

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 014**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09701216 .5**
96 Fecha de presentación: **08.01.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2242757**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2010**

54 Título: **Pirazolopiridinas como inhibidores de la cinasa**

30 Prioridad:
09.01.2008 US 19865

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.12.2012

73 Titular/es:
ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US

72 Inventor/es:
BLAKE, JAMES;
GUNAWARDANA, INDRANI W.;
LE HUEROU, YVAN;
MOHR, PETER J.;
WALLACE, ELI M. y
WANG, BIN

74 Agente/Representante:
CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 392 014 T3

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

DESCRIPCIÓN

Pirazolopiridinas como inhibidores de la cinasa.

5 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a un procedimiento para preparar los compuestos y a la utilización de los compuestos en terapia. Más particularmente, se refiere a determinadas 1H-pirazolo[3,4-b]piridinas 4-sustituidas que resultan útiles en el tratamiento y la prevención de las enfermedades hiperproliferativas.

15 Descripción del estado de la técnica

15 Las proteína cinasas son enzimas cinasas que fosforilan otras proteínas. La fosforilación de estas proteínas habitualmente produce un cambio funcional en la proteína. La mayoría de las cinasas actúan sobre la serina y la treonina o la tirosina, y algunas cinasas actúan sobre las tres. Aunque estos cambios son funcionales, los cambios pueden regular muchas rutas celulares. Los inhibidores de proteína cinasa son compuestos que inhiben estas
20 proteína cinasas, y de esta manera pueden utilizarse para afectar algunas rutas celulares.

25 La cinasa de punto de control 1 ("CHK1") es una serina/treonina cinasa. La CHK1 regula la progresión del ciclo celular y es un factor importante en la respuesta al daño en el ADN dentro de una célula. Los inhibidores de CHK1 se ha demostrado que sensibilizan las células tumorales frente a una diversidad de agentes genotóxicos, tales como la quimioterapia y la radiación (Tse, Archie N. *et al.*, "Targeting Checkpoint Kinase 1 in Cancer Therapeutics", Clin. Cancer Res. 13(7):1955-1960, 2007). Se ha observado que muchos tumores son deficientes en la ruta del punto de control del daño al ADN en G1, resultando en la dependencia en los puntos de control de S y G2 para reparar el daño al ADN y sobrevivir (Janetka, James W. *et al.*, "Inhibitors of checkpoint kinases: From discovery to the clinic", Drug Discovery & Development 10(4):473-486, 2007). Los puntos de control de S y G2 se encuentran reguladas por
30 CHK1. Se ha demostrado que la inhibición de CHK1 cancela los puntos de control de S y G2, alterando de esta manera la reparación del ADN y resultando en una muerte incrementada de las células tumorales. Sin embargo, las células no cancerosas presentan un punto de control en G1 funcional, permitiendo la reparación del ADN y la supervivencia.

35 La cinasa de punto de control 2 ("CHK2") también es una serina/treonina cinasa. Las funciones de CHK2 son cruciales para la inducción de la parada del ciclo celular y la apoptosis por daños al ADN (Ahn, Jinwoo *et al.*, "The Chk2 protein kinase", DNA Repair 3:1039-1047, 2004). La CHK2 se activa en respuesta a agresiones genotóxicas y propaga la señal de punto de control a lo largo de varias rutas, que finalmente provoca la parada del ciclo celular en las etapas G1, S y G2/M, la activación de la reparación del ADN y la muerte celular apoptótica (Bartek, Jiri *et al.*, "CHK2 Kinase - A Busy Messenger", Nature Reviews Molecular Cell Biology 2(12):877-886, 2001). Las células de
40 cáncer con frecuencia no presentan uno o más puntos de control de la integridad del genoma, de manera que la inhibición de CHK2 podría provocar que las células tumorales sean selectivamente más sensibles a las terapias anticáncer, tales como la radiación y o los fármacos dañinos para el ADN. Las células normales todavía activarían otros puntos de control y se recuperarían, mientras que las células de cáncer privadas de puntos de control resultaría más probable que muriesen. Se ha demostrado que un inhibidor de CHK2 basado en péptidos anula el punto de control en G2 y sensibiliza las células de cáncer defectivas en p53 frente a los agentes dañinos para el ADN (Pommier Yves *et al.*, "Targeting Chk2 Kinase: Molecular Interaction Maps and Therapeutic Rationale", Current
45 Pharmaceutical Design 11(22):2855-2872, 2005).

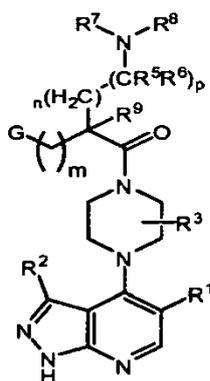
50 Los inhibidores de CHK1 y/o de CHK2 son conocidos; ver, por ejemplo, las publicaciones de patente internacional nº WO 2007/090493, nº WO 2007/090494, nº WO 2006/106326, nº WO 2005/103036 y nº WO 03/028724.

55 Determinadas pirazolopiridinas son conocidas, pero no como inhibidores de CHK1/2; ver, por ejemplo, las publicaciones de patente internacional nº WO 2007/103308, nº WO 2007/073199, nº WO 2007/059219, nº WO 2006/130673, nº WO 2006/077319 y nº WO 2005/051304.

Sumario de la invención

60 En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de CHK1 y/o CHK2. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención resultan útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que pueden tratarse mediante la inhibición de las proteína cinasas CHK1 y/o CHK2.

Más específicamente, un aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:

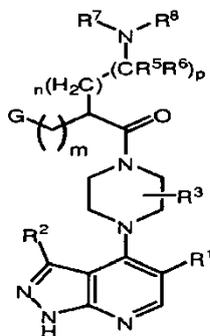


I

y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que G, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, m, n y p son tal como se define en la presente memoria.

5

Más específicamente, un aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



I

10 y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que G, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, m, n y p son tal como se define en la presente memoria.

15 El presente documento describe métodos para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno modulado por CHK1 y/o CHK2, que comprende administrar en un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Entre los ejemplos de dichas enfermedades y trastornos se incluyen, aunque sin limitación, los trastornos hiperproliferativos (tales como el cáncer), la neurodegeneración, la hipertrofia cardíaca, el dolor, la migraña y las enfermedades neurotraumáticas.

20 El presente documento describe además métodos para prevenir o tratar el cáncer, que comprenden administrar en un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que presentan propiedades anticáncer.

25 El presente documento describe además un método para tratar una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en el mamífero.

30 Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para la utilización en terapia.

Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para la utilización en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

35 Otro aspecto de la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para la utilización como inhibidor de CHK1 y/o de CHK2 en el tratamiento de un paciente sometido a terapia del cáncer.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para la utilización en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para la utilización en el tratamiento del cáncer.

10 Otro aspecto de la presente invención incluye métodos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación de los compuestos de la presente invención.

15 Descripción detallada de la invención

A continuación se hace referencia en detalle a determinadas formas de realización de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describe conjuntamente con las formas de realización indicadas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a dichas formas de realización. Por el contrario, la invención pretende comprender todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden encontrarse comprendidos dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones. El experto en la materia apreciará muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, que podrían utilizarse en la práctica de la presente invención. La presente invención en modo alguno se encuentra limitada a los métodos y materiales descritos. En el caso de que una o más de las referencias de la literatura y similares difiriese o contradijese la presente solicitud, incluyendo, aunque sin limitación, los términos definidos, el uso de los términos o las técnicas descritas o similares, la presente solicitud tendrá prioridad.

Definiciones

30 El término "alquilo" incluye radicales lineales o de cadena ramificada de átomos de carbono. Algunas fracciones alquilo han sido abreviadas, por ejemplo, metilo ("Me"), etilo ("Et"), propilo ("Pr") y butilo ("Bu"), y se utilizan abreviaturas adicionales para designar isómeros específicos de compuestos, por ejemplo 1-propilo o n-propilo ("n-Pr"), 2-propilo o isopropilo ("i-Pr"), 1-butilo o n-butilo ("n-Bu"), 2-metil-1-propilo o isobutilo ("i-Bu"), 1-metilpropilo o s-butilo ("s-Bu"), 1,1-dimetiletilo o t-butilo ("t-Bu") y similares. Las abreviaturas en ocasiones se utilizan conjuntamente con abreviaturas elementales y estructuras químicas, por ejemplo metanol ("MeOH") o etanol ("EtOH").

35 Entre las abreviaturas adicionales utilizadas en la totalidad de la solicitud se incluyen bencilo ("Bn") y fenilo ("Ph").

El término "heteroarilo" incluye anillos aromáticos de 5 a 6 elementos que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre.

40 El término "heterociclo" incluye anillos de 5 a 6 elementos que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre.

45 Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a medidas terapéuticas, profilácticas, paliativas o preventivas. En el contexto de la presente invención, entre los resultados clínicos beneficiosos o deseados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el alivio de los síntomas, la reducción del grado de la enfermedad, un estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, el retraso o enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de la enfermedad, la remisión (parcial o total), sea detectable o indetectable. El "tratamiento" también puede referirse a una prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento. Entre los que requieren tratamiento se incluyen aquellos que ya presenten la afección o trastorno, así como aquellos con tendencia a presentar la afección o trastorno o aquellos en los que debe prevenirse la afección o trastorno.

55 Las expresiones "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" se refieren a una cantidad de un compuesto de la presente invención que, al administrarla en un mamífero que necesita dicho tratamiento, resulta suficiente para: (i) tratar o prevenir la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria. La cantidad de un compuesto que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado de la enfermedad y su severidad, la identidad (por ejemplo el peso) del mamífero que necesita tratamiento, aunque de todos modos podrá ser determinada rutinariamente por el experto en la materia.

65 Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la afección fisiológica en mamíferos que típicamente se caracteriza por el crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Entre los ejemplos de cáncer se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y la leucemia o las malignidades linfoides. Entre ejemplos más particulares de dichos cánceres se incluyen el cáncer de células

escamosas (por ejemplo el cáncer de células escamosas epiteliales), el cáncer pulmonar, incluyendo el cáncer pulmonar de células pequeñas, el cáncer pulmonar de células no pequeñas ("NSCLC"), el adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma escamoso de pulmón, el cáncer del peritoneo, el cáncer hepatocelular, el cáncer gástrico o de estómago, incluyendo el cáncer gastrointestinal, el cáncer pancreático, el glioblastoma, el cáncer cervical, el

5

10

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero bajo tratamiento con la misma.

15

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención.

20

Los compuestos de la presente invención incluyen además otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden resultar útiles como intermediarios para la preparación y/o purificación de compuestos de la presente invención y/o para separar enantiómeros de compuestos de la presente invención.

25

El término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que presenta o en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria e incluye, aunque sin limitarse a ellos, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, incluyendo seres humanos.

Compuestos inhibidores de CHK1/2

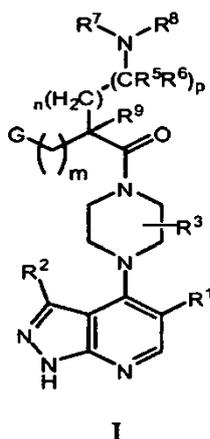
30

La presente invención proporciona determinadas 1H-pirazolo[3,4-b]piridinas 4-sustituidas que son inhibidores de CHK1 y/o de CHK2 útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por CHK1 y/o CHK2.

35

Inesperadamente se ha encontrado que las 1H-pirazolo[3,4-b]piridinas 4-sustituidas que presentan sustituyentes particulares en las posiciones 3 y/o 5 son inhibidores de CHK1 y/o CHK2. Además, algunos de dichos compuestos se ha descubierto que son selectivos para CHK1 respecto a otras proteína cinasas determinadas.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



40

y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

G es fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos R^4 independientes,

45

o en la que m es 0, G puede encontrarse adicionalmente ausente o ser alquilo C_1-C_4 ,

R^1 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con halógeno, $-OR^e$, cicloalquilo C_3-C_6 , heteroarilo de 5 ó 6 elementos, fenilo o $-O$ -fenilo, en el que el heteroarilo, fenilo o $-O$ -fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos R^b ,

50

R² se selecciona de entre hidrógeno, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, alqueno C₂-C₄ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos R^c, NHR^a o -OR^f, con la afección de que, en el caso de que R¹ sea hidrógeno, R² sea -OR^f,

R³ se selecciona de entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

5 cada R⁴ se selecciona independientemente de entre halógeno, CF₃, OCF₃ y CN,

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o CH₃,

10 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

R⁹ es hidrógeno o CH₃,

R^a es hidrógeno o un heterociclo de cinco a seis elementos opcionalmente sustituido con un grupo oxo,

15 R^b es halógeno,

R^c es OH, OCH₃, oxo o un heteroarilo de 5 a 6 elementos,

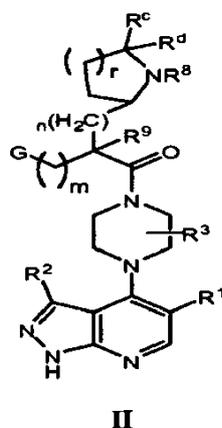
20 R^e es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con OH o un heterociclo de 5 a 6 elementos,

R^f es alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más grupos OH,

m, n y p son independientemente 0 ó 1,

25 o R⁵ es hidrógeno, R⁶ y R⁷ conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 elementos sustituido opcionalmente que presenta un átomo de nitrógeno anular, y R⁸ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con OH o O(alquilo C₁-C₃), de manera que el compuesto de fórmula I presenta la estructura de fórmula II:

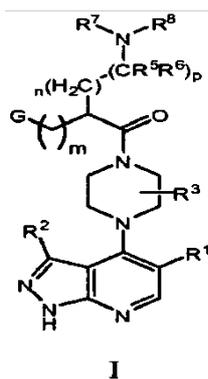
30



en la que R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄, y

35 r es 1 ó 2.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

G es fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos R^4 independientes,

o en el caso de que m sea 0, G puede encontrarse adicionalmente ausente o ser alquilo C_1-C_4 ,

R^1 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con halógeno, $-OR^6$, cicloalquilo C_3-C_6 , heteroarilo de 5 ó 6 elementos, fenilo o $-O$ -fenilo, en los que el heteroarilo, fenilo o $-O$ -fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos R^b ,

R^2 se selecciona de entre hidrógeno, CH_3 o $-OR^f$, con la condición de que, en el caso de que R^1 sea hidrógeno, R^2 es $-OR^f$,

R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ,

cada R^4 se selecciona independientemente de entre halógeno, CF_3 , OCF_3 y CN,

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o CH_3 ,

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

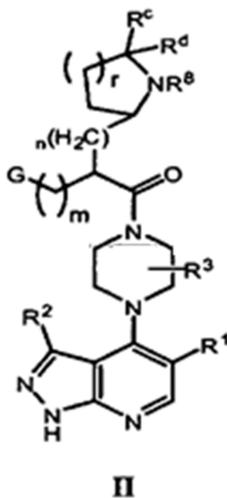
R^b es halógeno,

R^e es alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con OH o un heterociclo de 5 a 6 elementos,

R^f es alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o más grupos OH,

m, n y p son, independientemente, 0 ó 1,

o R^5 es hidrógeno, R^6 y R^7 conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 elementos opcionalmente sustituido que presenta un átomo de nitrógeno anular, y R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH o O(alquilo C_1-C_3), de manera que el compuesto de fórmula I presenta la estructura de fórmula II:



en la que R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , y

r es 1 ó 2.

