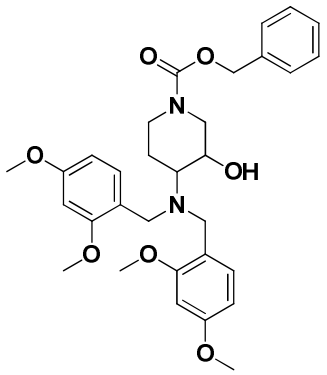

Paso 1: Síntesis de 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de bencilo




A una solución de 5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de bencilo (3.8 g, 17 mmol) en DCM (60 ml) a -15 °C se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (4.7 g, 70% de pureza, 19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y luego se lavó con

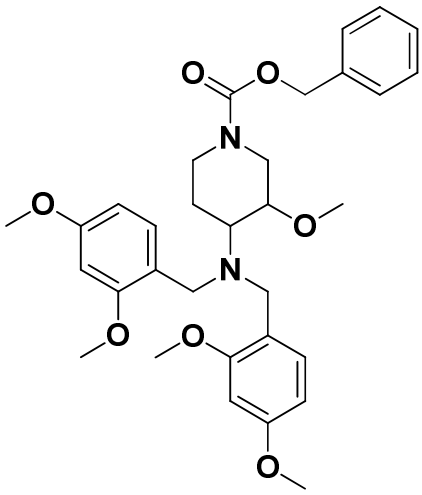
solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. La mezcla crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (30% EtOAc/heptano) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.08 min, M+H = 234.3.

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



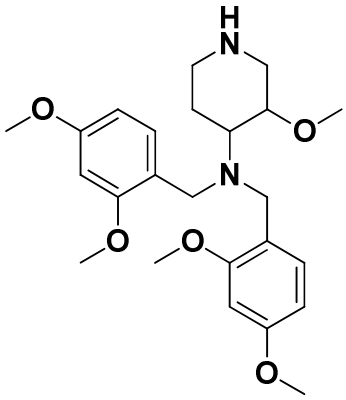

Una suspensión de bromuro de litio secó (5.2 g, 60 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a 60 ºC hasta que se formó una solución trasparente. Se añadió 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de bencilo (8 g, 34 mmol) en acetonitrilo (35 mL), seguido de bis (2,4-dimetoxibencilo)amina (12 g, 38 mmol), y acetonitrilo (50 ml). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 46 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla cruda se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM dos veces. La capa orgánica combinada se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% /heptano) para proporcionar dos productos con el mismo M+H 551.0. El producto deseado salió primero como un aceite incoloro. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.18 min, M+H = 551.0.

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



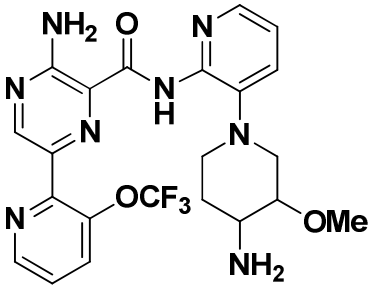
A una solución de 4-(bis (2,4-dimetoxibencil) amino)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (5.0 g, 9.1 mmol) en THF (100 ml) se añadió hidruro de sodio (0.55 g, 60% de pureza , 14 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió yodometano (2.1 ml, 33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla cruda se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-50% EtOAc /heptano) para proporcionar el producto deseado. LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.14 min, M+H = 565.0.

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



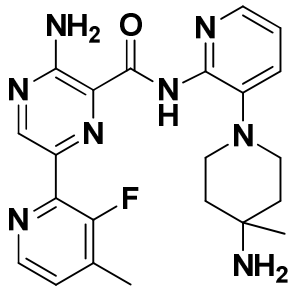
Una mezcla de 4- (bis(2,4-dimetoxibencil)amino)-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (4.8 g, 8.4 mmol), paladio sobre carbono (0.45 g, 10% puro, 0.42 mmol) en etanol ( 100 mL) se agitó bajo balón de hidrógeno durante 2.5 horas. Se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro. Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 0.68 min, M+H = 431.3.

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



El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida se preparó en una forma como se describe para el Ejemplo 1, Método 1 (43 mg) con un rendimiento del 75%. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.71 min, M+H = 505.3. $^{1}$H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.96 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 11.0, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.14 – 2.94 (m, 2H), 2.70 (td, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 11.6, 9.1, 4.6 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 1H).

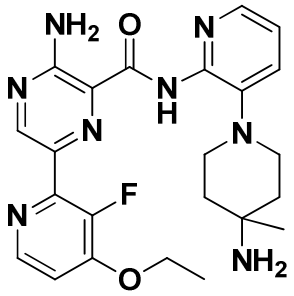
**Ejemplo 82: 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida**



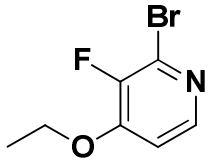

El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3- fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirazina-2 carboxamida se preparó en una forma como se describe para el Ejemplo 1, Método 1 (8.6 mg) con un rendimiento del 7.5%. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.04 min, M+H = 437.1.

$^{1}$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.83 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 5.2, 0.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 3.10 - 2.77 (m, 4H), 2.45 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.81 - 1.40 (m, 4H), 0.87 (s, 3H).

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

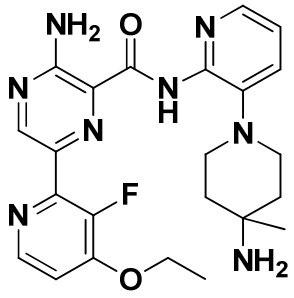



Paso 1: Síntesis de 2-bromo-4-etoxi-3-fluoropiridina




Una mezcla de 2-bromo-3-fluoropiridin-4-ol (0.20 g, 1.0 mmol), yodoetano (0.22 ml, 2.1 mmol), y carbonato de potasio (0.29 g, 2.1 mmol) en acetona (7 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% /heptano para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanco (0.19 g, rendimiento 83%). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.07 min, M+H = 221.6.

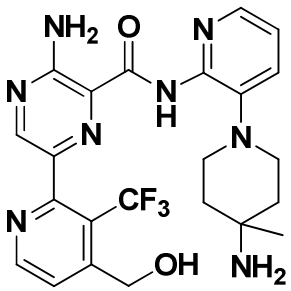
Síntesís de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida.



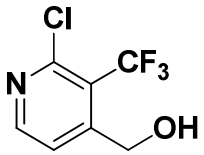
El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4- etoxi-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida se preparó en una forma como se describe para el Ejemplo 1, Método 1 (57 mg) con un rendimiento del 91%. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.06 min, M+H = 467.2.

$^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.86 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 4.28 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.05 - 2.83 (m, 4H), 1.73 (ddd, J = 13.2, 9.2, 3.9 Hz, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.51 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H).

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

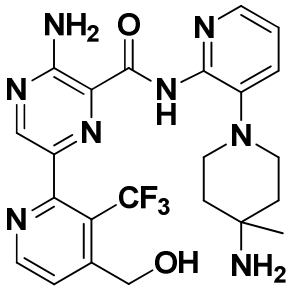


Paso 1: Síntesis de (2-cloro-3-(trifluorometil)piridin-4-il)metanol




A una solución de 2-cloro-3-(trifluorometil)isonicotinaldehído (0.97 g, 4,6 mmol) en MeOH (10 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (0.23 g, 6.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se concentró y se particionó entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido de color amarillo. (0.91 g, rendimiento del 93%). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 0.90 min, M+H = 212.0.

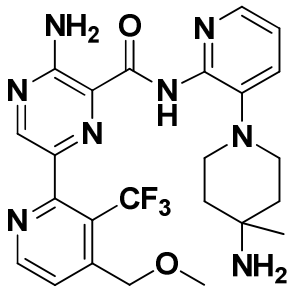
Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida



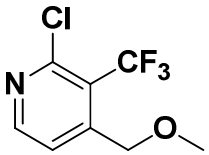

El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2 carboxamida se preparó en una forma como se describe para el Ejemplo 7, Método 3 (36 mg) con un rendimiento del 94%. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 0.62 min, M+H = 503.1. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.64 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 4.79

(s, 2H), 4.10-4.04 (br, 1H), 2.88 (ddd, J = 12.4, 7.5, 5.2 Hz, 2H), 2.64 (dt, J = 11.4, 4.5 Hz, 2H), 1.23 - 1.11 (m, 4H), 0.65 (s, 3H).

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



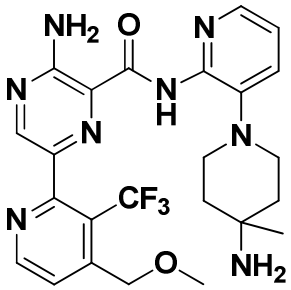

Paso 1: Síntesis de 2-cloro-4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridina.