En determinadas formas de realización, G es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^4 . En determinadas formas de realización, G es fenilo sustituido con un grupo R^4 . En determinadas formas de realización, G es fenilo sustituido con cloro. En formas de realización particulares, G es 4-clorofenilo.

Haciendo referencia al grupo G de fórmula I, entre los ejemplos se incluyen fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^4 seleccionados independientemente de entre halógeno, CF_3 , OCF_3 y CN.

- En determinadas formas de realización, m es 0 y G es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R⁴ independientes, se encuentra ausente o es alquilo C₁-C₄.
- 5 En determinadas formas de realización, m es 0 y G se encuentra ausente, con la condición de que, en el caso de que G se encuentre ausente, R² sea -OR^f.
- 10 En determinadas formas de realización, R¹ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, -OR^e, cicloalquilo C₃-C₆, heteroarilo de 5 ó 6 elementos, fenilo o -O-fenilo, en el que el heteroarilo, fenilo o -O-fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos R^b.
- 15 En determinadas formas de realización, R¹ se selecciona de entre hidrógeno, Br, CN, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, OR^e, cicloalquilo C₃-C₆, heteroarilo de 5 ó 6 elementos, fenilo o -O-fenilo, en el que el heteroarilo, fenilo o -O-fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos R^b.
- 20 En determinadas formas de realización, R¹ se selecciona de entre hidrógeno, CN, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con halógeno, -OR^e, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o -O-fenilo, en el que el fenilo o -O-fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos R^b.
- 25 En determinadas formas de realización, R¹ se selecciona de entre halógeno, CN, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con halógeno, -OR^e, cicloalquilo C₃-C₆, heteroarilo de 5 ó 6 elementos, fenilo o -O-fenilo, en el que el heteroarilo, fenilo o -O-fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos R^b.
- 30 En determinadas formas de realización, R¹ se selecciona de entre CN, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con halógeno, -OR^e, cicloalquilo C₃-C₆, heteroarilo de 5 ó 6 elementos, fenilo o -O-fenilo, en el que el heteroarilo, fenilo o -O-fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos R^b.
- 35 En determinadas formas de realización, R¹ es CN.
- En determinadas formas de realización, R¹ es alquilo C₁-C₄.
- En determinadas formas de realización, R¹ es alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con halógeno. En determinadas formas de realización, R¹ es CF₃.
- 40 En determinadas formas de realización, R¹ es -OR^e. En determinadas formas de realización, R³ es alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con OH o un heterociclo de 5 a 6 elementos.
- 45 En determinadas formas de realización, R^e es alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con un heterociclo de 5 a 6 elementos. En determinadas formas de realización, R^e es morfolinilo.
- En determinadas formas de realización, R¹ es cicloalquilo C₃-C₆.
- 50 En determinadas formas de realización, R¹ es ciclopropilo.
- En determinadas formas de realización, R¹ es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos R^b. En determinadas formas de realización, R^b es halógeno.
- 55 En determinadas formas de realización, R¹ es fenilo. En determinadas formas de realización, R² es hidrógeno o metilo.
- En determinadas formas de realización, R¹ es fenilo sustituido con un grupo R^b. En determinadas formas de realización, R^b es halógeno. En determinadas formas de realización, R¹ es fenilo sustituido con F.
- En determinadas formas de realización, R¹ es fenilo sustituido con por lo menos un grupo R^b en la posición 3-fenilo. En determinadas formas de realización, R¹ es 3-fluorofenilo.
- 60 En determinadas formas de realización, R¹ es -O-fenilo (fenoxi), opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^b. En determinadas formas de realización, R¹ es -O-fenilo sustituido con un grupo R^b. En determinadas formas de realización, R¹ es 3-fluorofenoxi.
- 65 En determinadas formas de realización, R¹ es halógeno.
- En determinadas formas de realización, R¹ es Br.

- En determinadas formas de realización, R¹ es Cl.
- En determinadas formas de realización, R¹ es I.
- 5 En determinadas formas de realización, R¹ es alquilo C₁-C₄. En determinadas formas de realización, R¹ es metilo.
- En determinadas formas de realización, R¹ es hidrógeno, con la condición de que, en el caso de que R¹ sea hidrógeno, R² es -OR^f.
- 10 En determinadas formas de realización, R¹ es hidrógeno, con la condición de que, en el caso de que R¹ sea hidrógeno, R² es -OR^f y R^f es alquilo C₂-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más grupos OH.
- En determinadas formas de realización, R² se selecciona de entre hidrógeno, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, alqueno C₂-C₄ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos R^c, NHR^a o -OR^f, con la condición de que, en el caso de que R¹ sea hidrógeno, R² es -OR^f.
- 15 En determinadas formas de realización, R² es hidrógeno.
- En determinadas formas de realización, R² se selecciona de entre CH₃, CH₂CH₃ y CF₃.
- 20 En determinadas formas de realización, R² es alqueno C₂-C₄ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos R^c. En determinadas formas de realización, R^c es OH, OCH₃, oxo o un heteroarilo de 5 a 6 elementos. En determinadas formas de realización, R^c es un heteroarilo de 5 a 6 elementos que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno.
- 25 En determinadas formas de realización, R^c es un heteroarilo de 5 a seis elementos, en el que el heteroarilo se selecciona de entre pirazol y piridina. En determinadas formas de realización, R² se selecciona de entre -CH=CHC(=O)OCH₃, 2-(piridín-3-il)vinilo y 2-(1H-pirazol-4-il)vinilo.
- En determinadas formas de realización, R² es NHR^a. En determinadas formas de realización, R^a es hidrógeno o un heterociclo de cinco a seis elementos sustituido opcionalmente con un grupo oxo. En determinadas formas de realización, R^a es un heterociclo de cinco a seis elementos que presenta un heteroátomo de nitrógeno. En determinadas formas de realización, R^a es un heterociclo de cinco a seis elementos, en el que el heterociclo es pirrolidina. En determinadas formas de realización, R² se selecciona de entre NH₂ y NH-4-pirrolidín-2-ona.
- 30 En determinadas formas de realización, R² es -OR^f.
- 35 En determinadas formas de realización, R^f es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH.
- En determinadas formas de realización, R^f es alquilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH.
- 40 En determinadas formas de realización, R^f es alquilo C₁-C₄. En determinadas formas de realización, R² es -OCH₃.
- En determinadas formas de realización, R^f es alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más grupos OH. En determinadas formas de realización, R^f es alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo OH.
- 45 En determinadas formas de realización, R² es -OCH₂CH₂OH.
- En determinadas formas de realización, R^f es alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más grupos OH. En determinadas formas de realización, R^f es alquilo C₁-C₄ sustituido con dos grupos OH.
- 50 En determinadas formas de realización, R² es -OCH₂CH(OH)CH₂OH.
- En determinadas formas de realización, R³ es hidrógeno.
- En determinadas formas de realización, m es 0 ó 1. En determinadas formas de realización, m es 0. En determinadas formas de realización, m es 1.
- 55 En determinadas formas de realización, R⁴ es un halógeno. En una forma de realización adicional, R⁴ es Cl.
- En determinadas formas de realización, n es 0 ó 1. En determinadas formas de realización, n es 0. En determinadas formas de realización, n es 1.
- 60 En determinadas formas de realización, p es 0 ó 1. En determinadas formas de realización, p es 0. En determinadas formas de realización, p es 1.
- 65 En determinadas formas de realización, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o CH₃.

En determinadas formas de realización, R^5 y R^6 son hidrógenos.

En determinadas formas de realización, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 .

5 En determinadas formas de realización, R^7 y R^8 son hidrógenos.

10 En determinadas formas de realización, R^7 es alquilo C_1 - C_6 . En una forma de realización adicional, R^7 es un alquilo C_3 . En una forma de realización adicional, R^7 es un grupo isopropilo. En determinadas formas de realización, R^8 es hidrógeno.

En determinadas formas de realización, R^8 es hidrógeno.

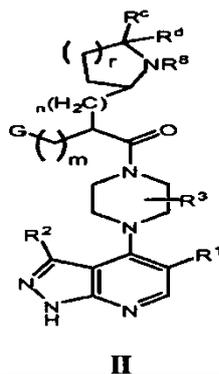
15 En determinadas formas de realización, R^9 es hidrógeno o CH_3 .

En determinadas formas de realización, R^9 es hidrógeno.

En determinadas formas de realización, R^9 es CH_3 .

20 En determinadas formas de realización, R^5 es hidrógeno, R^6 y R^7 conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 elementos sustituido opcionalmente que presenta un átomo de nitrógeno anular, y R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 sustituido opcionalmente con OH o O(alquilo C_1 - C_3), de manera que el compuesto de fórmula I presenta la estructura de la fórmula II:

25



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^c , R^d , G, m, n y r son tal como se han definido en la presente memoria.

30 En determinadas formas de realización de la fórmula II, r e 1.

En determinadas formas de realización de la fórmula II, R^8 es hidrógeno.

35 En determinadas formas de realización de la fórmula II, R^c es hidrógeno.

En determinadas formas de realización de la fórmula II, R^d es hidrógeno.

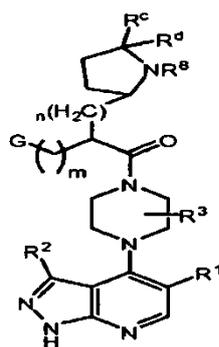
En determinadas formas de realización de la fórmula II, R^c y R^d son hidrógenos.

40 En determinadas formas de realización de la fórmula II, R^c es metilo.

En determinadas formas de realización de la fórmula II, R^d es metilo.

En determinadas formas de realización de la fórmula II, R^c y R^d son metilos.

45 En determinadas formas de realización de la fórmula II, r es 1 (presentando la estructura de la fórmula IIa):



IIa

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^c , R^d , G , m y n son tal como se han definido en la presente memoria.

5 En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa**, R^8 es hidrógeno.

En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa**, R^c es hidrógeno.

En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa**, R^d es hidrógeno.

10

En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa**, R^c y R^d son hidrógenos.

En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa**, R^c es metilo.

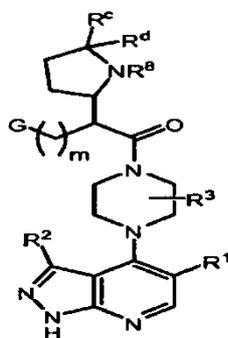
15

En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa**, R^d es metilo.

En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa**, R^c y R^d son metilos.

En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa**, n es 0, proporcionando compuestos de fórmula **IIa1**:

20



IIa1

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^c , R^d , G y m son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria.

25 En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa1**, R^8 es hidrógeno.

En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa1**, R^c es hidrógeno.

En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa1**, R^d es hidrógeno.

30

En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa1**, R^c y R^d son hidrógenos.

En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa1**, R^c es metilo.

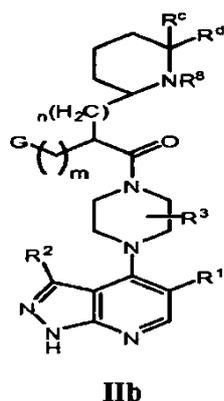
35

En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa1**, R^d es metilo.

En determinadas formas de realización de la fórmula **IIa1**, R^c y R^d son metilos.

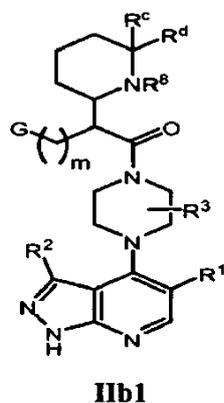
En determinadas formas de realización, r es 2 (presentando la estructura de la fórmula **IIb**):

40



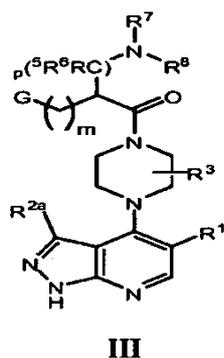
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^c , R^d , G , m y n son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria.

- 5 En determinadas formas de realización de la fórmula **IIb**, n es 0, con la condición de que la estructura de fórmula **IIb1**:



- 10 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^c , R^d , G y m son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria.

En determinadas formas de realización, la fórmula **I** presenta la estructura de la fórmula **III**:



- 15 en la que R^{2a} es hidrógeno o metilo, y R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , G , m y p son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria.

- 20 En determinadas formas de realización de la fórmula **III**, R^{2a} es hidrógeno.

En determinadas formas de realización de la fórmula **III**, R^{2a} es metilo.

En determinadas formas de realización de la fórmula **III**, R^1 es fenilo.

- 25 En determinadas formas de realización de la fórmula **III**, R^1 es fenilo sustituido con un grupo R^b . En determinadas formas de realización de la fórmula **III**, R^b es halógeno. En determinadas formas de realización de la fórmula **III**, R^1 es fenilo sustituido con F.

En determinadas formas de realización de la fórmula III, R¹ es fenilo sustituido con por lo menos un grupo R^b en la posición 3-fenilo. En determinadas formas de realización de la fórmula III, R¹ es 3-fluorofenilo.

- 5 En determinadas formas de realización de la fórmula III, R¹ es -O-fenilo (fenoxi), sustituido opcionalmente con uno o dos grupos R^b. En determinadas formas de realización de la fórmula III, R¹ es -O-fenilo sustituido con un grupo R^b. En determinadas formas de realización de la fórmula III, R¹ es 3-fluorofenoxi.

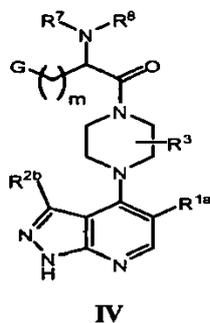
En determinadas formas de realización de la fórmula III, R¹ es CN.

10

En determinadas formas de realización de la fórmula III, R¹ es CF₃.

En determinadas formas de realización de la fórmula III, R¹ es Br.

- 15 En determinadas formas de realización, la fórmula I presenta la estructura de la fórmula IV:



- 20 en la que R^{1a} es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con halógeno (por ejemplo CF₃), R^{2b} es -OR^f, R³, R⁷, R⁸, R^f, G y m son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria.

En determinadas formas de realización de la fórmula IV, R^{2a} es -OR^f. En determinadas formas de realización, R^f es alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más grupos OH.

- 25 En determinadas formas de realización de la fórmula IV, R^{2a} es -OR^f. En determinadas formas de realización, R^f es alquilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH.

En determinadas formas de realización de la fórmula IV, R^{2a} es -OCH₂CH₂OH.

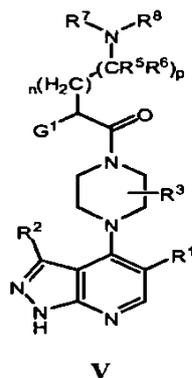
- 30 En determinadas formas de realización de la fórmula IV, R^{2a} es -OCH₂CH(OH)CH₂OH.

En determinadas formas de realización de la fórmula IV, R^f es alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más grupos OH. En determinadas formas de realización de la fórmula IV, R^f es alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo OH. En determinadas formas de realización de la fórmula IV, R^{2a} es -OCH₂CH₂OH.

35

En determinadas formas de realización de la fórmula IV, R^f es alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más grupos OH. En determinadas formas de realización de la fórmula IV, R^f es alquilo C₁-C₄ sustituido con dos grupos OH. En determinadas formas de realización de la fórmula IV, R^{2a} es -OCH₂CH(OH)CH₂OH.

- 40 En determinadas formas de realización, m es 0 y G es G¹, de manera que los compuestos de fórmula I presentan la estructura de fórmula V:



en la que G se encuentra ausente o es alquilo C₁-C₄, y R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, n y p son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria.