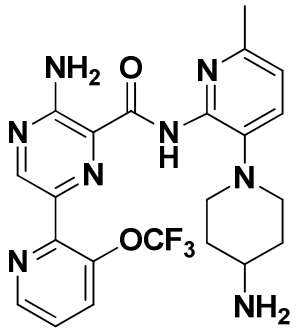
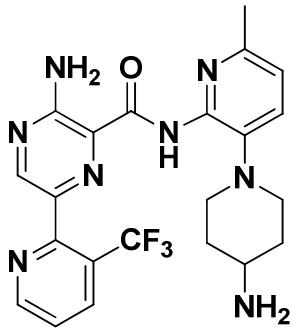
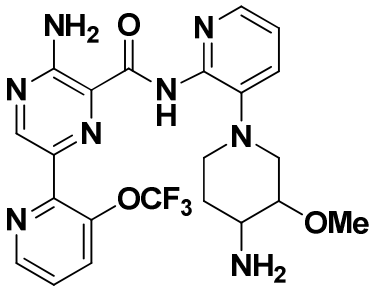

A una solución de 2-cloro-3-(trifluorometil)piridin-4-il)metanol (0.15 mg, 0.69 mmol) en THF (5 ml) se añadió terc-butóxido potásico (0.10 g, 0.89 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luegose añadió yoduro de metilo (0.22 ml, 3.4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. se añadido más terc-butóxido potásico (0.10 g, 0.89 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante otras 12 horas. Luego la mezcla se filtró y se lavó con EtOAc. La capa orgánica combinada se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30% /heptano para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (25 mg,

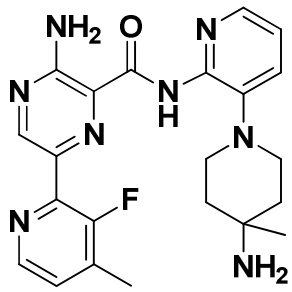
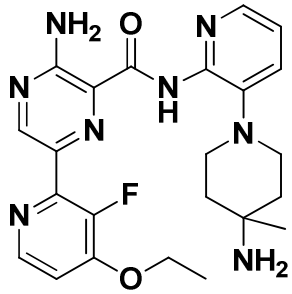
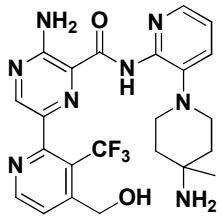
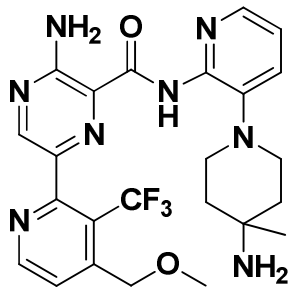
16% de rendimiento). LC-MS (Método básico): tiempo de retención = 1.16 min, M+H = 226.0.

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

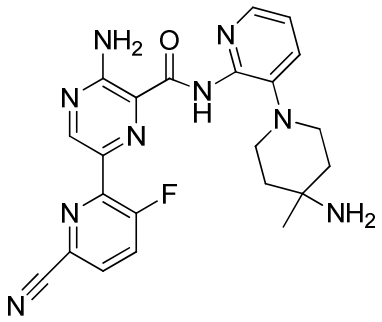
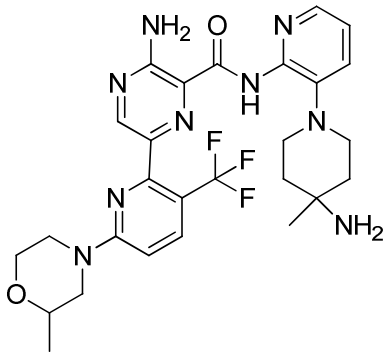


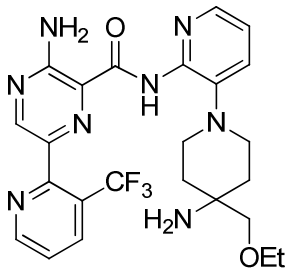
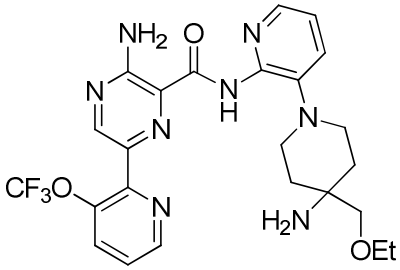
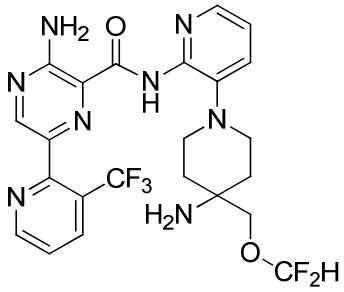
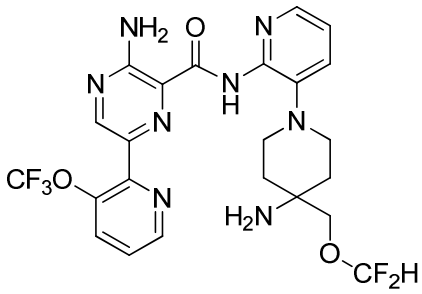

El 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2 carboxamida se preparó en una forma como se describe para el Ejemplo 7, Método 3 (7.5 mg) con un rendimiento del 13%. LC-MS (método ácido): tiempo de retención = 1.11 min, M+H = 517.1. $^{1}$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.03 - 2.69 (m, 4H), 1.46 - 1.25 (m, 4H), 0.76 (s, 3H).

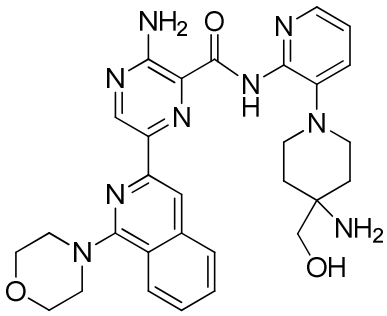
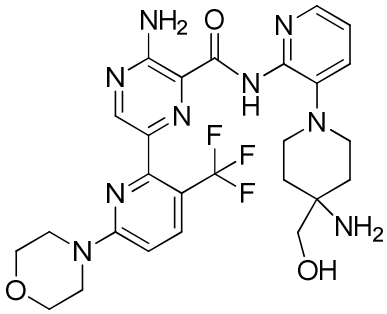
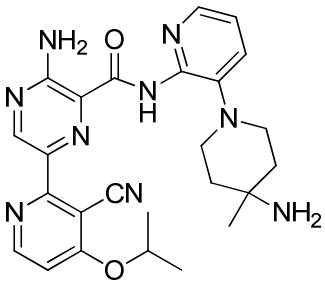
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 79 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **489.3** |
| 80 | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1** | **473.3** |
| 81 | 3-amino-N-(3-(4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1** | **505.3** |

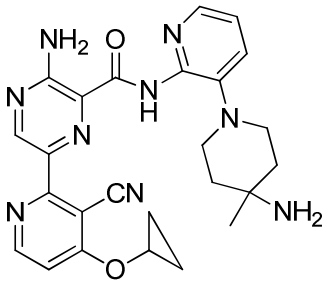
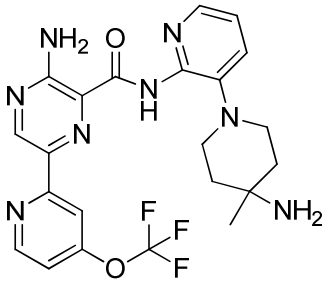
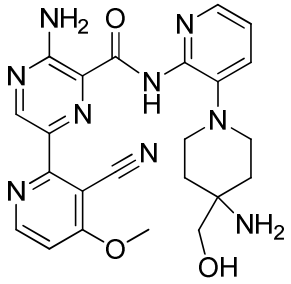
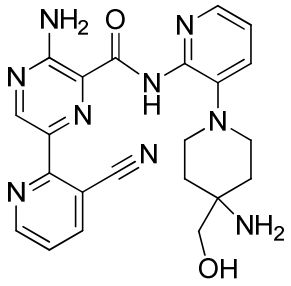
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 82 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **437.1** |
| 83 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | **467.2** |
| 84 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **503.1** |
| 85 | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(-4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | **517.1** |

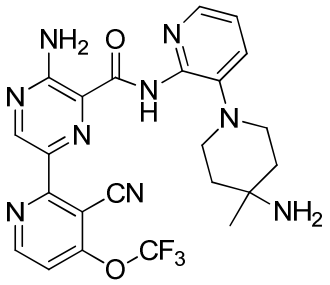
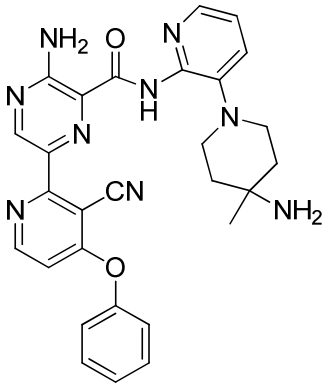
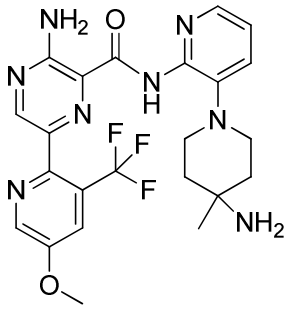
Los siguientes compuestos pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos (Métodos 1-6) descritos en este documento.

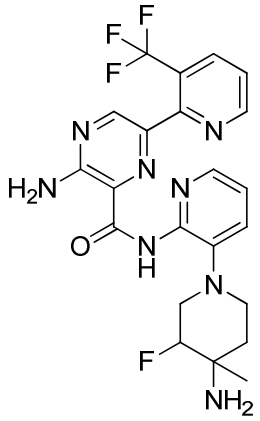
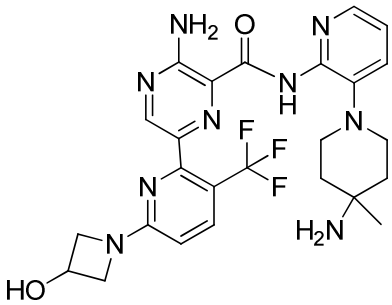
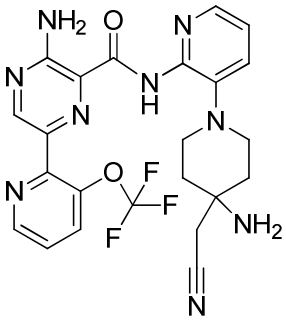
| | Nombre del compuesto | Estructura | Método sintético | MS (M+H) |
|---|---|---|---|---|
| **86** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | 448.1 |
| **87** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(2-metilmorfolino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | 572.4 |

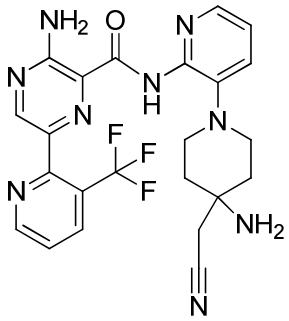
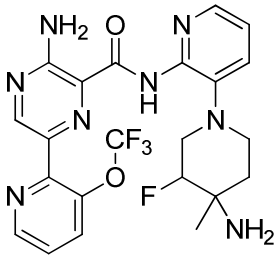
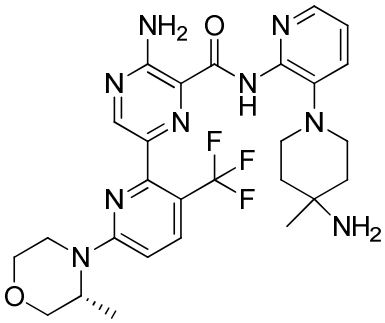
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **88** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 517.3 |
| **89** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 531.4 |
| **90** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 539.2 |
| **91** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 555.3 |

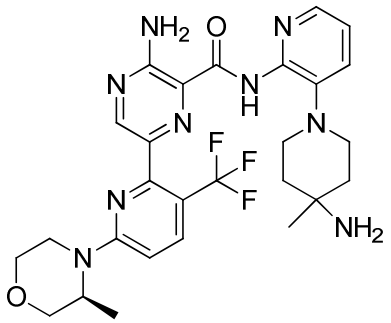
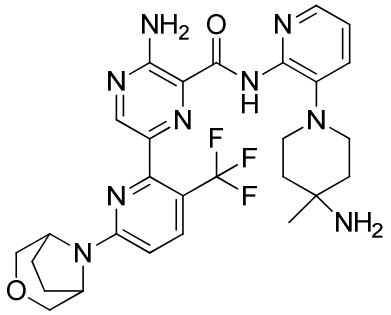
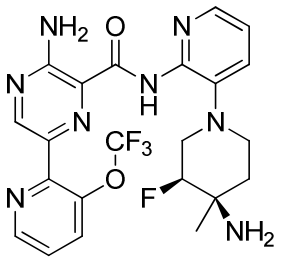
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| **92** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-morfolinoisoquinolin-3-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 556.2 |
| **93** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 574.7 |
| **94** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | 488.2 |

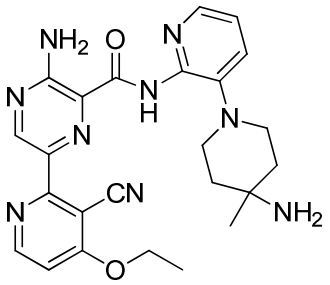
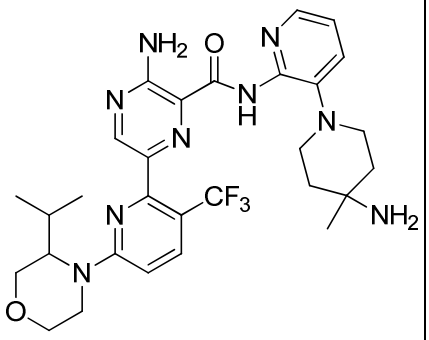
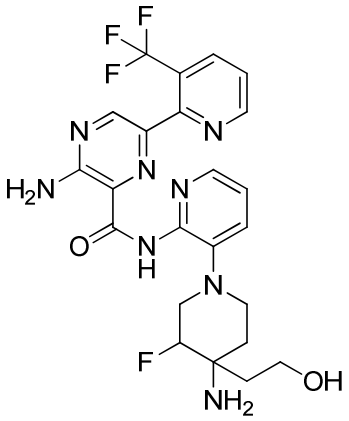
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **95** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-ciclopropoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | 486.2 |
| **96** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | 489.2 |
| **97** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 474.7 |
| **98** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 474.7 |

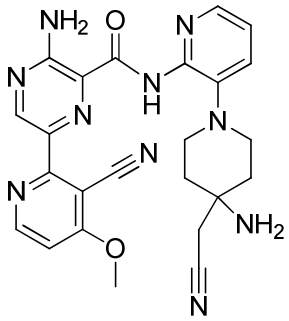
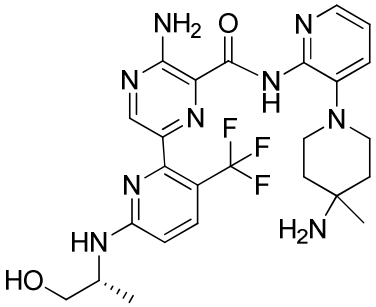
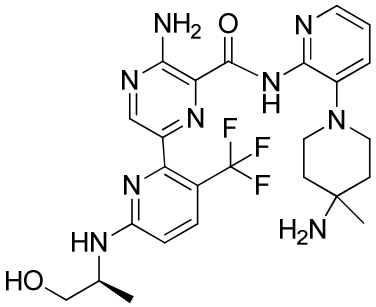
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **99** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | 514.2 |
| **100** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-fenoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | 523.0 |
| **101** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 503.2 |

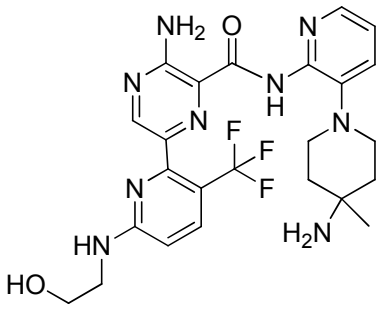
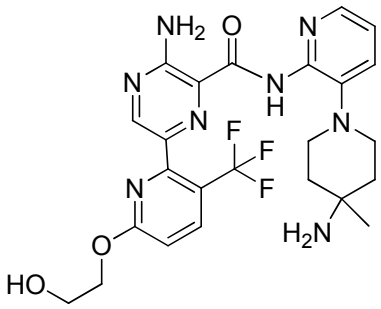
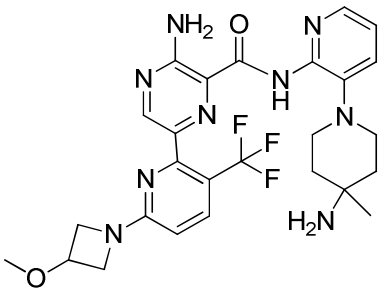
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **102** | 3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 491.0 |
| **103** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 4:** | 544.2 |
| **104** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 2:** | 514.1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **105** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 498.3 |
| **106** | 3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 507.2 |
| **107** | (R)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-metilmorfolino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 572.3 |

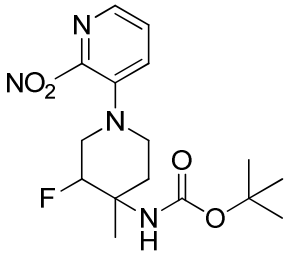
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **108** | (S)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-metilmorfolino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 572.3 |
| **109** | 6-(6-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 4:** | 584.3 |
| **110** | 3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 507.2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **111** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-etoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | 474.0 |
| **112** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-isoporopilmorfolino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 3:** | 600.3 |
| **113** | 3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 521.3 |

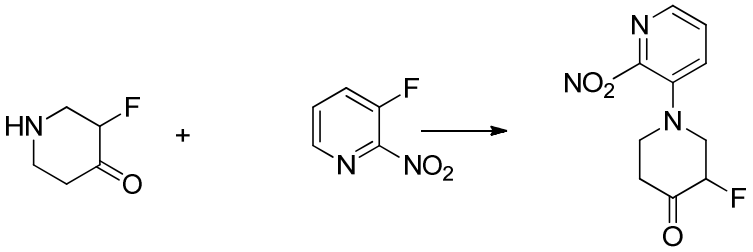
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **114** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 1:** | 485.3 |
| **115** | (R)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(1-hidroxipropam-2-il)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 4:** | 546.2 |
| **116** | (S)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(1-hidroxipropam-2-il)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 4:** | 546.2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **117** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(2-hidroxietil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 4:** | 532.2 |
| **118** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 4:** | 533.2 |
| **119** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-metoxiazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida |  | **Método 4:** | 558.2 |