5 En determinadas formas de realización de la fórmula V, R² es -OR^f. En determinadas formas de realización, R^f es alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más grupos OH.

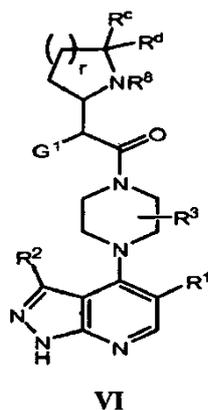
En determinadas formas de realización de la fórmula V, R² es -OR^f. En determinadas formas de realización, R^f es alquilo C₂-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más grupos OH.

10 En determinadas formas de realización de la fórmula V, R^f es alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más grupos OH.

15 En determinadas formas de realización de la fórmula IV, R^f es alquilo C₁-C₄ sustituido con dos grupos OH.

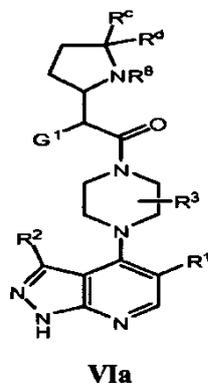
En determinadas formas de realización de la fórmula IV, R^{2b} es -OCH₂CH(OH)CH₂OH.

20 En determinadas formas de realización, m y n son 0, R⁵ es hidrógeno, R⁶ y R⁷ conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 elementos opcionalmente sustituido que presenta un átomo de nitrógeno anular, R⁸ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con OH o O(alquilo C₁-C₃) y G es G¹, de manera que los compuestos de fórmula I presentan la estructura de la fórmula VI:



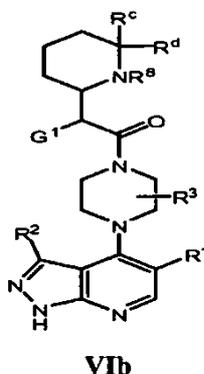
25 en la que G¹ se encuentra ausente o es alquilo C₁-C₄, y R¹, R², R³, R^c, R^d y r son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria.

30 En determinadas formas de realización, m y n son 0, r es 1, R⁵ es hidrógeno, R⁶ y R⁷ conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico de 5 elementos sustituido opcionalmente que presenta un átomo de nitrógeno anular, R⁸ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con OH o O(alquilo C₁-C₃) y G es G¹, de manera que los compuestos de fórmula I presentan la estructura de la fórmula VIa:



35 en la que G¹ se encuentra ausente o es alquilo C₁-C₄, y R¹, R², R³, R^c y R^d son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria.

En determinadas formas de realización, m y n son 0, r es 2, R⁵ es hidrógeno, R⁶ y R⁷ conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico de 6 elementos sustituido opcionalmente que presenta un átomo de nitrógeno anular, R⁸ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno o alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con OH o O(alquilo C₁-C₃) y G es G¹, de manera que los compuestos de fórmula I presentan la estructura de la fórmula **Vib**:



en la que G¹ se encuentra ausente o es alquilo C₁-C₄, y R¹, R², R³, R^c y R^d son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria.

Se apreciará que determinados compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que la totalidad de las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, forme parte de la presente invención.

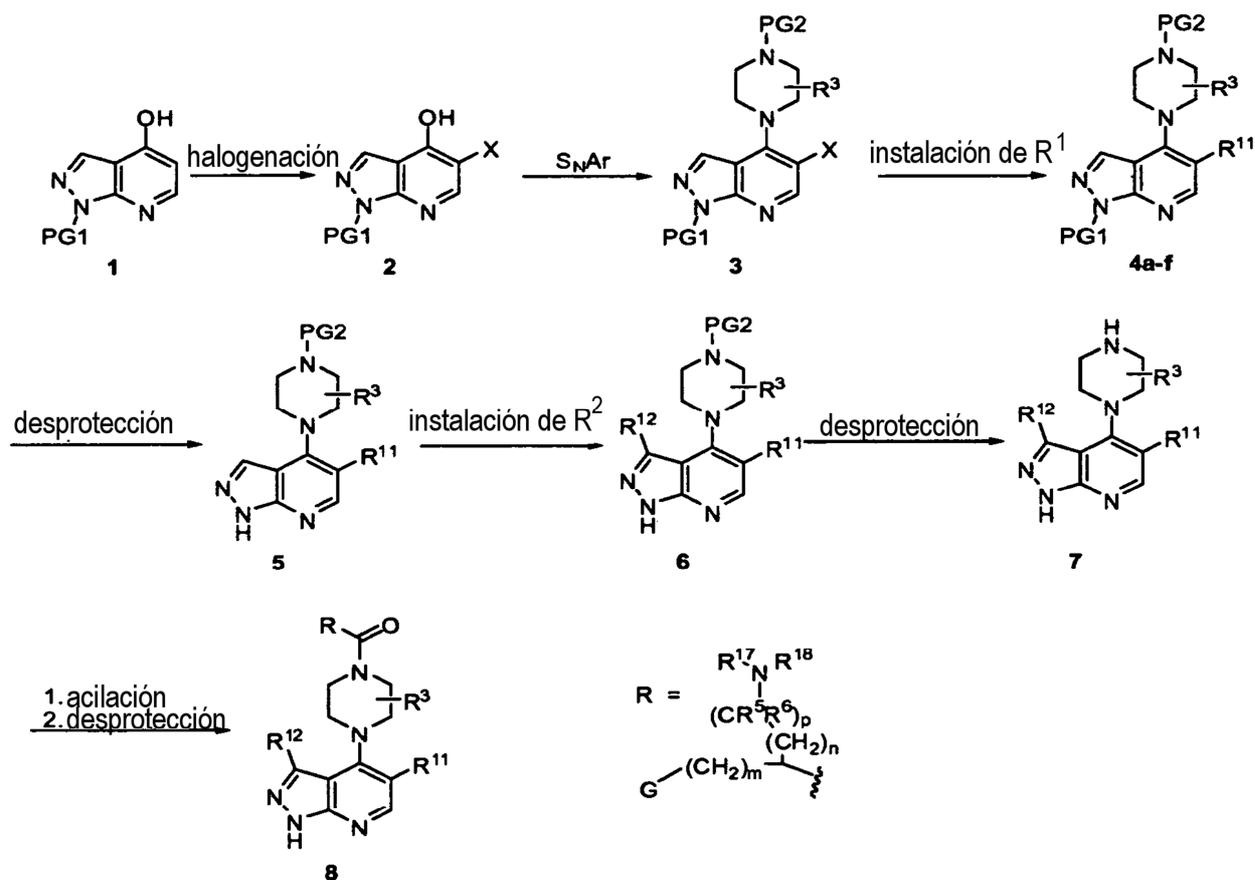
En las estructuras mostradas en la presente memoria, en las que no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, se encuentran contemplados e incluidos como compuestos de la invención todos los estereoisómeros. En donde se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o línea discontinua que representa una configuración particular, el estereoisómero se especifica y define de esta manera.

Se apreciará además que los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención comprende las formas tanto solvatadas como no solvatadas.

Síntesis de compuestos

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a partir de la descripción contenida en la presente memoria. Las materias primas se encuentran disponibles generalmente de fuentes comerciales, tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA), o TCI (Portland, OR) o se preparan fácilmente utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo se preparan mediante métodos descritos de manera general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1 a 19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.) o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed., Springer-Verlag, Berlin, incluyendo suplementos (también disponibles de la base de datos en línea de Beilstein).

Con fines ilustrativos, los Esquemas 1 a 5 y los Esquemas A a H muestran un método general para preparar los compuestos de la presente invención así como intermediarios clave. Para una descripción con mayor detalle de las etapas de reacción individuales, ver la sección de Ejemplos, a continuación. El experto en la materia apreciará que pueden utilizarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque las materias primas y reactivos específicos se ilustran en los Esquemas y se comentan posteriormente, pueden sustituirse fácilmente otras materias primas y reactivos con el fin de proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos posteriormente pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente exposición utilizando química convencional bien conocida por el experto en la materia.



El Esquema 1 muestra un método de preparación del compuesto 8, en el que R¹¹ es halógeno, CN, CF₃, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o OR⁹, R⁹ es alquilo, arilo o heteroarilo, R¹² es W-Y, y W es O, CH₂, NH o un enlace directo con Y, e Y es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆ (en el que, en el caso de que Y sea alquenilo, W es un enlace directo con Y), cicloalquilo C₃-C₆, arilo, un heterociclo de 5 ó 6 elementos o un heteroarilo de 5 ó 6 elementos, en el que el arilo, heterociclo o heteroarilo pueden sustituirse adicionalmente de modo opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno, OH, CF₃, CN u oxo (únicamente en el heterociclo), y el alquilo, alquenilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre arilo, heterociclo, heteroarilo, halógeno, OH, CF₃, CN u oxo, y R³ es tal como se define en la presente memoria. La preparación del compuesto 1, en la que PG1 es un grupo protector, tal como parametoxibencilo ("PMB") u otros grupos bencilo apropiadamente sustituidos, puede llevarse a cabo tal como se describe en la literatura (patente WO n° 2007/103308). La halogenación del compuesto 1 utilizando Br₂, I₂ o N-clorosuccinimida ("NCS") proporciona el compuesto 2, en el que X es Cl, Br o I. La conversión de 2 en el triflato, seguido de una reacción de S_NAr con una piperazina apropiadamente sustituida proporcionó el compuesto 3, en el que PG2 es un grupo protector, tal como t-butoxicarbonilo ("Boc"), benciloxycarbonilo ("Cbz"), bencilo u otros grupos bencilo apropiadamente sustituidos. Las reacciones de acoplamiento estándar (por ejemplo el acoplamiento de Suzuki, la formación de éter, etc., tal como se detalla en el Esquema 2) proporcionó los compuestos 4a-f. La eliminación del grupo protector bajo condiciones estándares (por ejemplo el ácido trifluoroacético ("TFA") para eliminar el grupo PMB o Boc) proporcionó el compuesto 5. El procesamiento adicional de 5 puede llevarse a cabo según resulte necesario, tal como se muestra en los Esquemas 3, 4 y 5, con el fin de proporcionar el compuesto 6. A continuación, se desprotege el compuesto 6, proporcionando el compuesto 7, seguido de la acilación con un ácido apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento (tal como hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, "HBTU"), proporcionando el compuesto 8, en el que R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con halógeno, oxo, OH, OCH₃, CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, cicloalquilo C₃-C₆, un heterociclo de 4 a 6 elementos, arilo C₄-C₆, un heteroarilo de 5 a 6 elementos y el cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo se sustituyen adicionalmente de manera opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo C₁-C₃, OH, O(alquilo C₁-C₃), CF₃, CN, ciclopropilmetilo u oxo (únicamente en el cicloalquilo o heterociclo); -O-(alquilo C₁-C₆), en el que el alquilo se sustituye opcionalmente con halógeno, oxo, OH, O(alquilo C₁-C₃), CF₃, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, cicloalquilo C₃-C₆, un heterociclo de 4 a 6 elementos, arilo C₄-C₆, un heteroarilo de 5 a 6 elementos y el cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo se sustituyen de manera opcional adicionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo

C₁-C₃, OH, O(alquilo C₁-C₃), CF₃, CN, ciclopropilmetilo u oxo (únicamente en el cicloalquilo o heterociclo), cicloalquilo C₃-C₆, un heterociclo de 4 a 6 elementos, arilo C₄-C₆, heteroarilo de 5 a 6 elementos, en el que el cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo se sustituyen adicionalmente de manera opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo C₁-C₃, OH, O(alquilo C₁-C₃), CF₃, CN, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, ciclopropilo, ciclopropilmetilo u oxo (únicamente en el cicloalquilo o heterociclo), o -CH(CH₃)CH(OH)fenilo, y R⁵, R⁶, G, m, n y p son tal como se han definido en la presente memoria.

En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, que comprende:

(a) la acilación de un compuesto de fórmula 7:



en la que R¹ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con halógeno, -OR^e, cicloalquilo C₃-C₆, heteroarilo de 5 ó 6 elementos, fenilo o -O-fenilo, en los que el heteroarilo, fenilo o -O-fenilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos R^b,

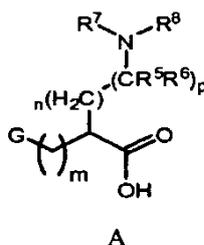
R² se selecciona de entre hidrógeno, CH₃ o -OR^f, con la condición de que, en el caso de que R¹ sea hidrógeno, R² es -OR^f,

R³ se selecciona de entre H o alquilo C₁-C₃;

R^e es alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con OH o un heterociclo de 5 a 6 miembros,

R^f es alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más grupos OH,

con un compuesto de fórmula A:



en la que G es fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos R⁴ independientes, o

en el caso de que m sea 0, G adicionalmente puede encontrarse ausente o ser alquilo C₁-C₄,

cada R⁴ se selecciona independientemente de entre halógeno, CF₃, OCF₃ y CN,

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o CH₃,

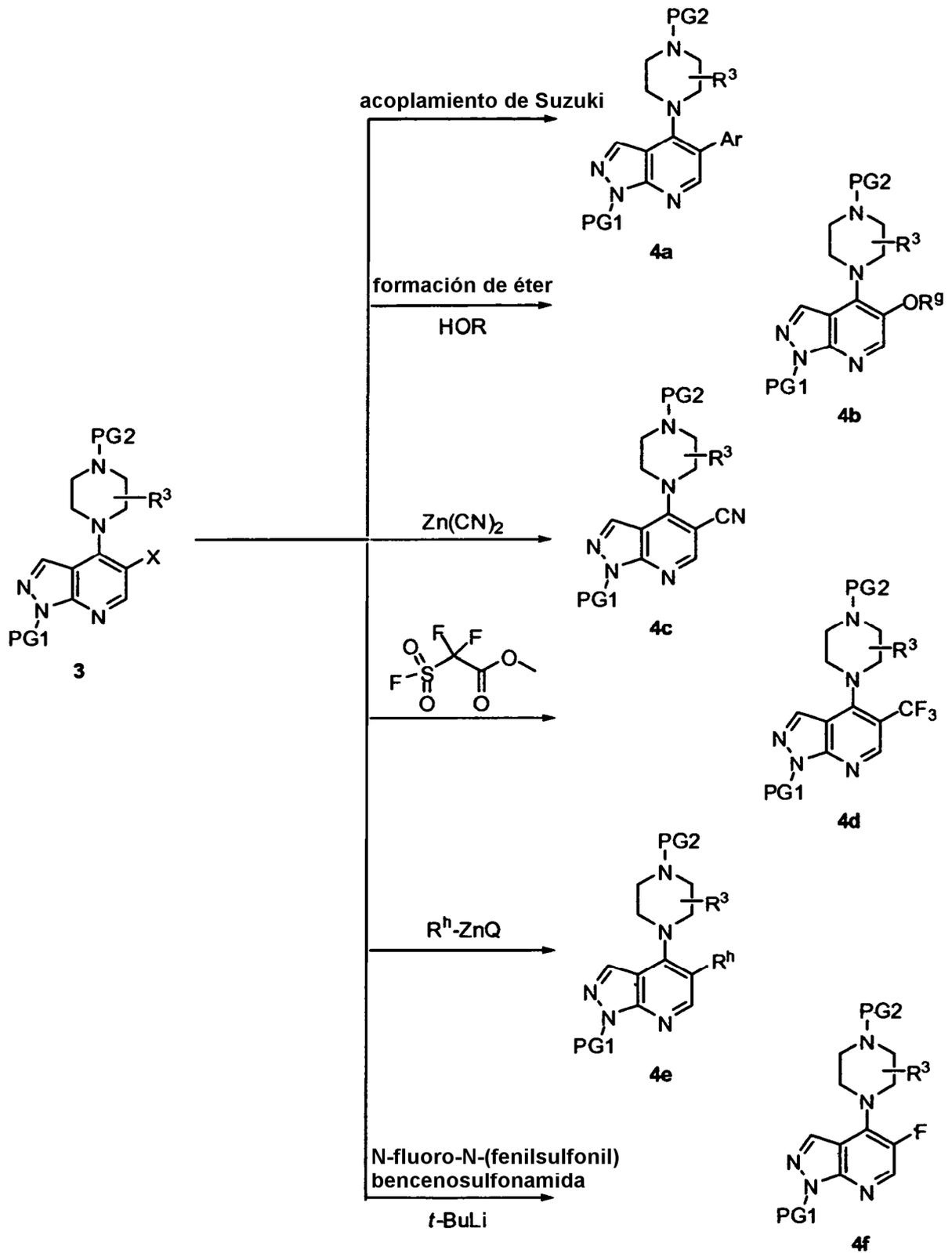
R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