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



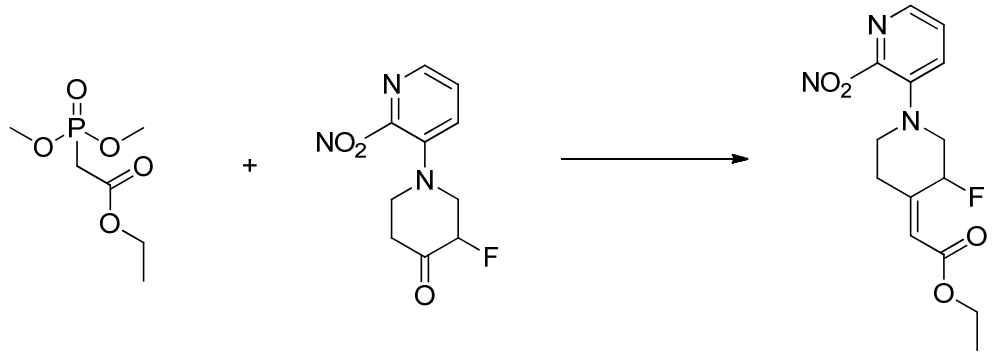
Paso 1. Síntesis de 3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-ona



A un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno, se añadió dioxano (10 mL), DMF (6 mL), 3-fluoropiperidin-4-ona (550 mg, 3.58mmol), 3-fluoro- 2-nitropiridina (509 mg, 3.58 mmol) y diisopropiletilamina (1.876 ml, 10.74 mmol). La solución homogénea se agitó a 70 ºC en un baño de aceite durante 4 horas. Luego la mezcla se particionó entre acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL), y los extractos orgánicos se lavaron con agua (10 ml) dos veces y salmuera (10 ml), y luego se secaron sobre $Na_2SO_4$. Después de la evaporación del solvente, se recolectó un aceite de color ámbar como producto crudo, 3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-ona. Se llevó este producto crudo a la siguiente etapa sin purificación sin purificación adicional.

LC-MS (Método Ácido): tiempo de retención = 0.63 min, M+H = 240.1.

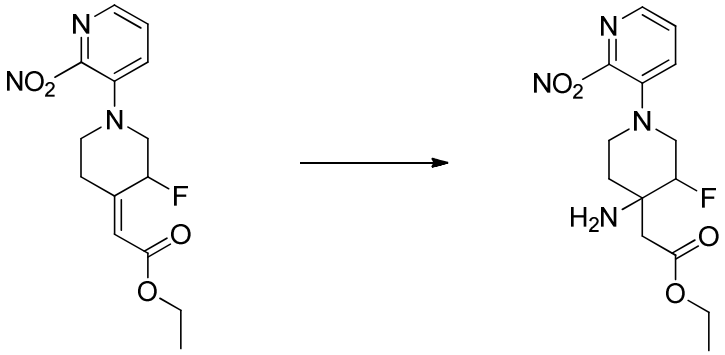
Paso 2. Síntesis de 2-(3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-iliden)acetato de (Z)-etilo



A un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno, se añadió NaH (169 mg, 4.21 mmol) y THF (10 mL). La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadio acetato de 2-(dimetoxifosforil)acetato de etilo (827 mg, 4.21 mmol) por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos luego se añadió una solución de 3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-ona (840 mg, 3.51 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se inactivó mediante la adición de agua (25 mL) a 0 ºC. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo-heptano (Rf ~ 0,5 a 50% de acetato de etilo en heptano). 2-(3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-iliden)acetato de (Z)-etilo se obtuvo en forma de sólido ligeramente amarillo.

LC-MS (Método Ácido): tiempo de retención = 1.44 min, M+H = 310.2.

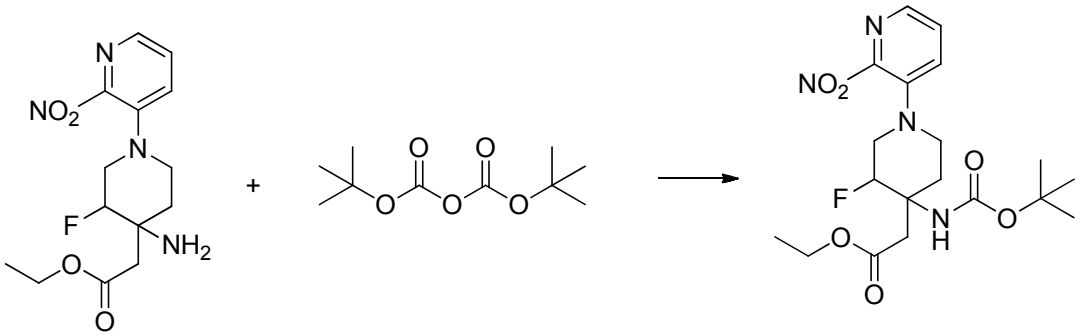
Paso 3. Síntesis de 2-(4-amino-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetato de etilo



2-(3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-ilideno)acetato de etilo (4.02 g, 13 mmol) se disolvió en 10 mL de $NH_3$ 7N en MeOH en un recipiente de presión. El recipiente se selló y se calentó a 80 ºC durante 12 horas. Los solventes se evaporaron y luego se aplicaron a cromatografía en gel de sílice (Rf ~ MeOH al 0.4 a 5% ($NH_4OH$ al 0.5%) en DCM) para recolectar 2-(4-amino-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetato de etilo con > 80% de pureza.

LC-MS (Método Ácido): tiempo de retención = 0.68 min, M+H = 327.3.

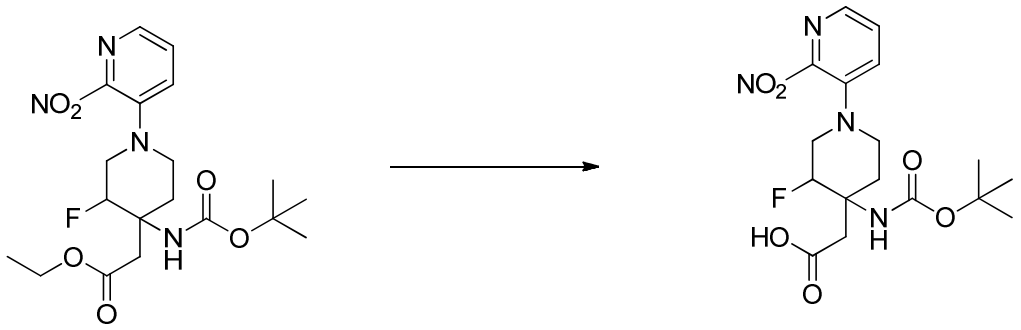
Paso 4. Síntesis de acetato de 2-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetato de etilo



A un matraz de 100 ml se añadió un agitador magnético y 2-(4-amino-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetate de etilo (3 g, 9.19 mmol) y BOC anhídrido (2.006 g, 9.19 mmol) en THF (volumen: 33 mL, Tasa: 1.000), Agua (Volumen: 33,0 mL, Tasa: 1.000) y THF (volumen: 8,0 mL, Tasa: 1.000). Se añadió DIPEA (1.606 ml, 9.19 mmol). La mezcla se calentó a 85 $^{o}$C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se observó un precipitado amarillo. La mezcla se filtró y el sólido se enjuagó con agua. El sólido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Rf ~ 0,7 a 70% de acetato de etilo en heptano) para recolectar 2-(4-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetato de etilo.

LC-MS (Método Ácido): tiempo de retención = 1.51 min, M+H = 427.2.

Paso 5. Síntesis de ácido 2-(4-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetico

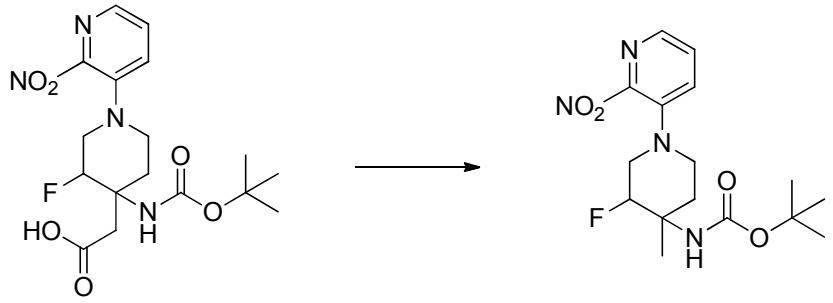



A un matraz de 100 mL se añadió un agitador magnético y 2-(4-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetate de etilo (2.4 g, 5.82 mmol) en MeOH (6 mL) y THF (3 mL). Se añadió una solución acuosa de NaOH 3 M (9.7 ml) y la reacción se calentó a 55 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se lavó con $Et_2O$ (20 mL). La capa aqueuos se acidificó con HCl 1 N lentamente a pH ~6 y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL); las capas de acetato de etilo se secaron sobre $Na_2SO_4$,se filtraron y se concentraron. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Rf ~ 0.3 a 70% de acetato de etilo en heptano)

para recolectar ácido 2-(4-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetico como un de sólido de color amarillo. $^1$H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.15 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H),4.92 (s, 1H), 3.36 (dd, *J* = 26.9, 16.7 Hz, 2H), 3.10 (dt, *J* = 22.4, 11.5 Hz, 2H), 2.91 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.87 (s, 1H).

LC-MS (Método Ácido): tiempo de retención = 1.05 min, M-56+H = 343.1

Paso 6. Síntesis de (3-fluoro-4-metil-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo




A la mezcla de ácido 2-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluoro-1-(2-nitropiridin-3-il)piperidin-4-il)acetico (1 g, 2.51 mmol) y HOTT (1.118 g, 3.01 mmol) en acetonitrilo (15 mL), se añadió trietilamina (1.399 ml, 10.04 mmol) en THF (5 mL), el vial de reacción se aisló de la luz mediante papel de aluminio. Se añadió DMAP (0.031 g, 0.251 mmol) y la reacción agitada se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió mercaptano de terc-dodecilo (2.363 mL, 10.04 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y la reacción se llevó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo recolectada se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH (0-7%) para recolectar el producto deseado como un sólido de color amarillo con > 50% de pureza.

LC-MS (Método Básico): tiempo de retención = 1.38 min, M+H = 355.1.

Luego este intermedio se usó como se describe en el Método 3.

**Actividad biológica**

Actividad de Inhibición de la Quinasa PIM

**[0161]** Para la comparación entre ciertos inhibidores de PKC de la presente solicitud y los inhibidores de la quinasa PIM estructuralmente comparables, se midió la actividad de PIM2 usando un ensayo de quinasa Caliper in vitro. Las etapas de manipulación e incubación de líquidos se realizaron en un Innovadyne Nanodrop Express equipado con un brazo robótico (Thermo catx, Pinza de Twister II) y una incubadora (Liconic STX40, Thermo Cytomat 2C450). Las placas de ensayo de microtitulación de 384 pozos se prepararon mediante la adición de 50 nL por pozo de solución de compuesto en 90% de DMSO. Las reacciones de quinasa se iniciaron mediante la adición gradual de 4.5µl por pozo de solución de péptido/ATP- (50 mM de HEPES, pH 7,5, DTT 1 mM, 0,02% de Tween 20, 0,02% de BSA, 0,6% de DMSO, 10 mM de beta-glicerofosfato, y ortovanadato de sodio 10 µM, 1 mM de $MgCl_2$, 25 uM de ATP, y el péptido 2um S6) y 4.5µl por pozo de solución de enzima (50 mM de HEPES, pH 7,5, DTT 1 mM, 0,02% de Tween 20,

Las reacciones de quinasa se incubaron a 30° C durante 60 minutos y posteriormente se terminó por adición de 16 µl por pozo de solución de parada (100 mM de HEPES pH 7,5, 5% de DMSO, el reactivo de revestimiento Caliper 0,1%, EDTA 10 mM, y 0,015% Brij35). Placas con reacciones de quinasa terminados fueron transferidos a las estaciones de trabajo del calibrador LC3000 para la lectura. Los péptidos fosforilados y no fosforilados se separaron utilizando la tecnología calíper de cambio de movilidad de microfluidos. Brevemente, las muestras de las reacciones de quinasa terminadas se aplicaron al chip. Los analitos se transportan a través del chip por el flujo de tampón

constante y la migración del péptido sustrato se controla mediante la señal de fluorescencia de su etiqueta. El péptido fosforilado S6 (producto) y el péptido no fosforilado S6 (sustrato) se separan en un campo eléctrico por su relación de carga / masa. Las actividades de quinasa se calcularon a partir de las cantidades de fosfo-péptído formado. Los valores de IC50 se determinaron a partir de los valores del porcentaje de inhibición a diferentes concentraciones de compuesto mediante análisis de regresión no lineal.

Los compuestos de los ejemplos anteriores se ensayaron mediante el ensayo de quinasa PIM2 y se encontró que exhiben unos valores de IC50 como se muestra en la Tabla 4. IC50, la concentración inhibitoria media máxima, representa la concentración de un compuesto de ensayo de la invención que se requiere para una inhibición in vitro del 50% de su objetivo.

Ensayo GSKbeta

**[0162]** Los tipos de ensayo de GSK-3 utilizados para probar la selectividad/ exclusión de los compuestos potenciales de la invención con respecto a la actividad de inhibición α / θ de PKC incluyen lo siguiente: Tipo 1: El péptido GSK-3 específico usado en este ensayo se deriva del sitio de fosforilación de la glucógeno sintasa y su secuencia es: YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(S)EDEEE. (S) es pre-fosforilada como en la glucógeno sintasa in vivo y los tres sitios de consenso para la fosforilación específica de GSK-3 están subrayados. El tampón utilizado para compensar el péptido glucógeno sintasa y ATP [γ-$^{33}$P] consistió en MOPS 25 mM, EDTA 0,2 mM, acetato de magnesio l0 mM, Tween-20 0,01% y mercaptoetanol 7,5 m M a pH 7,00. Los compuestos se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a una concentración final de l00 mM. Se prepararon varias concentraciones en DMSO y se mezclan con la solución sustrato (GSK-3 péptido) (a una concentración final de 20 mM) que se describió en la sección anterior junto con GSK-3α y GSK-3β humana o de conejo (concentración final 0. 5 M / mL de enzima). Las reacciones se iniciaron con la adición de [γ-$^{33}$P] ATP (500 cpm / pmol) dispensados en una mezcla de ATP (concentración final de l0 mM). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se terminó mediante la adición de l0 µl de $H_3PO_4$ / O.OP / 0 Tween-

20 (2,5%). Un volumen (l0 µl) de la mezcla fue depositado en papel de fosfocelulosa P-30 (Wallac Berthold y, EG & G Instruments Ltd, Milton Keynes). El papel se lavó cuatro veces en $H_3PO_4$ (0,5%), 2 minutos para cada lavado, se secó al aire y al fosfato radiactivo incorporado en el péptido sintético de la glucógeno sintasa, que se une al papel de fosfocelulosa P-30, se contó en un centelleo Microbeta Wallac counter. Analysis de datos: los valores de $IC_{50}$ para cada inhibidor se calcularon mediante el ajuste de una curva logística de cuatro parámetros al modelo: cpm=inferior+(superior-inferior) /(l + (concentración $IC_{50}$) $^{slo\ e}$).

Tipo 2: Este protocolo se basa en la capacidad de la quinasa para fosforilar un péptido biotinilado, la secuencia de la que deriva de la del sitio de fosforilación de la glucógeno sintasa y su secuencia es: Biot-KYRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(S)EDEEE. (S) es una serina pre-fosforilada tal y como ocurren en la glucógeno sintasa in vivo y los tres sitios de consenso para la fosforilación de GSK-3 específica están subrayados. El péptido biotinilado fosforilado se capturó entonces sobre perlas SPA recubiertas con estreptavidina (Amersham Tecnología), donde la señal de la 33P se amplifica a través del contenido centelleante en las perlas. La quinasa se ensayó a una concentración final de 10 nM en tampón MOPS 25 mM, pH 7,0 que contiene 0,01% de Tween-20, 7,5 mM 2-mercaptoetanol, acetato de magnesio 10 mM, y 10 mM [γ-33P] -ATP. Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por adición de solución 50 mM de EDTA que contiene las perlas de SPA recubiertas con estreptavidina para dar una final de 0,5 mg de perlas por pozo de ensayo en un formato de placa de microtitulación de 384. 10 mM de soluciones madre de los compuestos de la invención en 100% de DMSO se generan como un primer paso en el proceso de selección. El segundo paso consiste en la creación de placas de respuesta a la dosis en la que se diluyen estos compuestos a través de la placa, donde las concentraciones finales de inferior y superior serán de 0,008 y 10 mM final en el ensayo de quinasa. La tercera etapa implica la creación de las placas de ensayo. Esto se logra mediante la transferencia de los compuestos a partir de cuatro placas de respuesta 96 a la dosis a una placa de ensayo 384 en el sistema Robocon Robolab. El cuarto paso es realizar el ensayo como se describe y contar las placas resultantes en el Trilux (Wallac 1450 Microbeta de centelleo

líquido y contador de luminiscencia). El último paso es la adquisición de datos y análisis, donde se generan los valores de IC50 para cada compuesto por duplicado mediante el ajuste de una curva logística de cuatro parámetros al modelo: cpm = inferior + (superior-inferior) / (1 + (concentración / IC50) s * ° $P^e$) de una manera por lotes. Los compuestos más potentes de PKC de la presente invención muestran valores GSKbetaIC50 en el intervalo de entre 100 a 100 000 nM.

Inhibición de actividad in vitro PKCα / θ

**[0163]** Los compuestos de fórmula I se ensayaron para determinar su actividad sobre diferentes isoformas de PKC de acuerdo con un método publicado (D. Geiges et al Biochem Pharmacol 1997; 53: 865 a 875) El ensayo se realiza en una placa de microtitulación de polipropileno de 96 pozos (Costar 3794) que se ha siliconizado previamente con Sigmacote (Sigma SL-2). La mezcla de reacción (50μL) contiene 10μL de la isozima PKC relevante junto con 25μL del compuesto inhibidor de PKC y 15μL de una solución de mezcla que contiene 200μg / ml de sulfato de protamina, $Mg(NO_3)_2$ 10 mM,10 μM ATP (Boehringer 519987) y 3750 Bq de $^{33}$P-ATP (Hartmann Analytic SFC301, 110TBq / mmol) en 20 mM de tampón Tris pH 7,4 + 0,1% de BSA. La incubación se realizó durante 15 minutos a 32 ° C en una placa de microtitulación de la incubadora con agitación (Biolabo Scientific Instruments). La reacción se detuvo mediante la adición de 10μl de 0,5 M $Na_2EDTA$, pH 7,4. 50μl de mezcla se pipeteó en un papel de fosfocelulosa pre-humedecido (Whatman 3698-915) bajo una presión suave. El ATP No incorporado se elimina por lavado con 100μL bi-dist $H_2O$. El papel se lava dos veces en 0,5% $H_3PO_4$ durante 15 minutos, seguido de 5 minutos en EtOH. A partir de entonces el papel se seca y se coloca en un omnifilter (Packard 6005219), y cubrió con 10μL / pozo de Microscint-O (Packard 6013611) antes de contar en un contador Topcount radiactividad (Packard). medición de IC50 se realiza sobre una base rutinaria por incubación de una dilución en serie del inhibidor a concentraciones que oscilan entre 1 a 1000μM de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente. Los valores de IC50 se calculan a partir de la gráfica de ajuste de la curva sigmoidal.