m, n y p son, independientemente, 0 ó 1,

en presencia de un reactivo de acoplamiento,

(b) seguido del procesamiento opcional de R¹, y

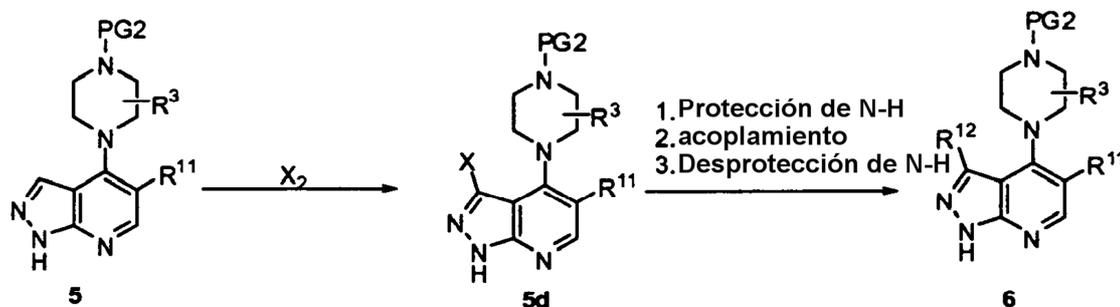
(c) seguido de la desprotección opcional proporciona compuestos de fórmula I.



Esquema 2

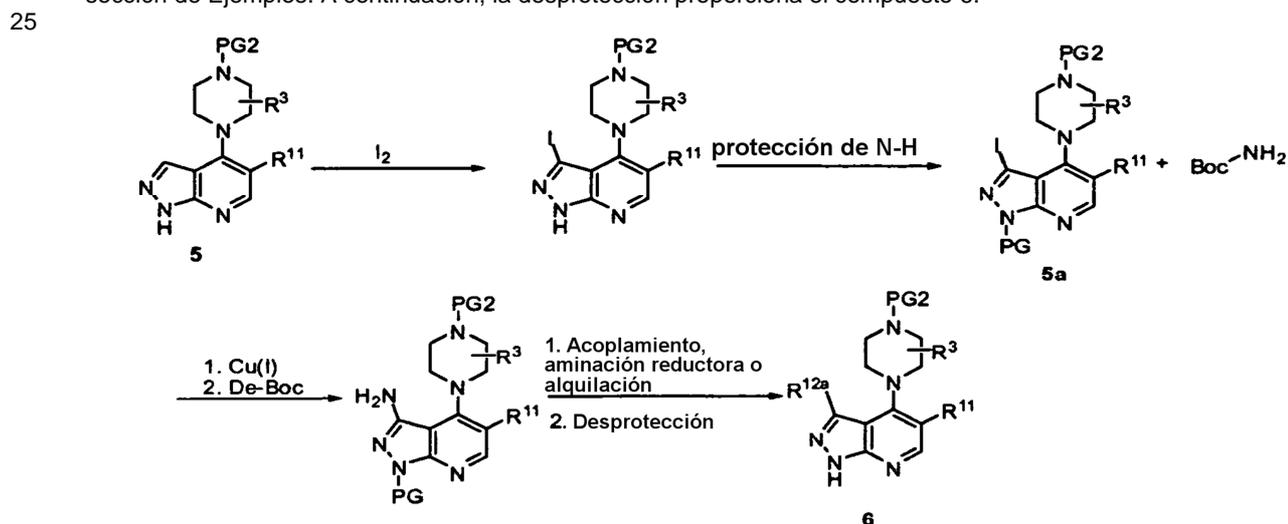
El Esquema 2 muestra métodos de instalación de R¹¹ con el fin de preparar compuestos 4a-f, en el que X es Cl, Br o I, PG1 y PG2 se define en el Esquema 1 y R³ es tal como se ha definido en la presente memoria. Puede utilizarse una diversidad de reacciones catalizadas por Pd(0) o Cu(I), incluyendo un acoplamiento de Suzuki catalizado por Pd(0), proporcionando 4a, en el que Ar=arilo o heteroarilo. La cianación puede conseguirse utilizando una reacción

5 catalizada por paladio y $Zn(CN)_2$, proporcionando 4c. En el caso de que $X=1$, el tratamiento con $Cu(I)$ y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo proporciona 4d. La conversión de 3 en 4e puede conseguirse llevando a cabo una reacción de acoplamiento mediada por paladio con un haluro de alquilcinc apropiado (R^hZnQ), en el que R^h es alquilo y Q es halógeno. La conversión del compuesto 3 en el compuesto 4f puede llevarse a cabo mediante una reacción estándar de intercambio de litio (por ejemplo t-BuLi en un solvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, "THF") y el atrapado con un electrófilo adecuado (por ejemplo N-fluoro-N-(fenilsulfonyl)benzenosulfonamida), proporcionando el compuesto 4f. Se detallan ejemplos específicos en la sección experimental.



Esquema 3

10 El Esquema 3 muestra un método para la instalación del grupo R^{12} con el fin de proporcionar los compuestos 6, en los que R^{12} es W-Y, y W es O, CH_2 , NH o un enlace directo con Y, e Y es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 (en el que, en el caso de que Y sea alqueno, W es un enlace directo con Y), cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, un heterociclo de 5 ó 6 elementos o un heteroarilo de 5 ó 6 elementos, en el que el arilo, heterociclo o heteroarilo puede sustituirse adicionalmente de manera opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno, OH, CF_3 , CN u oxo (únicamente en el heterociclo), y el alquilo, alqueno y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre arilo, heterociclo, heteroarilo, halógeno, OH, CF_3 , CN u oxo; PG2 se define en el Esquema 1 y R^{11} y R^3 son tal como se han definido en la presente memoria. La halogenación del compuesto 5 bajo condiciones estándares proporciona el compuesto 5d, en el que X es un halógeno. El compuesto 5d puede convertirse en el compuesto 6 mediante la protección de N-H del pirrol, seguido de una reacción de acoplamiento adecuada. Entre estas reacciones de acoplamiento se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, Negishi, Heck, Suzuki o una diversidad de métodos de acoplamiento mediados por metal de transición (incluyendo Cu, Pd y Ni, que pueden utilizarse para instalar una diversidad de grupos R^{12}). Se detallan procedimientos de acoplamiento específicos en la sección de Ejemplos. A continuación, la desprotección proporciona el compuesto 6.

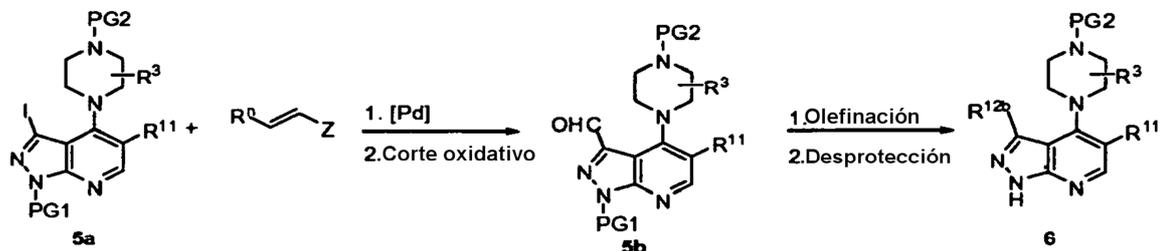


Esquema 4

30 El Esquema 4 muestra otro método para instalar grupos R^{12a} con el fin de proporcionar el compuesto 6, en el que R^{12a} es NH-Y e Y es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, un heterociclo de 5 ó 6 elementos o un heteroarilo de 5 ó 6 elementos, en el que el arilo, heterociclo o heteroarilo puede sustituirse adicionalmente de manera opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno, OH, CF_3 , CN u oxo (únicamente en el heterociclo) y el alquilo y cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre arilo, heterociclo, heteroarilo, halógeno, OH, CF_3 , CN u oxo; PG2 se define en el Esquema 1 y R^{11} y R^3 son tal como se han definido en la presente memoria. La yodación de 5, seguido de la protección de N-H (tal como PBM), en la que

PG es tal como se ha definido anteriormente, una reacción de acoplamiento catalizada por Cu(I) con carbamato de terc-butilo y desprotección del grupo Boc proporciona el intermediario 3-amino. El compuesto 3-amino seguidamente puede utilizarse en una reacción de acoplamiento catalizada por metal de transición, aminación reductora o reacción de alquilación para instalar R^{12a} , seguido de la desprotección, proporcionando el compuesto 6.

5



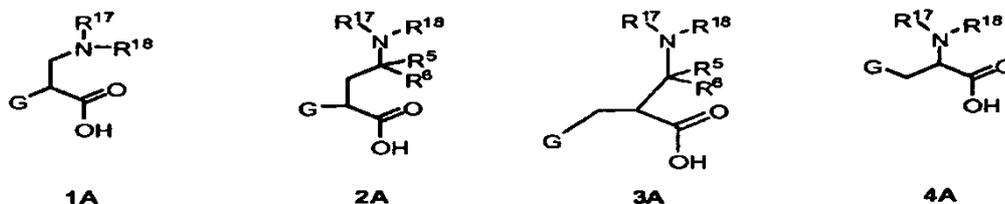
Esquema 5

El Esquema 5 muestra todavía otro método para instalar el grupo R^{12b} con el fin de proporcionar el compuesto 6, en el que R^{12b} es alqueno C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno, OH, CF_3 , CN, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, un heterociclo de 5 ó 6 elementos o un heteroarilo de 5 ó 6 elementos, en los que alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno, OH, CF_3 , CN u oxo (únicamente en el alquilo, cicloalquilo o heterociclo), PG2 se define en el Esquema 1 y R^{11} y R^3 son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria. El compuesto 5a puede convertirse en el intermediario 3-formilo 5b, en el que Z es $B(OH)_2$ o $Sn(Bu)_3$ y Rn es H, alquilo o arilo, utilizando un acoplamiento mediado por paladio seguido de corte oxidativo (utilizando condiciones tales como, aunque sin limitarse a ellos, la ozonólisis o el $OsO_4/NaIO_4$), proporcionando el aldehído. A continuación, la sustitución formilo puede procesarse adicionalmente formando R^{12b} mediante una diversidad de reacciones de sustitución, tales como, aunque sin limitarse a ellas, Wittig, Horner-Emmons o Emmons-Wadsworth, proporcionando el compuesto 6.

20

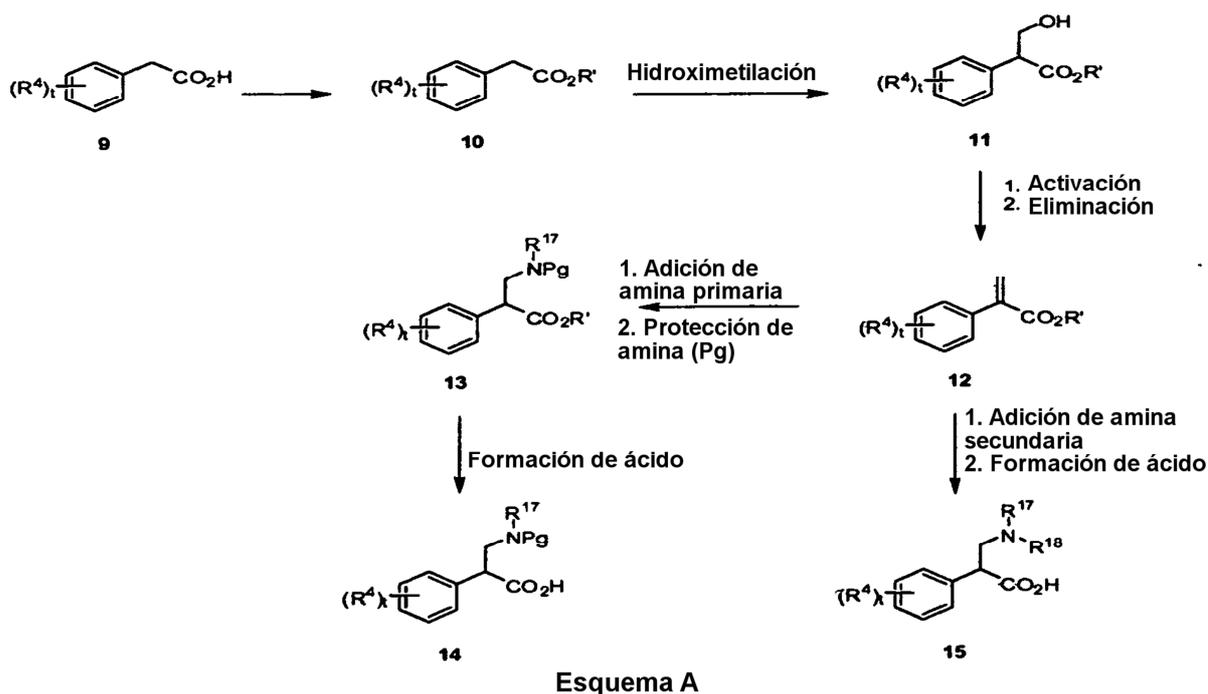
Los aminoácidos utilizados en la síntesis de compuestos de fórmula I tal como se ilustra en los Esquemas 1 a 5 y en los Ejemplos se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse según los métodos dados a conocer en la presente memoria. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, entre los aminoácidos utilizados para preparar compuestos de fórmula I se incluyen los aminoácidos β -fenilglicina que presentan la fórmula 1A, los aminoácidos γ -fenilglicina que presentan la fórmula 2A, los aminoácidos β -fenilalanina que presentan la fórmula 3A y los aminoácidos γ -fenilalanina que presentan la fórmula 4A:

25



30 en las que R^{17} , R^{18} , G, R^5 y R^6 son tal como se han definido anteriormente.