2. Ensayo α de proteínas quinasa C

PKCa humana recombinante se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe anteriormente. En este ensayo, los compuestos de fórmula I inhiben la PKC α con una CI50≤1 m. Compuesto de los Ejemplos 2, 9 75 y 76 inhibe PKCa en este ensayo con un IC50 <10 nM.

3. Ensayo de la Proteína Quinasa C θ

PKCθ humana recombinante se obtuvo de Investigación Biomédica de Oxford y se utiliza bajo las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior: Los compuestos de fórmula I inhiben la PKC α con una IC50≤1 μm. Compuesto de los Ejemplos 2, 9, 75 y 76 inhibe PKCθ en este ensayo con un IC50 <10 nM.

**Ensayos Celulares**

**[0164]** Para evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de PKC en ensayos celulares, se evaluaron los compuestos para su capacidad de inhibir selectivamente la proliferación de células de melanoma 92,1 uveal y células de linfoma de células B TMD8, en relación con SK-MEL-28 células. Las células de melanoma 92,1 uveal dependen de la expresión de una forma mutante de la subunidad alfa proteína G, GNAQ, que señala a través de PKC para permitir el crecimiento y la proliferación. células TMD8 dependen de la expresión de una forma mutante de CD79 que las señales a través de PKC para permitir el crecimiento y la proliferación. Las células SK-MEL-28 son dependientes de la expresión de una forma mutante de B-Raf, que no señal a través de PKC para permitir el crecimiento y la proliferación. Por lo tanto se espera que los inhibidores de la PKC que tienen actividad anti-proliferativa contra células 92.1 TMD8 y / o, pero no SK-MEL-28 células. 92. 1 células (mutantes GNAQ) se obtuvieron de Martine Jager (Leiden University Medical Center, 2300 RC Leiden, Países Bajos). células SK-

MEL-28 se pueden obtener de la American Type Culture Collection (ATCC). Las células se mantuvieron en medio RPMI 1640 (Lonza) y 10% de FBS (Lonza).

**Ensayo de proliferación**

**[0165]** Para cada línea celular, la densidad celular se puede ajustar a 40 000 células / ml y 50 ul (2000 células) por pozo de una placa de ensayo de 384 pozos. Los compuestos de ensayo se resuspendieron en DMS0 con una concentración de 10 mM. Una dilución de tres veces en serie de cada compuesto con DMSO se llevó a cabo en placas de 384 pozos utilizando el dispensador de líquido Janus (PerkinElmer). 50NL de cada dilución de compuesto se transfirió a la placa de ensayo que contiene células para las concentraciones de ensayo final de 10μH, 3,33 μH, 1,11 μH, 0,37μH, 0,12 μM, 0,041 μM, 0,014 μM, 0,0046 μM, 0,0015 μM, 0.00051 μM.

**[0166]** Las células se pueden incubar a 37 grados celsius en un ambiente humidificado con dióxido de carbono al 5% durante 72 horas. ATPlite (Perkin Elmer) se preparó de acuerdo con las instrucciones del fabricante y 25μL a cada pozo de la placa de ensayo. Las placas se incuban durante 10 minutos y la luminiscencia detectada en un lector de placas Envision multimodo (Perkin Elmer). El grado de luminiscencia se correlaciona con el número de células viables en cada pozo. El efecto de cada concentración de inhibidor y se calculó los valores de CI50 se pueden generar.

**[0167]** los valores de CI50 de las Isoformas alfa y theta de PKC para los inhibidores de PKC (Ejemplos 1-29) se resumen en la Tabla 2. Los datos presentados en el presente documento representan el promedio de por lo menos dos repeticiones.

**Tabla 2. Datos seleccionados de IC50 de inhibición PKC α/θ para los Ejemplos 1-29.**

| | Compuesto | PKC Alfa (nM) | PKC Teta (nM) |
|---|---|---|---|
| **1** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **1.3** | **2.8** |
| **2** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.25** | **1.3** |
| **3** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **7.4** | **1.3** |
| **4** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3 morfolinoisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.3** |
| **5** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **5.9** | **2** |
| **6** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.22** | **2.1** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **7** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.27** |
| **8** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolino tiazol-4-il)pirazina-2-carboxamida | **1** | **16** |
| **9** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometill)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **1.9** | **0.4** |
| **10** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.9** | **2.8** |
| **11** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfilino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida | **0.3** | **3.1** |
| **12** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida | **0.9** | **1.8** |
| **13** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **1.3** | **0.45** |
| **14** | | **0.68** | **1.2** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | | |
| **15** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.4** | **2.1** |
| **16** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.63** | **0.69** |
| **17** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **2.1** | **1.1** |
| **18** | Síntesís de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.7** | **0.9** |
| **19** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **1.7** | **3.6** |
| **20** | 3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.5** | **3.6** |
| **21** | | **0.55** | **1.2** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | | |
| **22** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.86** | **1.2** |
| **23** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **1.9** | **3.9** |
| **24** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.4** | **1.2** |
| **25** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.6** | **2.1** |
| **26** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **1** | **4.7** |
| **27** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **3.4** | **12** |
| **28** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6- | **1.9** | **1.3** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | (3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | | |
| **29** | 3-amino-N-(3-((1S,5R,8S)-8-amino-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.24** | **6** |

**[0168]** los valores de CI50 de las Isoformas alfa y theta de PKC para los inhibidores de PKC (Ejemplos 30-123) se resumen en la Tabla 3.

**Tabla 3. Datos seleccionados de IC50 de inhibición PKC α/θ para los Ejemplos 30-119.**

| **Ex.** | **Compuesto** | **PKC Alfa (nM)** | **PKC Teta (nM)** |
|---|---|---|---|
| **30** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida | **0.43** | **7.9** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **31** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida | **0.84** | **7.4** |
| **32** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.88** | **4** |
| **33** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.55** | **3.8** |
| **34** | 3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.50** | **3.6** |
| **35** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.99** | **3.4** |
| **36** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **9.3** | **29** |
| **37** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfilino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.57** | **2.9** |
| **38** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoroquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida | **1.5** | **2.9** |
| **39** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida | **0.33** | **2.9** |
| **40** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinofenil)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **2.8** |
| **41** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3,6-bis(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.46** | **2.7** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **42** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfilino-2-(trifluorometil)denil)pirazina-2-carboxamida | **0.17** | **2.7** |
| **43** | (±) 3-amino-N-(3-((cis)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.30** | **2.2** |
| **44** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinopirimidin-4-il))pirazina-2-carboxamida | **0.29** | **2.2** |
| **45** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **2.1** |
| **46** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **1.7** |
| **47** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-indazol-4-il))pirazina-2-carboxamida | **0.27** | **1.6** |
| **48** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-fluoroisoquinolin-i-il)pirazina-2-carboxamida | **2.3** | **1.5** |
| **49** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il))pirazina-2-carboxamida | **0.33** | **1.5** |
| **50** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolinopiridin-2-il))pirazina-2-carboxamida | **0.19** | **1.5** |
| **51** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinofenil)pirazina-2-carboxamida | **0.20** | **1.5** |
| **52** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(7-cloroisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida | **1.8** | **1.3** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **53** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(azetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.20** | **1.3** |
| **54** | 3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.25** | **1.2** |
| **55** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)-1H-indol-4-il)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.99** |
| **56** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfilino-2-(trifluorometil)fenil)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.88** |
| **57** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(dimetilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.87** |
| **58** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoropirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.85** |
| **59** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.86** | **0.71** |
| **60** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoro-2-morfolinopirimidi -4-il)pirazina-2-carboxamida | **0.14** | **0.68** |
| **61** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-indol-4-il))pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.68** |
| **62** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indazol-4-il)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.67** |
| **63** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.8** | **0.63** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **64** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-morfolinoquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.43** |
| **65** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-metil-1H-indol-4-il))pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.36** |
| **66** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.36** |
| **67** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **1.3** | **0.33** |
| **68** | 4-(5-amino-6-((3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-5-fluoropirimidina-2-carboxamida | **0.4** | **0.27** |
| **69** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-ciano-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida | **0.48** | **1.9** |
| **70** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-amino-5-cloropirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida | **0.35** | **0.24** |
| **71** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indol-4-il))pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.23** |
| **72** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il))pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.2** |
| **73** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolino-5-(trifluorometil)fenil)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.16** |
| **74** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.5** | **0.13** |
| **75** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.97** | **4.7** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **76** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.88** |
| **77** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-morfilino-2-(trifluorometil)fenil)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.36** |
| **78** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.13** | **0.2** |
| **79** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **4.9** | **26** |
| **80** | 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **32** | **51** |
| **81** | 3-amino-N-(3-(trans 4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **0.36** | **19** |
| **82** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **4.9** | **4.6** |
| **83** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **1.1** | **5.3** |
| **84** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **19** | **2.9** |
| **85** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | **13** | **2.6** |
| **86** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 1.9 | 3.9 |
| **87** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(2-metilmorfolino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 0.51 | 2 |

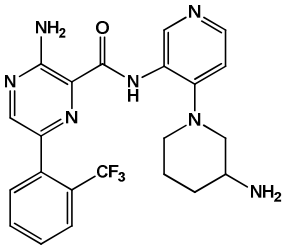
| | | | |
|---|---|---|---|
| **88** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 6.3 | 0.79 |
| **89** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 0.16 | 0.29 |
| **90** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 11 | 3.6 |
| **91** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 4.2 | 15 |
| **92** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-morfolinoisoquinolin-3-il)pirazina-2-carboxamida | 0.25 | 3.1 |
| **93** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 0.13 | 0.13 |
| **94** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-isopropoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 1.8 | 0.86 |
| **95** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-ciclopropoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 1 | 32 |
| **96** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | N/A | N/A |
| **97** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 1.3 | 8.6 |
| **98** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 0.85 | 3.6 |
| **99** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 0.6 | 1.8 |

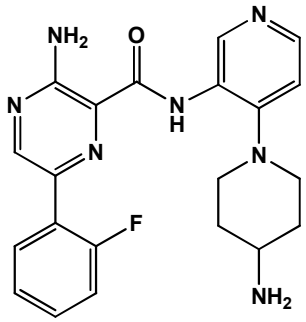
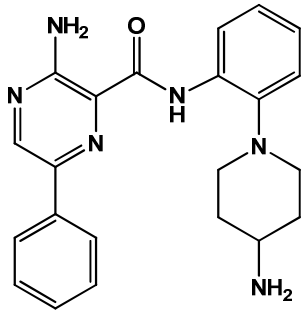
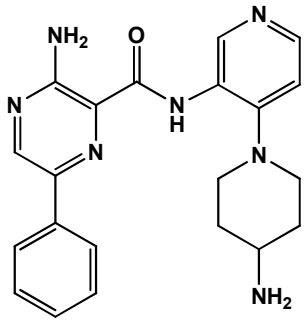
| | | | |
|---|---|---|---|
| **100** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-fenoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 23 | 100 |
| **101** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 5.1 | 6.6 |
| **102** | 3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 37 | 14 |
| **103** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-hidroxiazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 5.2 | 29 |
| **104** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 4.4 | 66 |
| **105** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 12 | 27 |
| **106** | 3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 2.7 | 57 |
| **107** | (R)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-metilmorfolino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 0.89 | 7.7 |
| **108** | (S)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-metilmorfolino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 0.32 | 3.8 |
| **109** | 6-(6-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 0.94 | 4.8 |

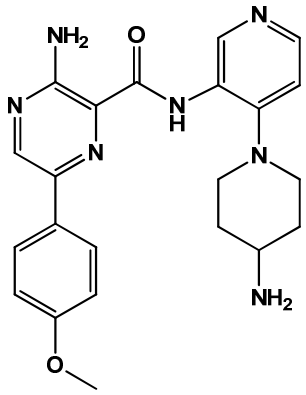
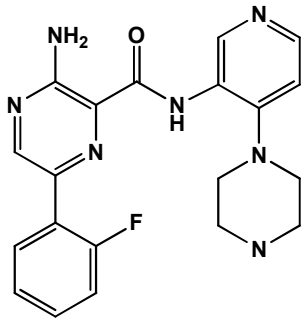
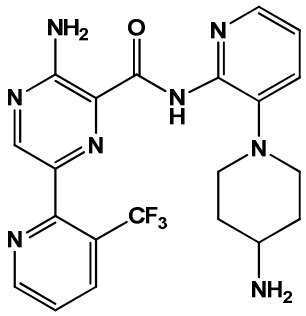
| | | | |
|---|---|---|---|
| **110** | 3-amino-N-((3S,4R)-4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 14 | 66 |
| **111** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-etoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 3.6 | 16 |
| **112** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-isoporopilmorfolino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | N/A | N/A |
| **113** | 3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 21 | 30 |
| **114** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 0.53 | 4.1 |
| **115** | (R)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(1-hidroxipropam-2-il)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 0.26 | 3.9 |
| **116** | (S)-3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(1-hidroxipropam-2-il)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 2 | 18 |
| **117** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(2-hidroxietil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 0.84 | 2 |
| **118** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 2.3 | 28 |
| **119** | 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3-metoxiazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida | 4.8 | 21 |

**[0169] La Tabla 4** presenta datos comparativos de la actividad de inhibición de PKC α/ θ, así como otros datos de la actividad de quinasa para el Ejemplo 1, un inhibidor de PKC de esta aplicación, y diversos inhibidores de la quinasa PIM.

**Tabla 4. Comparación de datos seleccionados de IC50 de quinasa entre un inhibidor de la quinasa PIM y varios inhibidores de PKC**

| Compuesto | PKCa (NM) | PKCθ (NM) | GSK3 (NM) | PIM 2 (NM) | 92.1 de la célula (nM) | SKMEL Celular (nM) |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  | 50 | 590 | 97 | 490 | 6,150 | > 10.000 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  | **0.13** | **0.33** | **0,1** | **1.4** | **116** | **143** |
|  | **0.15** | **0.25** | **1** | **770** | **361** | **1860** |
|  | **0.13** | **0.84** | **0,2** | **10** | **370** | **190** |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  | **0.19** | **1.5** | **0,2** | **13** | **680** | **975** |
|  | **0,8** | **6** | **0,2** | **78** | **360** | **140** |
|  Ejemplo 1 | **1.3** | **2.8** | **5.500** | **> 10.000** | **141** | **> 10.000** |

La Tabla 4 presenta una comparación directa de los datos de ensayo de quinasa de varios inhibidores de la quinasa PIM descritos en WO2008 / 160692 y en el ejemplo 1, un

inhibidor de PKC a modo de ejemplo descrito en esta solicitud. Estos datos revelan que el Ejemplo 1 es inesperadamente selectivo con respecto a la diana de GSK3β e inesperadamente potente en la supresión de la proliferación de células 92.1 (melanoma uveal), en comparación con los inhibidores de PIM ejemplares. Este aumento de la selectividad es probablemente el resultado de la parte de bisagra piridin-3-il unida al resto piperidin-4-ilo que está presente en el Ejemplo 1. La parte de bisagra piridina-3-il se encuentra en todos los compuestos inhibidores de PKC de esta solicitud. Ninguno de los inhibidores de la quinasa PIM ejemplares en la Tabla 4 tiene la parte de articulación piridin-3-ilo y como se muestra en la Tabla 4 los inhibidores de la quinasa PIM son relativamente no selectivos. En consecuencia, los inhibidores de la quinasa PIM estructuralmente similares dados a conocer en WO2008/160692 no tienen o no se espera que tengan la selectividad de los inhibidores de la PKC descritos en este documento. Además, los datos de la Tabla 4 muestran que el Ejemplo 1 tiene poca o ninguna actividad PIM2, que diferencia aún más los compuestos inhibidores de PKC de esta solicitud de los inhibidores conocidos de la quinasa PIM.

**[0170]** Los datos representativos de IC50 de la selectividad en el blanco y desviado de la quinasa para los inhibidores de PKC adicionales de ejemplo de la invención se resumen en la Tabla 5.

**Tabla 5. Los datos de la inhibición de CI50 de quinasa para los inhibidores de PKC de la presente solicitud.**

| **Ex.** | **PKC Alfa (nM)** | **PKCtheta (nM)** | **GSK3 beta (nM)** | **celula TMD8 (nM)** | **célula 92.1 (nM)** | **celula SKMEL (nM)** |
|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | 1.3 | 2.8 | 5500 | DAKOTA DEL NORTE | 141 | > 10.000 |
| **2** | 0.25 | 1.3 | 2,400 | 245 | 110 | > 10.000 |
| **4** | 0.13 | 0,3 | 3,100 | 147 | 71 | > 10.000 |
| **6** | 0.22 | 2.1 | 1,300 | 151 | 261 | > 10.000 |
| **8** | 1 | 16 | 210 | 240 | 40 | 3860 |
| **9** | 1.9 | 0,4 | 3,100 | 900 | 184 | > 10.000 |
| **10** | 0,9 | 2.8 | 2,100 | 385 | 228 | > 10.000 |
| **13** | 1.3 | 0.45 | 2,100 | 763 | 67 | > 10.000 |
| **20** | 0,5 | 3.6 | 10.000 | 410 | 387 | > 10.000 |
| **21** | 0.25 | 1.2 | 2,100 | 176 | 12 | > 10.000 |
| **30** | 0,6 | 2.1 | 1,500 | 227 | 188 | > 10.000 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **75** | 0.97 | 4.7 | 2,400 | 146 | 108 | > 10.000 |
| **76** | 0.13 | 0.88 | 6.500 | 77 | 34 | > 10.000 |
| **77** | 0.13 | 0.36 | > 10.000 | 72 | 14 | 4430 |
| **78** | 0.13 | 0,2 | 3,400 | 41 | 22 | 7015 |

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

**[0171]** Los ratones fueron implantados con células de melanoma uveal mutantes 92,1 GNAQ para probar la eficacia in vivo de los inhibidores de la PKC. Cada ratón se inyectó por vía subcutánea (zona axilar) con $5x10^6$ células mezcladas en 50Ll Matrigel y 50uL PBS. El crecimiento del tumor se monitorizó hasta que los tumores alcanzaron un volumen de 150-250mm3El tamaño del tumor, en $mm^3$, se calculó a partir de: Volumen del tumor = ($w^2$ x l) / 2 donde w = ancho y 1 = longitud, en mm, del tumor. Cuando los tumores alcanzaron el tamaño requerido, los compuestos de ensayo se administraron las dosis requeridas y los horarios en un volumen de dosificación de 10 ml / kg. Los animales se pesaron dos veces por semana y los volúmenes de dosificación ajustados en consecuencia. El volumen del tumor se midió dos veces a la semana utilizando las mediciones de la pinza y los volúmenes tumorales se calculan como la longitud x $anchura^2/2$. Los datos in-vivo se generaron para ciertos inhibidores de la PKC potentes y selectivos (Ejemplos 2, 9) y se comparó con AEB071. Los inhibidores de la PKC inventados consiguen la regresión del tumor en comparación con la estasis del tumor para AEB071 en dosis más bajas que las de los AEB071 que sólo consiguen estasis en el modelo.