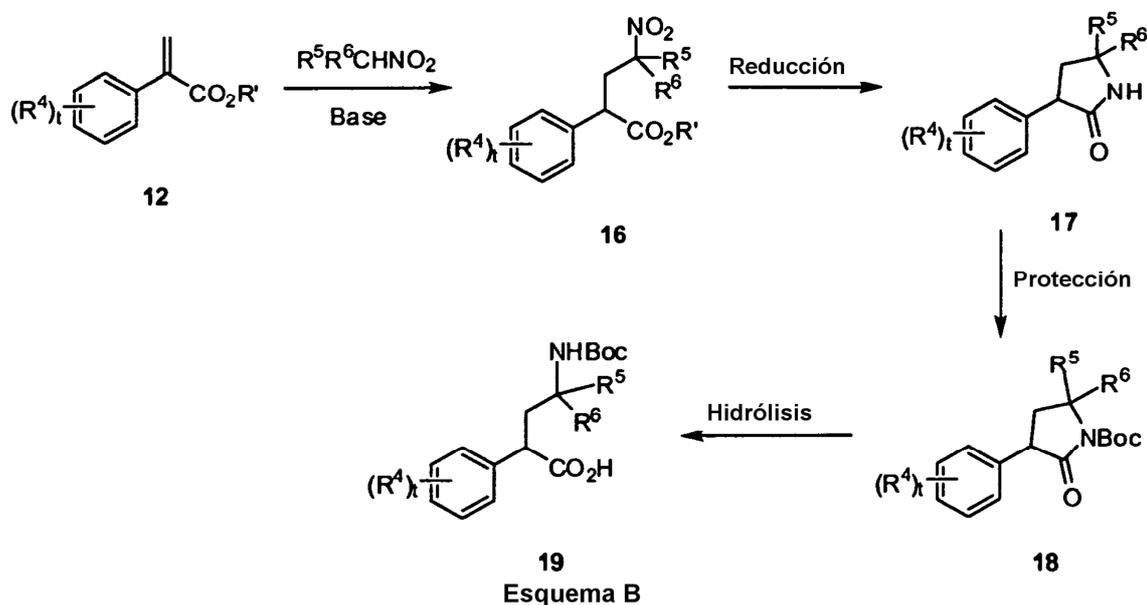
Los métodos para preparar aminoácidos de fórmula 1A-4A se muestran en los Esquemas A a H.



El Esquema A ilustra un método para preparar los aminoácidos β -fenilglicina opcionalmente sustituidos 14 y 15 de fórmula 1A, en la que t es 0 a 4, PG es un grupo protector de amina, R^{17} es un grupo protector de amina o tal como se ha definido anteriormente, y R^{18} y R^4 son tal como se han definido anteriormente. Según el Esquema A, el ácido 9 se convierte en un éster 10, en el que R' es alquilo, utilizando condiciones estándares tales como el tratamiento con un alcohol apropiado (por ejemplo MeOH) en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como H_2SO_4 concentrado o un agente de acoplamiento, tal como diciclohexilcarbodiimida ("DCC")/4-dimetilaminopiridina ("DMAP"), o alternativamente, mediante tratamiento con un electrófilo apropiado (por ejemplo MeI, EtBr, BnBr) en presencia de una base, tal como NEt_3 /DMAP a una temperatura apropiada (por ejemplo entre $-20^\circ C$ y $100^\circ C$). La elección apropiada de éster se determina a partir de las condiciones necesarias para reformar el ácido al final de la síntesis, presentándose muchos ejemplos y condiciones apropiados en "Protective Groups in Organic Synthesis", de Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, capítulo 5. La introducción del grupo hidroximetilo para proporcionar el compuesto 11 puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un aldehído apropiado (por ejemplo formaldehído) en presencia de base, tal como NaOEt a una temperatura apropiada (por ejemplo entre $-20^\circ C$ y la temperatura ambiente). La activación del grupo alcohol del compuesto 11 para formar un grupo saliente (por ejemplo un mesilato, tosilato o haluro) puede conseguirse mediante tratamiento con, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo en presencia de exceso de base, tal como NEt_3 , N,N-diisopropiletilamina ("DIEA") o 1,8-diazabicycloundec-7-eno ("DBU") a una temperatura apropiada (por ejemplo entre $-20^\circ C$ y la temperatura ambiente). En muchos casos, la olefina 12 puede aislarse directamente de este procedimiento. En otros casos, el calentamiento (entre $30^\circ C$ y $100^\circ C$) o base adicional (por ejemplo DBU en el caso del haluro) puede resultar necesario para completar la eliminación y proporcionar el compuesto 12. La olefina activada 12 puede tratarse con la amina primaria deseada (por ejemplo etilamina) en un solvente adecuado, tal como THF, a una temperatura apropiada (por ejemplo entre $-20^\circ C$ y la temperatura de reflujo) para generar el intermediario éster de amino. En el caso de que el compuesto 12 presente un anillo aromático rico en electrones o una amina primaria pobre en electrones/voluminosa, puede resultar necesario el calentamiento (por ejemplo $30^\circ C$ a $240^\circ C$ en un tubo sellado) o la síntesis asistida por microondas. La protección del grupo amino (por ejemplo en forma de grupo Boc) puede conseguirse utilizando dicarbonato de di-terc-butilo ("Boc₂O") bajo condiciones estándares, proporcionando el compuesto 13, en el que Pg es un grupo protector de amina. Pueden utilizarse grupos protectores alternativos, y se listan muchos ejemplos apropiados en "Protective Groups in Organic Synthesis", de Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, capítulo 7. La saponificación del éster 13 para formar el aminoácido protegido 14 puede llevarse a cabo utilizando condiciones apropiadas para el éster (por ejemplo LiOH acuoso para los ésteres de metilo, hidrogenación para los ésteres de bencilo, ácido para los ésteres de t-butilo).

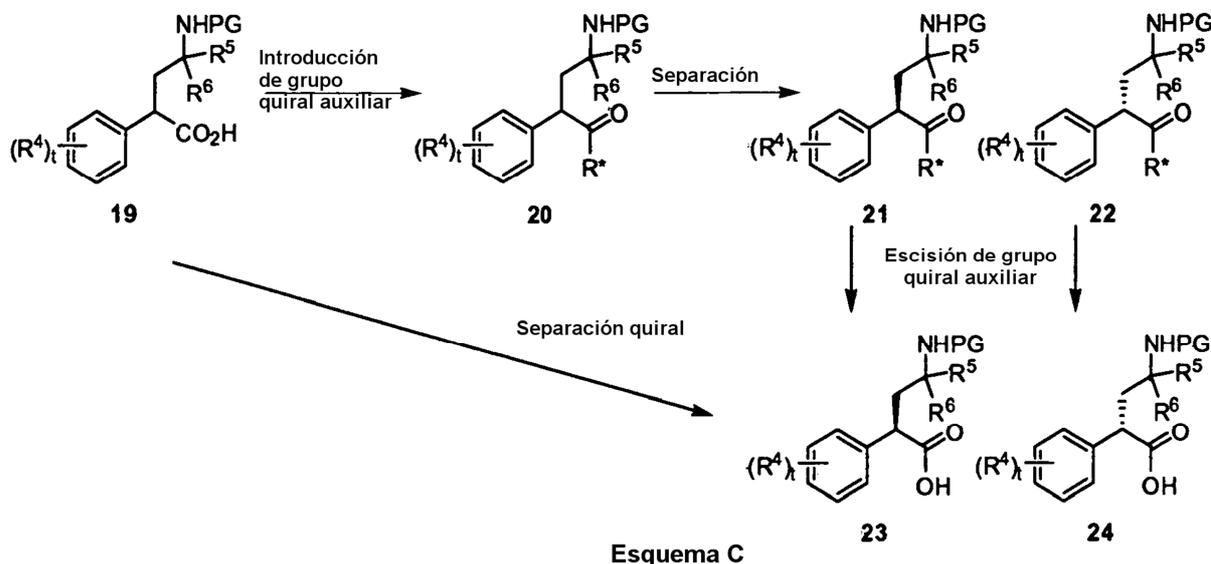
Alternativamente, la olefina activada 12 puede tratarse con una amina secundaria (por ejemplo dietilamina) en un solvente adecuado, tal como THF, a una temperatura apropiada (por ejemplo entre $-20^\circ C$ y la temperatura de reflujo), con el fin de generar el intermediario aminoéster (no mostrado). En el caso de que el compuesto 12 presente un anillo aromático rico en electrones o una amina secundaria pobre en electrones/voluminosa, puede resultar necesario el calentamiento (por ejemplo entre $30^\circ C$ y $240^\circ C$ en un tubo sellado) o la síntesis asistida por microondas. La saponificación del éster para formar el aminoácido 15 puede conseguirse utilizando condiciones

apropiadas para el éster (por ejemplo LiOH acuoso para los ésteres de metilo, hidrogenación para los ésteres de bencilo, ácido para los ésteres de t-butilo, etc.).

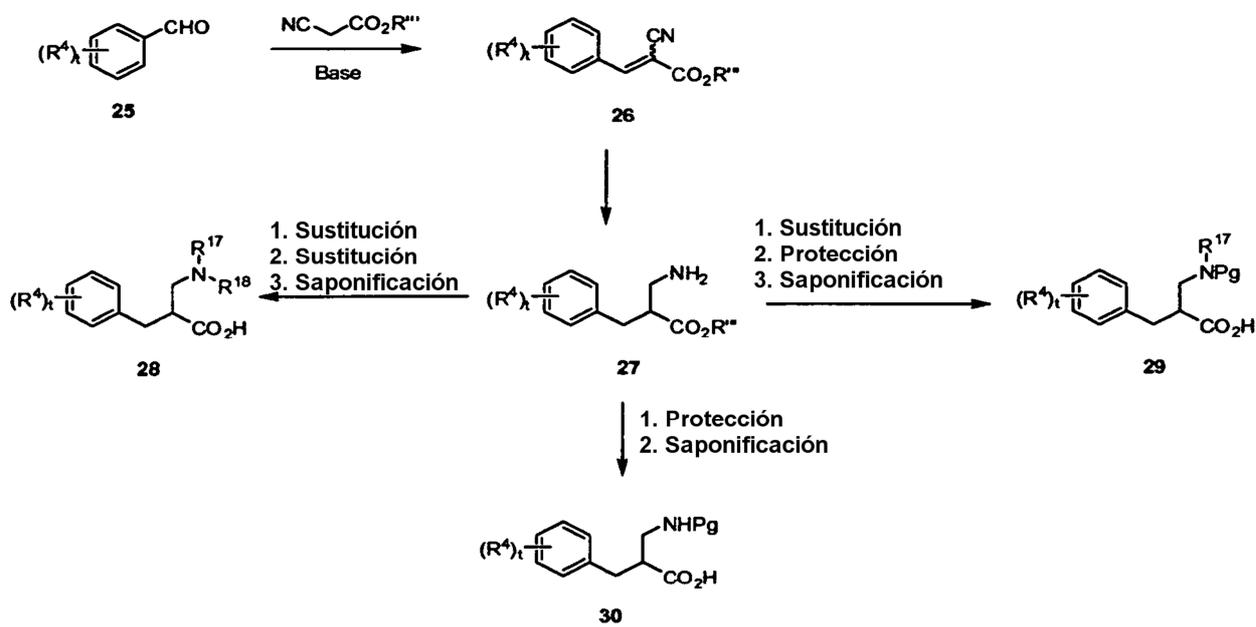


5 El Esquema B muestra un método para preparar aminoácidos γ -fenilglicina 19 de fórmula 2A sustituidos opcionalmente, en el que t es 0 a 4 y R^4 , R^5 y R^6 son tal como se han definido en la presente memoria. El éster insaturado 2 inicial, en el que R' es alquilo (puede prepararse según el Esquema A), puede tratarse con un derivado nitrometano sustituido (por ejemplo nitroetano) en presencia de una base, tal como DBU, a una temperatura apropiada (por ejemplo entre 0°C y la temperatura ambiente), proporcionando el aducto homologado 16. El grupo nitro del compuesto 16 puede reducirse utilizando condiciones estándares (por ejemplo hidrogenación, Zn/ácido, etc.) a una temperatura apropiada (por ejemplo entre la temperatura ambiente y la de reflujo) y el intermediario resultante puede ciclizarse, proporcionando el intermediario lactamo 17. La protección de la amina, por ejemplo con un grupo Boc proporcionando el compuesto 18, puede conseguirse utilizando Boc_2O bajo condiciones estándares. Pueden utilizarse grupos protectores alternativos, y se listan muchos ejemplos apropiados en "Protective Groups in Organic Synthesis", de Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, capítulo 7. El tratamiento del compuesto 18 con una base acuosa tal como LiOH o KOH a una temperatura apropiada (por ejemplo de entre 0°C y 100°C) produce la apertura de anillos del lactamo, proporcionando el compuesto aminoácido protegido 19 apropiadamente sustituido.

20 En una alternativa del Esquema B, Boc puede sustituirse con R^{17} , tal como se ha definido anteriormente, en los compuestos 18 y 19.

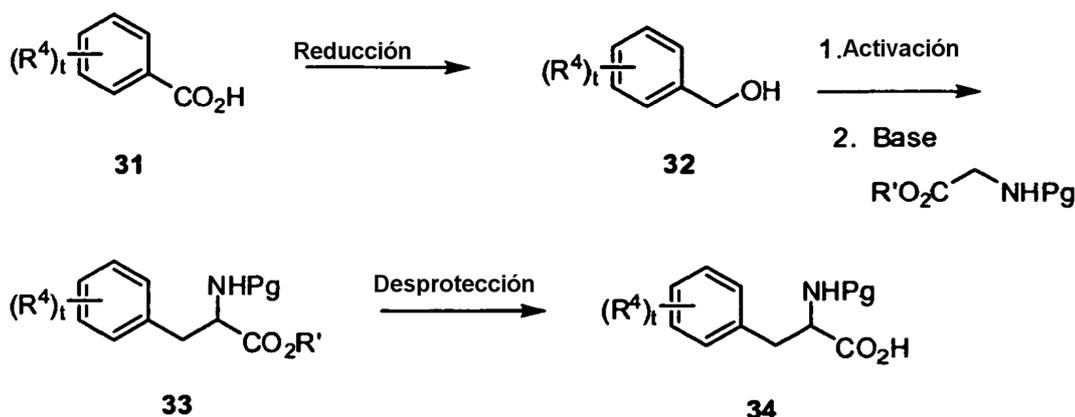


El Esquema C muestra métodos representativos para formar los enantiómeros únicos de los γ -aminoácidos 23 y 24, en el que t es 0 a 4, PG es un grupo protector amina, tal como Boc, y R^4 , R^5 y R^6 son tal como se han definido en la presente memoria. En un posible método, el aminoácido racémico se somete a separación cromatográfica quiral utilizando una fase estacionaria quiral. Alternativamente, puede prepararse una mezcla diastereomérica que puede separarse mediante técnicas convencionales cromatográficas o de cristalización. Por ejemplo, la activación del compuesto 19 (por ejemplo CoCl_2 , base) y la introducción de un auxiliar quiral (por ejemplo una oxazolidinona de Evans) en presencia de una amina básica (por ejemplo base de Hunig) a una temperatura de entre -20°C y 50°C proporciona la mezcla diastereomérica de los compuestos 21 y 22, en la que R^* es un auxiliar quiral (tal como la oxazolidinona de Evans). Esta mezcla puede separarse utilizando condiciones estándares (por ejemplo la cromatografía de columna, HPLC, SFC, etc.), proporcionando los diastereómeros individuales. Estos pueden convertirse en los ácidos deseados mediante corte del auxiliar quiral (en el caso del auxiliar de Evans mediante la utilización (por ejemplo) de LiOH/HOOH a una temperatura de entre -15°C y la temperatura ambiente), proporcionando los compuestos 23 y 24. Puede resultar necesario mantener baja la temperatura de manera que se prevenga la racemización del centro quiral recién separado.