**[0172]** El ejemplo 2 reduce la proliferación tumoral en xenoinjertos de 92,1 melanoma uveal en una manera dependiente de la dosis, en comparación con sotrastaurina (Figura 1). Además, el Ejemplo 2 muestra una reducción significativa de la dosis para lograr la eficacia mejorada (regresión) vs. sotrastaurina (estasis). Sobre la base de los datos presentados en el presente documento los compuestos descritos en esta solicitud, ya sea que induzcan o se esperaría que induzcan selectivamente la regresión del tumor en un modelo de melanoma uveal que alberga mutaciones GNAQ, así como alcanzar una eficacia mejorada (regresión) vs. sotrastaurina (estasis), como se muestra en la Figura 1. Por ejemplo, como se ve en la Figura 3, el ejemplo 9 y ejemplo 10 la eficacia también muestran una mejora (regresión) en un modelo de xenoinjerto de melanoma uveal 92,1 en comparación con el vehículo. Por consiguiente, se espera que los compuestos descritos en el presente documento induzcan o se esperaría que induzcan selectivamente la regresión del tumor in vivo.

Una comparación de los datos farmacocinéticos de ratón y rata in vivo para el Ejemplo 2 y sotrastaurina (Tablas 6 y 7) muestra que el Ejemplo 2 ha mejorado en PK en comparación con sotrastaurina.

**Tabla 6. La farmacocinética in vivo de ratón comparación de datos (C57BL / 6)**

| Dosis IV: 1 mg / kg PO: 10 mg / kg | | |
|---|---|---|
| | Ejemplo 2 | AEB071 |
| CL (ml / min • kg) | 14 | 28 |

| | | |
|---|---|---|
| Vss (l / kg) | 0,4 | 1.9 |
| t1 / 2 (h) | 0,5 | 1.2 |
| AUC (nmol • h / l) iv | 2455 | 1209 |
| AUC (nmol • h / l) po | 1377 | 2151 |
| Cmax (nM) po | 946 | 688 |
| po Tmax (h) | 0,3 | 1.7 |
| BA oral (% F) | 6 | 19 |

**Tabla 7. La farmacocinética in vivo de rata comparación de datos (no canulado Wistar-Han)**

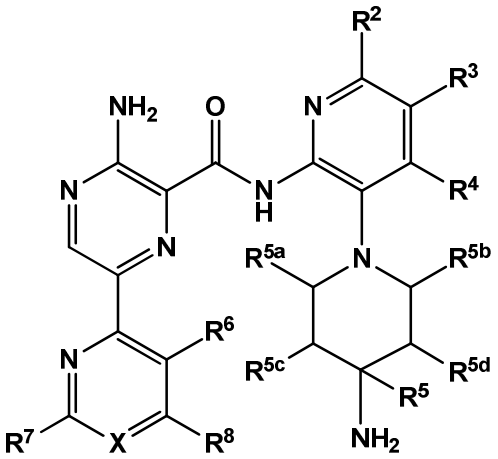
| Dosis 0,3 mg / kg PO: 3 mg / kg | | |
|---|---|---|
| | Ejemplo 2 | AEB071 |
| CL (ml / min • kg) | 28 | 18 |
| Vss (l / kg) | 1.1 | 2.3 |
| t1 / 2 (h) | 0,7 | 1.7 |

| | | |
|---|---|---|
| AUC (nmol • h / l) iv | 380 | 609 |
| AUC (nmol • h / l) po | 2765 | 620 |
| Cmax (nM) po | 756 | 158 |
| po Tmax (h) | 1.5 | 0,5 |
| BA oral (% F) | 72 | 10 |

Los compuestos de la presente solicitud representan una clase mejorada de inhibidores selectivos de la PKC, de molécula pequeña habiendo demostrado la actividad anti-tumor y selectividad en comparación con sotrastaurina in vivo. Además, los inhibidores de PKC de la presente solicitud generalmente exhiben mejor potencia, el perfil PK, la absorción, la tolerancia gastrointestinal y la selectividad de quinasa en comparación con inhibidores conocidos de la PKC.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula II:




(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es N o CR;

R2, R3 y R4 son cada uno independientemente H, $^2$H, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$ o alquilo $C_{1-3}$, dicho alquilo $C_{1-3}$ sustituido opcionalmente por hidroxilo, halógeno y haloalcoxilo $C_{1-3}$ o haloalcoxilo$C_{1-3}$;

R5 es independientemente H, $^2$H, $CH_3$, $CH_2F$, $CHF_2$, $CF_3$, $CH_2OH$, dicho alquilo $C_{1-3}$, opcionalmente sustituido por F, OH, alcoxilo C1-3 o haloalcoxilo $C_{1-3}$;

R5a y R5b son cada uno independientemente H, $^2$H, alquilo $C_{1-3}$, dicho alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido por F, OH, o alcoxilo $C_{1-3}$, o R5a y R5b se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno o etileno; y

R5c y R5d son cada uno independientemente H, $^2$H, F, -OH, alcoxilo $C_{1-3}$, dicho alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido por F, OH, o alcoxilo $C_{1-3}$, o R5c y R5d se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o $-CH_2-O-$.

R6, R7 y R8 se seleccionan cada uno independientemente de H, $^2$H, halo, alquilo $C_{1-3}$, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, dicho alquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con F, OH, alcoxilo $C_{1-3}$ o haloalcoxilo $C_{1-3}$; o

en donde R6 y R8 forman un anillo carbobicíclico parcialmente saturado o un anillo heterobicíclico con el anillo heteroarilo, dicho anillo carbobicíclico o anillo heterobicíclico opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de: $^2$H, halógeno, haloalquilo $C_{1-3}$, alcoxilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo $C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S.

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

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

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R6 y R7 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, haloalquilo $C_{1-3}$, haloalcoxilo$C_{1-3}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, morfolino, piperidinilo y piperazinilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R5 es -H, $^2$H o $CH_3$; y R5a y R5b son cada uno H y R5c y R5d son cada uno H.

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

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometill)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

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

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

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

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

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

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

(+) 3-amino-N-(3-((cis)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(-4-(hidroximetil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

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

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-(3-ciano-4-ciclopropoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-fenoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

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

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

3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-etoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometill)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

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

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

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

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

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

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipiente.

10. Un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la proteína quinasa C (PKC) que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto en necesidad reconocida del mismo.

11. El método según la reivindicación 10, en donde la enfermedad o trastorno asociado con proteína quinasa C es melanoma uveal.

12. El método según la reivindicación 11, en donde el melanoma uveal es tratado en un sujeto que alberga las mutaciones GNAQ o GNA11 .

13. El método según la reivindicación 11 o 12 en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

14. El método según la reivindicación 10, en donde la enfermedad o trastorno asociado con proteína quinasa C es el linfoma difuso de células B de gran tamaño (DLBCL).

15. El método según la reivindicación 14, en donde el sujeto con linfoma difuso de células B de gran tamaño (DLBCL) se trata en un sujeto que alberga mutaciones CD79.

16. El método según la reivindicación 14 o 15 en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

17. Un método para tratar trastornos relacionados con el sistema inmune asociados con la proteína quinasa C, dichos trastornos inmunes seleccionados de enfermedades autoinmunes, reacción alérgica y rechazo de trasplantes de tejidos que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de

un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto con necesidad reconocida del mismo.

18. El método según la reivindicación 17 en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

19. Un método para tratar cáncer que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de una de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto con necesidad reconocida del mismo.

20. El método según la Reivindicación 16, en donde el cáncer se selecciona a partir de: melanoma, el melanoma uveal, linfoma, linfoma difuso de células B de gran tamaño (DLBCL) y cánceres resistentes a ibrutinib.

21. El método según la reivindicación 20 en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

RESUMEN

Se divulgan inhibidores de la PKC. Los inhibidores de la PKC son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con PKC, incluyendo algunos tipos de cáncer. Los inhibidores de la PKC tienen eficacia mejorada en cantidades de dosis más bajas para lograr la regresión del tumor, potencia mejorada, perfil PK, absorción, tolerancia gastrointestinal y selectividad de quinasa.