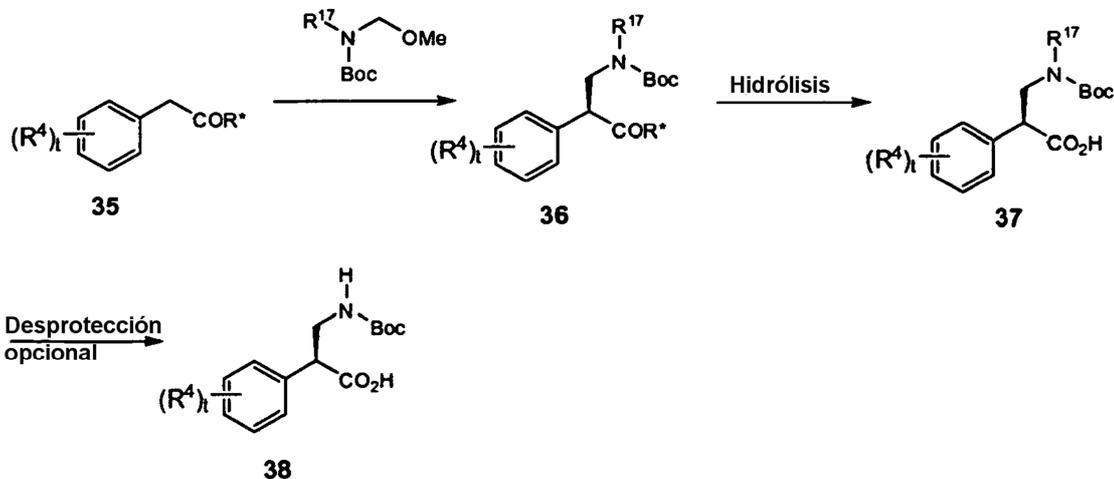


Esquema D

El Esquema D muestra un método para preparar los aminoácidos β -fenilalanina sustituidos opcionalmente 28, 29 y 30 de fórmula 3A, en la que t es 0 a 4, PG es un grupo protector de amina, R^{17} y R^{18} son tal como se han definido en el Esquema A y R^4 es tal como se ha definido en la presente memoria. Un aldehído 25 apropiadamente sustituido puede tratarse con un cianoacetato de fórmula $\text{CN}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}'''$, en la que R''' es alquilo (por ejemplo 2-cianoacetato de etilo) en presencia de una base adecuada, tal como piperidina, a una temperatura apropiada (por ejemplo entre la temperatura ambiente y la de reflujo), proporcionando el éster insaturado 26. La reducción de los grupos olefina y nitrilo del compuesto 26 para proporcionar el compuesto 27 puede conseguirse de varias maneras. Por ejemplo, la olefina puede reducirse con cualquier agente que se conozca que lleva a cabo 1,4-reducciones, tal como NaBH_4 . El nitrilo puede reducirse utilizando agentes tales como LiAlH_4 o NaBH_4 en presencia de un ácido de Lewis tal como BF_3OEt_2 o TFA. Pueden utilizarse varios agentes reductores alternativos, tales como los listados en "Reductions in Organic Chemistry", de Hudlicky, ACS monograph, 2a edición, capítulo 18. Si se desea, la amina primaria 27 puede monoalquilarse o bisalquilarse en esta etapa utilizando condiciones estándares (por ejemplo la aminación reductora utilizando un aldehído apropiado, ácido de Lewis y agente reductor), proporcionando intermediarios (no mostrados) en ruta a los compuestos 28 y 29. Para preparar aminas primarias y secundarias, la protección puede llevarse a cabo utilizando cualquiera de entre varios grupos protectores (por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis", de Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, capítulo 7), por ejemplo como grupo Boc utilizando anhídrido de Boc a una temperatura de entre 0°C y la temperatura ambiente. La escisión del grupo éster para formar el aminoácido 28, 29 ó 30 puede conseguirse utilizando bases acuosas tales como LiOH o KOH , o cualquiera de los reactivos alternativos listados en el texto "Protecting Groups" anteriormente indicado (por ejemplo para la hidrogenación de un éster de bencilo).

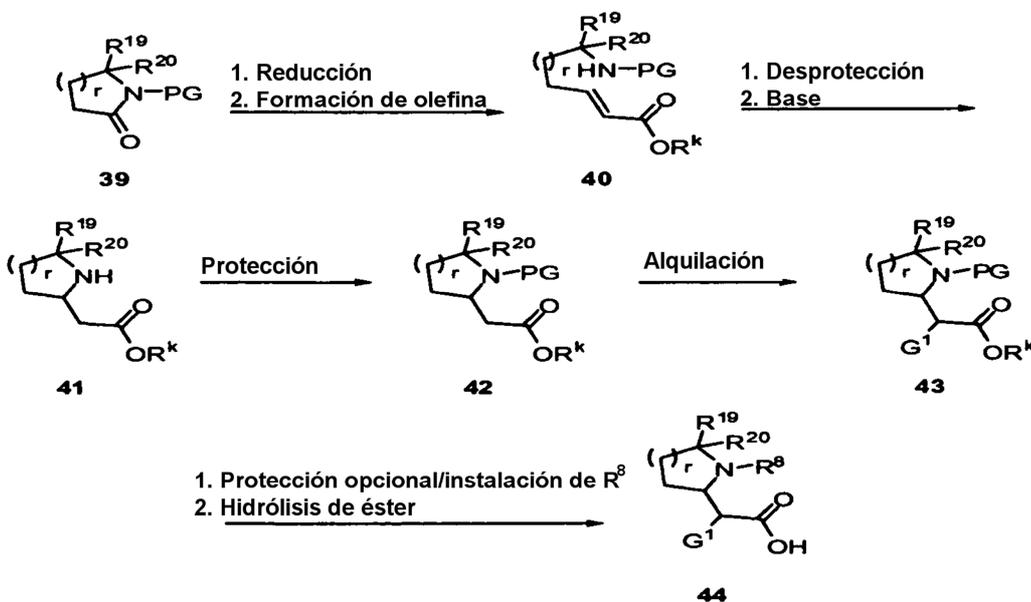


El Esquema E muestra un método para preparar aminoácidos α-fenilalanina 34 sustituidos opcionalmente de fórmula 4A, en la que t es 0 a 4, PG es un grupo protector de amina y R⁴ es tal como se ha definido en la presente memoria. Un ácido 31 apropiadamente sustituido puede reducirse formando el alcohol bencílico 32 utilizando, por ejemplo, LiAlH₄, a una temperatura de entre la temperatura ambiente y la de reflujo. El grupo alcohol del compuesto 32 puede activarse como grupo saliente (por ejemplo haluro, mesilato, etc.) utilizando, por ejemplo, PBr₃, MsCl/NEt₃, etc. El desplazamiento de este grupo saliente utilizando un derivado glicina protegido, tal como 2-(difenilmetileno)acetato de etilo en presencia de una base fuerte, tal como diisopropilamida de litio ("LDA") o n-BuLi, proporciona el intermediario éster de amino 33, en el que R' es alquilo. Se presentan los grupos protectores apropiados en "Protective Groups in Organic Synthesis", de Greene y Wuts, Wiley-Interscience. El grupo protector de amino puede modificarse en esta etapa, por ejemplo para introducir un grupo Boc. La posterior desprotección del éster 33 (por ejemplo utilizando HCl 3 N, LiOH, la hidrogenación para un éster de bencilo, etc.) a una temperatura apropiada (por ejemplo de entre 0°C y la de reflujo) proporciona el aminoácido N-prottegido 34 deseado.



Puede prepararse cualquiera de los enantiómeros de los β-aminoácidos utilizando un procedimiento tal como el mostrado en el Esquema F. Un 2-fenilacetato 35, en el que t es 0 a 4, R* es un auxiliar quiral apropiado (por ejemplo un auxiliar de Evans o un sultamo) y R⁴ es tal como se ha definido en la presente memoria, que presenta un auxiliar quiral apropiado (R*) con la estereoquímica apropiada para generar la composición química deseada en la posición β del aminoácido puede tratarse con un sintón de ión imina o iminio (por ejemplo preparado *in situ* mediante la presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo TiCl₄) y una alcoximetanamina o N-(alcoximetil)amida/carbamato apropiadamente sustituido a una temperatura de entre -100°C y 50°C) para preparar el compuesto 36, en el que R¹⁷ es un grupo protector de amina o tal como se ha definido anteriormente. La adición asimétrica puede requerir la presencia de ácidos de Lewis (por ejemplo TiCl₄), bases amina (por ejemplo base de Hunig) y temperaturas más bajas (por ejemplo de entre -100°C y 0°C) para generar los mejores niveles de inducción estereoquímica. En el caso de que la diastereoselectividad sea inferior a la necesaria, los diastereómeros separados pueden separarse en esta etapa mediante (por ejemplo) cromatografía o cristalización. El corte del auxiliar quiral utilizando métodos conocidos para cortar el auxiliar seleccionado (por ejemplo LiOH/H₂O₂ a una temperatura de entre -50°C y 50°C para el auxiliar de Evans) conduce al β-aminoácido 37 N-prottegido deseado con la estereoquímica deseada en la posición β.

Además, en el caso de que R^{17} también sea un grupo protector (por ejemplo 2,4-dimetoxibencilo), puede eliminarse en presencia del grupo Boc (por ejemplo mediante hidrogenación o DDQ, etc.), proporcionando el aminoácido Boc 38, que tras la eliminación del grupo Boc proporcionaría la amina primaria (no mostrada), que puede funcionalizarse adicionalmente mediante alquilación, acilación o aminación reductora (antes o después del acoplamiento con la unidad pirimidina-piperazina). Alternativamente, el grupo Boc del compuesto 37 puede procesarse formando R^{18} , que ha sido definido anteriormente.



Esquema G

El Esquema G muestra un método para preparar los aminoácidos 44 sustituidos opcionalmente, utilizados para preparar compuestos de fórmula VI, en la que R^{19} y R^{20} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno, OH, CF_3 , CN u oxo, R^k es metilo o etilo, PG es un grupo protector de amino, R^8 , G^1 y r son tal como se han definido anteriormente. Un lactamo 39 apropiadamente sustituido puede reducirse formando un amina utilizando, por ejemplo, $LiBEt_3H$. A continuación, el amina puede tratarse con hidruro sódico y un reactivo tal como $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$, proporcionando el éster insaturado 40. La eliminación del grupo protector PG y el tratamiento con base (por ejemplo Et_3N) proporciona el compuesto ciclizado 41. La protección posterior de la amina proporcionó el compuesto 42. La instalación opcional del grupo G^1 puede llevarse a cabo en el compuesto 42 utilizando una base apropiada (por ejemplo $LiHMDS$) y un haluro de alquilo, proporcionando el compuesto 43. A continuación, la hidrólisis del éster puede llevarse a cabo directamente en 43, proporcionando el ácido correspondiente directamente, o el compuesto 43 puede desprotegerse opcionalmente, seguido de la instalación de R^8 y la hidrólisis de éster, proporcionando el compuesto 44.



Esquema H

El Esquema H muestra un método para preparar los aminoácidos 48 sustituidos opcionalmente, utilizados en la preparación de compuestos de fórmula V, en la que R^{17} , R^{18} y G^1 son tal como se han definido anteriormente. R^{17} puede instalarse mediante reacciones de aminación, alquilación o acoplamiento catalizado por metal de transición de un metiléster de aminoácido disponible comercialmente o preparado mediante el aminoácido correspondiente, proporcionando el compuesto 46. R^{18} puede instalarse de una manera similar y tras la hidrólisis, proporcionar el aminoácido 48 sustituido opcionalmente.

Durante la preparación de compuestos de fórmula I, puede resultar necesaria la protección de funcionalidades distantes (por ejemplo aminas primarias o secundarias, etc.) de los intermediarios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad distante y las condiciones de los métodos de preparación. Entre los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) se incluyen acetilo, trifluoroacetilo, BOC, CBz y 9-fluorenilmetileno carbonilo ("Fmoc"). La necesidad de dicha protección será fácilmente determinada por el experto en la materia. Para una descripción general de los grupos protectores y su utilización, ver T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Métodos de separación

Puede resultar ventajosa la separación mutua de productos de reacción y/o respecto a materias primas. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o se purifican (en lo sucesivo, se separan) en los grados de homogeneidad deseados mediante los métodos comunes de la técnica. Típicamente, dichas separaciones implican la extracción multifase, la cristalización a partir de un solvente o mezcla de solventes, la destilación, la sublimación o la cromatografía. La cromatografía puede implicar cualesquiera métodos y aparatos, incluyendo, por ejemplo, los métodos de cromatografía líquida de fase inversa y de fase normal, de exclusión por tamaño, de intercambio iónico, y de alta, media y baja presión; la cromatografía analítica a pequeña escala, de lecho móvil simulado (SMB) y preparativa en capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía en capa fina a pequeña escala y flash. El experto en la materia aplicará las técnicas que más probablemente consigan la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicoquímicas mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia, tales como la cromatografía y/o la cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse mediante la utilización de una columna de HPLC quiral.

Puede obtenerse un único estereoisómero, por ejemplo un enantiómero, sustancialmente sin su estereoisómero, mediante resolución de la mezcla racémica utilizando un método tal como la formación de diastereómeros utilizando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel E. y Wilen S., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller C.H., *J. Chromatogr.* 113(3):283-302, 1975). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) la formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y la separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) la formación de compuestos diastereoméricos con reactivos derivatizantes quirales, la separación de los diastereómeros, y la conversión en los estereoisómeros puros, y (3) la separación de estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales. Ver: *"Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology"*, Irving W. Wainer, editor, Marcel Dekker, Inc., New York, 1993.

Bajo el método (1), pueden formarse sales diastereoméricas mediante reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos portadores de funcionalidad ácida, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Puede inducirse la separación de las sales diastereoméricas mediante cristalización fraccionada o mediante cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos quirales carboxílicos o sulfónicos, tales como el ácido canforsulfónico, el ácido tartárico, el ácido mandélico o el ácido láctico puede resultar en la formación de las sales diastereoméricas.

Alternativamente, mediante el método (2), el sustrato que debe resolverse se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral, formando una pareja diastereomérica (E. y Wilen S., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., 1994, página 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes quirales enantioméricamente puros, tales como derivados mentilo, seguido de la separación de los diastereómeros y la hidrólisis, rindiendo el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo el clorofornato de (-)-mentilo en presencia de base, o el éster de Mosher, el acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III, *J. Org. Chem.* 47:4165, 1982) de la mezcla racémica y el análisis del espectro de RMN- ^1H para la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos pueden separarse y aislarse mediante cromatografía de fase normal y reversa siguiendo métodos para la separación de las naftil-isoquinolinas atropisoméricas (patente WO n° 96/15111).

Mediante el método (3), puede separarse una mezcla racémica de dos enantiómeros mediante cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral (W.J. Lough, editor, Chapman and Hall, New York, *"Chiral Liquid Chromatography"*, 1989; Okamoto, *J. of Chromatogr.* 513:375-378, 1990). Los enantiómeros enriquecidos o

purificados pueden distinguirse mediante métodos utilizados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétrico, tales como la rotación óptica y el dicroísmo circular.

Administración y formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía convencional que resulte apropiada para la afección que debe tratarse. Entre las vías adecuadas se incluyen las vías oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal.

Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, portadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga y agentes activos adicionales. En el caso de que se desee la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de solución o suspensión adecuada para la inyección o infusión.

Una formulación típica se prepara mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un portador o excipiente. Los portadores y excipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y se describen en detalle, por ejemplo, Howard C. Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (8a edición, 2004); Alfonso R. Gennaro *et al.*, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20a edición, 2000); y Raymond C. Rowe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5a edición, 2005). Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, glidantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos, con el fin de proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Una forma de realización de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Utilización de compuestos de la invención

El presente documento describe métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediante la administración de uno o más compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, se trata un paciente humano con un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad para inhibir detectablemente la actividad de CHK1.

El presente documento describe además un método para tratar una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el mamífero.

El presente documento describe además un método para tratar o prevenir el cáncer, que incluye las condiciones posteriormente identificadas, en un mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el método comprende administrar en dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Debido a la capacidad de un inhibidor de CHK1 de potenciar la actividad de muchos agentes anticáncer, se espera que pueda tratarse un amplio abanico de tipos tumorales mediante las composiciones de la invención. Entre dichas afecciones se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, cardíacas: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; pulmonares: carcinoma broncogénico (de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; gastrointestinales: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma); de estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma); de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma); de intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma); de intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); de tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma celular transicional, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de

células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); de hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; óseos: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes maligno, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; del sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cervix (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores celulares de la granulosa-tecales, tumores de las células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides [rabdomyosarcoma embrionario], conductos de Falopio (carcinoma)); hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin [linfoma maligno]; piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevus displásico, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, soriasis; mama: carcinomas mamarios invasivos (carcinoma ductal invasivo y carcinoma lobular invasivo), etc., y glándulas adrenales: neuroblastoma. La expresión enfermedad hiperproliferativa incluye las afecciones anteriormente identificadas. La expresión "célula cancerosa" tal como se proporciona en la presente memoria incluye una célula afectada por cualquiera de las afecciones anteriormente identificadas.

Otra forma de realización de la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

Además, se describe en la presente memoria un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno modulado por CHK1 y/o CHK2, que comprende administrar en un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, se describe en la presente memoria un método para prevenir o tratar el cáncer, que comprende administrar en un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que presentan propiedades anticáncer.

Se espera que los inhibidores de CHK1 potencien la actividad de un amplio abanico de agentes anticáncer, al inducir dicho agente o agentes el punto de control del ciclo celular dependiente de CHK1.

La invención se refiere a una composición para la utilización en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de entre los inhibidores mitóticos, los agentes alquilantes, los antimetabolitos, el ADN o ARN antisentido, los antibióticos intercalantes, los inhibidores de factores de crecimiento, los inhibidores de la transducción de señales, los inhibidores del ciclo celular, los inhibidores enzimáticos, los moduladores de receptores de retinoides, los inhibidores del proteasoma, los inhibidores de la topoisomerasa, las modificaciones de la respuesta biológica, las antihormonas, los inhibidores de la angiogénesis, los antiandrógenos, los anticuerpos dirigidos, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y los inhibidores de la prenil-proteína transferasa.

El presente documento describe además un método para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero, que comprende administrar en dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de entre los inhibidores mitóticos, los agentes alquilantes, los antimetabolitos, el ADN o ARN antisentido, los antibióticos intercalantes, los inhibidores de factores de crecimiento, los inhibidores de la transducción de señales, los inhibidores del ciclo celular, los inhibidores enzimáticos, los moduladores de receptores de retinoides, los inhibidores del proteasoma, los inhibidores de la topoisomerasa, los modificadores de la respuesta biológica, las antihormonas, los inhibidores de la angiogénesis, los antiandrógenos, los anticuerpos dirigidos, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y los inhibidores de la prenil-proteína transferasa.

Otra forma de realización proporciona los compuestos de la presente invención para la utilización en terapia.

Otra forma de realización proporciona los compuestos de la presente invención para la utilización en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. En una forma de realización adicional, la enfermedad hiperproliferativa es el cáncer, incluyendo las afecciones anteriormente identificadas.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica para la utilización en la inhibición del crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un quimioterápico, en el que las cantidades del compuesto, estereoisómero o sal y del quimioterápico conjuntamente resultan efectivas para inhibir el crecimiento celular anormal. Son conocidos de la técnica muchos quimioterápicos. En determinadas formas de realización, el quimioterápico se selecciona de entre los inhibidores mitóticos, los agentes alquilantes, los antimetabolitos, el ADN o ARN antisentido, los antibióticos intercalantes, los inhibidores de factores del crecimiento, los inhibidores de la transducción de señales, los inhibidores del ciclo celular, los inhibidores enzimáticos, los moduladores de receptores de retinoides, los inhibidores del proteasoma, los inhibidores de la topoisomerasa, los modificadores de la respuesta biológica, las antihormonas, los inhibidores de la angiogénesis, los antiandrógenos, los anticuerpos dirigidos, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y/o los inhibidores de la prenil-proteína transferasa.

El presente documento describe además un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero o para tratar un trastorno hiperproliferativo, en el que el método comprende administrar en el mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con terapia de radiación, en el que las cantidades del compuesto o sal, en combinación con la terapia de radiación resultan efectivas para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar terapia de radiación son conocidas de la técnica, y estas técnicas pueden utilizarse en la terapia de combinación descrita en la presente memoria. La administración de los compuestos de la invención en dicha terapia de combinación puede determinarse tal como se ha descrito en la presente memoria.

Se cree que los compuestos de la presente invención pueden provocar que las células anormales sean más sensibles al tratamiento de radiación con el fin de eliminar y/o inhibir el crecimiento de dichas células. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, el presente documento describe además un método para sensibilizar las células anormales en un mamífero al tratamiento de radiación, que comprende administrar en el mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo dicha cantidad efectiva para sensibilizar las células anormales al tratamiento de radiación. La cantidad del compuesto, estereoisómero o sal que debe utilizarse en dicho método puede determinarse según medios para la determinación de las cantidades efectivas de dichos compuestos indicados en la presente memoria o mediante métodos conocidos por el experto en la materia.

Otra forma de realización de la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades hiperproliferativas. En una forma de realización adicional, la enfermedad hiperproliferativa puede ser el cáncer, incluyendo las afecciones anteriormente identificadas.

Otra forma de realización proporciona la utilización de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento, para la utilización como inhibidor de CHK1 y/o de CHK2 en el tratamiento de un paciente sometido a terapia para el cáncer.

En otra forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para la utilización en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

En otra forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para la utilización en el tratamiento del cáncer.

Terapia de combinación

Los compuestos de la presente invención y los estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o más fármacos adicionales, incluyendo compuestos que funcionan mediante un mecanismo de acción diferente. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación preferentemente presenta actividades complementarias al compuesto de la presente invención, de manera que no se afecten negativamente entre sí. Dichas moléculas se encuentran convenientemente presentes en combinación en cantidades que resultan efectivas para el propósito pretendido. Los compuestos pueden administrarse conjuntamente en una composición farmacéutica unitaria o separadamente y, al administrarse separadamente, pueden administrarse simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede llevarse a cabo en tiempos próximos o distantes.

Ejemplos

Con el fin de ilustrar la invención se incluyen los ejemplos siguientes. Sin embargo, debe apreciarse que los presentes ejemplos no limitan la invención y únicamente pretenden sugerir un método de poner en práctica la

invención. El experto en la materia reconocerá que las reacciones químicas indicadas pueden adaptarse fácilmente para preparar algunos otros compuestos de la invención y algunos métodos alternativos para preparar los compuestos de la presente invención se considera que se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados según la invención puede llevarse a cabo con éxito mediante modificaciones que resultarán evidentes para el experto en la materia, por ejemplo mediante la protección apropiada de grupos de interferencia, mediante la utilización de otros reactivos adecuados conocidos en la técnica aparte de los indicados y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones dadas a conocer en la presente memoria o conocidas de la técnica resultan aplicables a la preparación de otros compuestos de la invención.

En los Ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se indican en grados centígrados. Los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales, tales como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar o TCI, y se utilizaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario.

Las reacciones indicadas a continuación se llevaron a cabo bajo una presión positiva de nitrógeno o argón, o en un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en solventes anhidros, y los matraces de reacción se dotaron típicamente de septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa. El material de vidrio se secó en el horno y/o se secó al calor.

La cromatografía de columna se llevó a cabo en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que presentaba una columna de gel de sílice o en un cartucho de sílice SepPak (Waters) o en un sistema SP4 de Biotage utilizando columnas C18H (a menos que se indique lo contrario). Se registraron los espectros de RMN-¹H en un instrumento Varian funcionando a 400 MHz. Los espectros de RMN-¹H se obtuvieron en soluciones de CDCl₃, DMSO-d₆, CH₃OD o d₆-acetona (expresados en ppm) utilizando TMS como el estándar de referencia. Al informar de las multiplicidades de pico, se utilizaron las abreviaturas siguientes: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, en caso de proporcionarse, se expresan en Hertz (Hz).

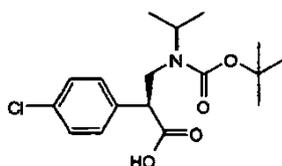
Ejemplo A

Ensayo enzimático de CHK1

Los compuestos se diluyeron en dimetilsulfóxido ("DMSO") en diluciones en serie de 3 veces y después se añadieron a la reacción, proporcionando una concentración final de DMSO al 1%. Los compuestos se sometieron a ensayo en un ensayo enzimático utilizando el dominio de cinasa de CHK1 humana, aminoácidos 1 a 273, con 10 residuos de histidina adicionales en el extremo carboxi-terminal, purificados a partir de baculovirus. El sustrato era péptido S/T11 Omnia fluorescente de Invitrogen. El ensayo contenía HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, Triton-X100 al 0,01%, enzima CHK1 0,5 nM, sustrato de péptido S/T 11 2 μM, ATP 60 M, compuesto de ensayo, DMSO al 1%, en un volumen de reacción de 25 μl. El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente en placas de polipropileno blancas de 384 pocillos (disponibles de Nunc, Inc., de Naperville, IL), recogiendo datos cada 50 segundos durante 45 minutos en un lector de placas Envision (PerkinElmer, Inc., de Waltham, MA), excitación: 340 nM, emisión: 495 nM. Los datos recogidos de cada pocillo se ajustaron a una línea recta y las tasas resultantes se utilizaron para calcular un porcentaje de control. Los valores de IC₅₀ para cada compuesto de ensayo se determinaron a partir de los gráficos de porcentaje de control frente concentración de compuesto utilizando una ecuación de ajuste de cuatro parámetros.

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 38 se sometieron a ensayo en el ensayo anteriormente indicado y se encontró que presentaban una IC₅₀ inferior a 10 μM.

Ejemplo B



Ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil)(isopropil)amino-2-(4-clorofenil)propanoico

Se disolvieron/suspendieron 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (36,7 g, 199 mmoles) y paraformaldehído (6,27 g, 209 mmoles) en DMSO (400 ml) y se trataron con NaOMe (537 mg, 9,94 mmoles). La mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas hasta completarse el análisis de cromatografía en capa fina ("TLC") del crudo. La reacción se vertió en agua helada (700 ml, emulsión blanca) y se neutralizó mediante la adición de solución 1 M de HCl. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X) y las capas orgánicas se agruparon. La capa orgánica se lavó con agua (2X), solución hipersalina (1X), se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío,

proporcionando el producto crudo en forma de aceite. El residuo se cargó en un filtro grande fritado con gel de sílice y se eluyó con hexanos:acetato de etilo 9:1 hasta recoger el material de partida/olefina. A continuación se eluyó el tapón con hexanos:acetato de etilo 1:1 hasta eluir por completo el producto deseado puro. Las fracciones puras concentradas rindieron 2-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropanoato de metilo en forma de un aceite (39,4 g, 92%).

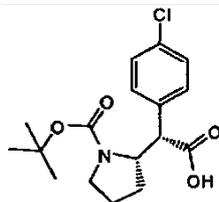
5 Se disolvió 2-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropanoato de metilo (39,4 g, 184 mmoles) en diclorometano ("DCM", 500 ml) y se trató con trietilamina ("TEA", 64,0 ml, 459 mmoles). La solución se enfrió a 0°C y se trató lentamente con MsCl (15,6 ml, 202 mmoles), después se dejó bajo agitación durante 30 minutos hasta completar el análisis de TLC. La solución se dividió con solución 1 N de HCl y la capa acuosa se extrajo una vez con DCM. La capa orgánica agrupada se lavó una vez con solución 1 N de HCl, se separó, se lavó con solución diluida de NaHCO₃, y se separó. 10 La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite. El residuo se cargó en un filtro fritado grande con un tapón de gel de sílice y se eluyó con hexanos:acetato de etilo 9:1, proporcionando el producto deseado puro mediante análisis de TLC. Las fracciones puras concentradas proporcionaron 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo en forma de un aceite (30,8 g, 85%). Este 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (500 mg, 2,54 mmoles) se añadió en forma de una solución en THF (1,35 ml) a una solución bajo agitación de i-PrNH₂ (217 µl, 2,54 mmoles) en THF (5,0 ml) a 0°C. La reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche hasta completarse el análisis de LCMS. Se añadió Boc₂O (584 µl, 2,54 mmoles) a la amina bajo agitación mediante una pipeta. Se dejó la reacción bajo agitación durante la noche hasta completarse los análisis de LCMS y TLC de la mezcla. La solución se concentró al vacío, proporcionando 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo en forma de un aceite (854 mg, 94%). LC/MS (APCI+) *m/z* 256,1 [M-Boc]+.

25 Se disolvió 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (133 g, 374 mmoles) en THF (1,0 l) y se trató con trimetilsilanolato de potasio ("KOTMS", 56,0 g, 392 mmoles) a temperatura ambiente. Se dejó la mezcla bajo agitación durante la noche hasta completar el análisis de LCMS del crudo. Se concentró la mezcla al vacío, proporcionando una espuma húmeda, que se dejó secar bajo vacío durante la noche, proporcionando 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio en forma de sólido (148,7 g, 105%). LC/MS (APCI+) *m/z* 242,1 [M-Boc-K]+.

30 Se disolvió 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio (77,2 g, 203 mmoles) en THF (515 ml) y se trató con cloruro de pivaloilo (26,3 ml, 213 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó bajo agitación durante 3 horas para formar el anhídrido mixto. Se disolvió (S)-4-(benciloxazolidón-2-ona (46,1 g, 260 mmoles) en THF (600 ml) y se enfrió a -78°C en un matraz separado. La solución se trató con n-BuLi (102 ml de una solución 2,50 M en hexanos, 254 mmoles) y se dejó bajo agitación durante una hora. La solución de anhídrido preparada se añadió a la Li-oxazolidinona bajo agitación mediante una cánula y la mezcla se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se refrescó con la adición de solución saturada de cloruro amónico y después se dividió entre más agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo varias veces y las capas orgánicas se agruparon. La capa orgánica se lavó con agua, después con solución hipersalina, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó/se separó (diastereómeros) mediante cromatografía (gel de sílice eluido con hexanos:acetato de etilo 4:1), proporcionando los diastereómeros completamente separados en forma de aceites viscosos: (R)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidín-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (12,16 g, 24% basado en 1/2 del racemato ácido) y (S)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidín-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (39,14 g, 77% basado en 1/2 del racemato ácido). LC/MS (APCI+) *m/z* 401,2 [M-Boc]+.

45 Se añadió LiOH-H₂O (168 mg, 4,00 mmoles) a una solución bajo agitación de THF (30 ml) y agua (15 ml) a temperatura ambiente hasta su disolución. La mezcla se trató con peróxido de hidrógeno (658 µl de una solución al 35% en peso en agua, 8,00 mmoles) y se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió (S)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidín-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (1,00 g, 2,00 mmoles) gota a gota mediante un embudo de adición en forma de una solución en THF (15 ml) durante 10 minutos. La mezcla se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente hasta completarse el análisis de LCMS del crudo. La reacción se enfrió a 0°C y después se trató con solución 1 M de Na₂SO₃ (9,00 ml) mediante un embudo de adición durante un periodo de 10 minutos. Tras completar la adición, se dejó que se calentase la mezcla hasta la temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró para eliminar el THF y después se diluyó con agua. La capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (descartado). La capa acuosa se dividió con acetato de etilo y después se añadió HCl 1 M gota a gota bajo agitación hasta alcanzar un pH de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y se agruparon las capas orgánicas. La fase orgánica se lavó con solución hipersalina, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto aceite se secó bajo alto vacío durante una hora, proporcionando ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico en forma de aceite viscoso/espuma (685 mg, 100%). LC/MS (APCI+) *m/z* 242,1 [M-Boc]+.

Ejemplo C

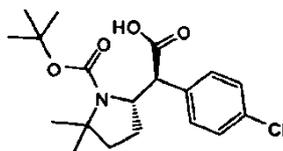
5 Ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidín-2-il)-2-(4-clorofenil)acético

Se combinaron ácido 2-(4-clorofenil)acético (20,00 g, 117,2 mmoles) y (R)-4-benciloxazolidín-2-ona (10,39 g, 58,62 mmoles) en tolueno (100 ml). Se añadió trietilamina (32,68 ml, 234,5 mmoles) y la solución se calentó a 80°C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de pivaloilo (14,42 ml, 117,2 mmoles) en tolueno (25 ml). Tras la adición, la mezcla se calentó bajo reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió y se lavó con HCl 2 N (2X), agua, Na₂CO₃ al 5% (2X), NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío formando un sólido. El sólido crudo se sometió a cromatografía en SiO₂, eluyendo con hexano/acetato de etilo 4:1. Se recuperó (R)-4-bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidín-2-ona en forma de un sólido (30,7 g, 80%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,34-7,26 (m, 7H), 7,16-7,11 (m, 2H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,35-4,16 (m, 4H), 3,26 (dd, J₁=2,9, J₂=13,2, 1H), 2,76 (dd, J₁=9,3, J₂=13,2, 1H).

Se disolvió 2-oxopirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (12,33 g, 66,57 mmoles) en Et₂O (60 ml) y se enfrió a -78°C. La suspensión se trató gota a gota con hidruro de diisobutil-aluminio ("DIBAL-H", 45,27 ml, 67,90 mmoles; 1,5 M en tolueno) y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente en un baño y se agitó durante la noche. La reacción se refrescó mediante la adición de una solución de hidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,075 g) en MeOH (75 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión se concentró al vacío formando un sólido. Ésta se resuspendió en una mezcla de sal de Rochelle (0,5 N) y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con cloruro de metileno (2X). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite. Se enfrió a 0°C una solución de cloruro de titanio (IV) (10,0 ml, 10,0 mmoles, 1 M en tolueno) y se trató con una solución de (R)-4-bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidín-2-ona (3,00 g, 9,10 mmoles) disuelto en diclorometano (20 ml). Tras 5 minutos, se añadió diisopropil-etilamina (1,74 ml, 10,0 mmoles). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0°C y después se enfrió a -20°C. Se añadió una solución de 2-metoxipirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (2,55 g, 13,65 mmoles) disuelta en diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó a -20°C durante 75 minutos. La mezcla se refrescó con NH₄Cl saturado (aproximadamente 100 ml) y se diluyó con agua para disolver los sólidos. Tras la separación, la capa acuosa se lavó con cloruro de metileno (3X). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (2X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El aceite recuperado se sometió a cromatografía en SiO₂, eluyendo con hexano/acetato de etilo 8:1. Se recuperó 2-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidín-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)pirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en forma de espuma pegajosa (1,55 g, 40%). EM (APCI+) [M+Na] 521,1.

Se añadió hidrato de hidróxido de litio (0,0471 g, 1,12 mmoles) a una solución de THF/agua (3:1, 19 ml) y se agitó hasta la disolución. La mezcla se enfrió a 0°C y se trató con peróxido de hidrógeno al 30% (0,231 ml, 2,24 mmoles) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de 2-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidín-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)pirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,280 g, 0,561 mmoles) en THF (2 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. La TLC no mostró ningún progreso, por lo tanto se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió mediante la adición de Na₂SO₃ 1,5 M (1 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y se separó. La parte acuosa se lavó (2X) con Et₂O, después se ajustó a un pH de 1 con HCl 3 N. La parte acuosa se extrajo (3X) con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (2X), NaCl saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío formando un aceite espeso que solidificó lentamente, proporcionando ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidín-2-il)-2-(4-clorofenil)acético en forma de una espuma (0,55 g, 72%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,30 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 4,53-4,40 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 3,34-3,22 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo D

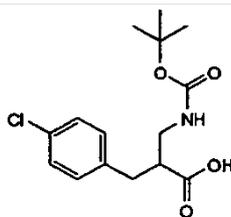
55 Ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidín-2-il)-2-(4-clorofenil)acético

La 5,5-dimetilpirrolidín-2-ona (0,108 g, 0,953 mmoles; puede prepararse tal como se describe en Ganem B. y Osby JO, Tet. Lett. 26:6413, 1985) se disolvió en THF (3 ml) y se enfrió a -20°C. La solución se trató con hexametildisilazida de litio ("LHMDS", 1,05 ml, 1,05 mmoles) y se agitó a -20°C durante 30 minutos. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,250 g, 1,14 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y después se refrescó con NH₄Cl saturado, se diluyó con acetato de etilo y se separó. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl saturado, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío hasta formar un aceite. El producto crudo se sometió a cromatografía en SiO₂ y se eluyó con hexanos/acetato de etilo 4:1. Se recuperó 2,2-dimetil-5-oxopirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (Rf de 0,11 en hexanos/acetato de etilo 4:1) en forma de un sólido (0,087 g, 43%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,48 (t, J=7,8, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,47 (s, 6H).

Se disolvió 2,2-dimetil-5-oxopirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,17 g, 5,49 mmoles) en Et₂O (15 ml) y se enfrió a -78°C. La solución se trató con DIBAL-H (3,73 ml, 5,60 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas y después se calentó hasta la temperatura ambiente durante la noche. La reacción se refrescó mediante la adición de una alícuota (7 ml) de una solución de hidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,012 g) en MeOH (12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La suspensión se concentró al vacío y se resuspendió en una mezcla de sal de Rochelle (0,5 N) y acetato de etilo. Tras la separación, la parte acuosa se lavó con acetato de etilo (2X). A continuación, las capas orgánicas agrupadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío formando un aceite (92%). Una solución de cloruro de titanio (IV) (3,71 ml, 3,71 mmoles) en tolueno se enfrió a 0°C y se trató con una solución de (R)-4-bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidín-2-ona (1,11 g, 3,38 mmoles) disuelta en diclorometano (7 ml). Tras 5 minutos, se añadió diisopropiletilamina (0,647 ml, 3,71 mmoles). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0°C y después se enfrió a -20°C. Se añadió una solución de 5-hidroxi-2,2-dimetilpirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,09 g, 5,06 mmoles) en diclorometano (7 ml) y la mezcla se agitó a -20°C durante 75 minutos. La reacción se refrescó con NH₄Cl saturado (aproximadamente 4 ml) y se diluyó con agua para disolver los sólidos. Tras la separación, la parte acuosa se lavó con cloruro de metileno (3X). Las capas orgánicas agrupadas se sometieron a cromatografía en SiO₂ y se eluyeron con hexanos/acetato de etilo 9:1, produciendo 5-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidín-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,62 g, 61%). EM (ESI+) [M+H] 526,7/528,8.

Se preparó ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidín-2-il)-2-(4-clorofenil)acético siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo C utilizando 5-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidín-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,33-7,21 (m, 4H), 4,60-4,51 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo E



Ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorobencil)propanoico

Se añadió gota a gota SOCl₂ puro (25,7 g, 216,7 mmoles) a una solución a -60°C de MeOH (100 ml). Tras completar la adición, se añadió en varias partes ácido 3-(4-clorofenil)propanoico (10,0 g, 54,1 mmoles). Tras completar la adición, se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, la reacción se concentró a sequedad y el residuo resultante se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, proporcionando 3-(4-clorofenil)propanoato de metilo en forma de un aceite (10,48 g, 97%).

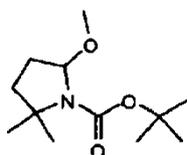
Se añadió BuLi (5,2 ml, 1,6 M en hexanos) a una solución a 0°C de diisopropilamina (0,91 g, 9,0 mmoles) en THF (40 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se enfrió a -78°C. Se añadió lentamente una solución de 3-(4-clorofenil)propanoato de metilo (1,5 g, 7,5 mmoles) en THF (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 40 minutos. A continuación se añadió una solución de 2-bromoacetato de terc-butilo (4,4 g, 22,7 mmoles) en THF (5 ml). Seguidamente la reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación la reacción se refrescó con NH₄Cl saturado y se concentró para eliminar el THF. Seguidamente la reacción se extrajo con EtOAc y los extractos agrupados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío, proporcionando 2-(4-clorobencil)succinato de 4-terc-butil-1-metilo (1,91 g, 81%) en forma de un aceite.

Se añadió gota a gota TFA (15 ml) a una solución de 2-(4-clorobencil)succinato de 4-terc-butil-1-metilo (1,91 g, 6,1 mmoles) en DCM (30 ml) a 0°C. La mezcla de reacción seguidamente se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Seguidamente la reacción se concentró hasta sequedad, proporcionando ácido 3-(4-clorobencil)-4-metoxi-4-oxobutanoico en forma de un jarabe (1,55 g, 95%), que se utilizó sin purificación adicional.

Se añadió difenilfosforil-azida (2,1 g, 76 mmoles) a una solución de ácido 3-(4-clorobencil)-4-metoxi-4-oxobutanoico (1,6 g, 6,4 mmoles) y TEA (0,97 g, 9,58 mmoles) en t-BuOH (40 ml). A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta el reflujo y se agitó durante 6 horas. Seguidamente la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta formar un aceite. La purificación mediante cromatografía de columna hexano:EtOAc 9:1 a 5:1 proporcionó 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorobencil)propanoato de metilo (0,64 g, 31%).

Se añadió LiOH-H₂O (0,09 g, 2,1 mmoles) a una solución de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorobencil)propanoato de metilo (0,64 g, 1,9 mmoles) en THF:H₂O 2:1 (20 ml). A continuación la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después se diluyó con H₂O (50 ml) y se lavó con éter (50 ml). Seguidamente la capa acuosa se acidificó con KHSO₄ sólido, se saturó con NaCl sólido y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío, proporcionando ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorobencil)propanoico (0,523 g, 85%) en forma de un sólido. EM ESI (-) *m/z* 312 detectado.

Ejemplo F

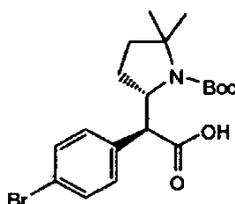


5-Metoxi-2,2-dimetilpirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 5,5-dimetilpirrolidín-2-ona (0,108 g, 0,953 mmoles, preparado tal como se describe en Ganem B. *et al.*, Tet. Lett. 26:6413, 1985) en THF (3 ml) y se enfrió a -20°C. La solución se trató con LHMDs (1,05 ml, 1,05 mmoles) y se agitó a -20°C durante 30 minutos. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,250 g, 1,14 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y después se refrescó con NH₄Cl saturado, se diluyó con acetato de etilo y se separó. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl saturado, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío hasta formar un aceite. El producto crudo se sometió a cromatografía en SiO₂ y se eluyó con hexanos/acetato de etilo 4:1. Se recuperó 2,2-dimetil-5-oxopirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (R_f de 0,11 en hexanos/acetato de etilo 4:1) en forma de un sólido (43%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,48 (t, J=7,8, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,47 (s, 6H).

Se añadió por partes DIBAL-H (73,65 ml, 110,5 mmoles, 1,5 M en tolueno) a una solución de 2,2-dimetil-5-oxopirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (23,10 g, 108,3 mmoles) en Et₂O seco (200 ml) enfriado a -78°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se refrescó con NH₄OH (50 ml) y se agitó durante 20 minutos. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se añadió sal de Rochelle 0,5 M (100 ml) y se separaron las capas. La fracción orgánica se lavó con sal de Rochelle 0,5 M (2x100 ml), solución hipersalina (100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró hasta formar un aceite. El aceite se introdujo en una solución de monohidrato de p-TsOH (2,06 g, 10,8 mmoles) en MeOH (200 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se concentró, se introdujo en EtOAc (200 ml), se lavó con Na₂CO₃ saturado (2x100 ml), solución hipersalina (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró, proporcionando 5-metoxi-2,2-dimetilpirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (24,07 g, rendimiento de 96,9%) en forma de un aceite.

Ejemplo G



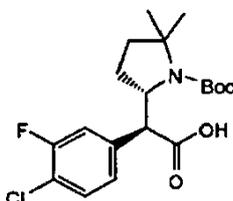
Ácido (S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidín-2-il)acético

Se combinaron ácido 2-(4-bromofenil)acético (7,85 g, 36,5 mmoles) y (R)-4-benciloxazolidín-2-ona (3,23 g, 18,3 mmoles) en tolueno (30 ml) y trietilamina (10,2 ml, 73,0 mmoles). A continuación, la solución se calentó a 80°C y se añadió lentamente una solución de cloruro de pivaloilo (4,49 ml, 36,5 mmoles) en tolueno (7,5 ml). La reacción se calentó a 110°C y se agitó durante la noche. A continuación la reacción se enfrió y la solución en tolueno se lavó con HCl 2 N, agua, Na₂CO₃ al 5% y solución hipersalina y después se secó sobre Na₂SO₄. Tras la eliminación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando (R)-4-bencil-3-(2-(4-bromofenil)acetil)oxazolidín-2-ona (5,65 g, 83%) en forma de un sólido.

Se añadió TiCl₄ en tolueno (3,52 ml, 3,52 mmoles) a una solución de (R)-4-bencil-3-(2-(4-bromofenil)acetil)oxazolidín-2-ona (1,26 g, 3,35 mmoles) en DCM (30 ml) a -78°C. A continuación se añadió DIEA (0,64 ml, 3,69 mmoles) a la solución bajo agitación fría. La reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos, seguido de la adición de una solución de 5-metoxi-2,2-dimetilpirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 4,36 mmoles, ver el Ejemplo F) en DCM (10 ml). A continuación la reacción se calentó a -10°C y se agitó durante 2 horas. La reacción se refrescó con una solución saturada de NH₄Cl (20 ml) y la fracción orgánica se aisló, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando 5-((R)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidín-3-il)-1-(4-bromofenil)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,63 g, 85%) en forma de un sólido.

Se añadió H₂O₂ al 30% (0,67 ml, 7,0 mmoles) a una solución de LiOH-H₂O (0,24 g, 5,60 mmoles) en THF/agua (2:1, 93 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, la solución se enfrió a 0°C y se trató con una solución de 5-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidín-3-il)-1-(4-bromofenil)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,60 g, 2,80 mmoles) en THF (10 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, la reacción se enfrió a 0°C y se trató con Na₂SO₃ 1 M (10 ml) y se agitó durante 10 minutos. Seguidamente la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. A continuación la reacción se concentró y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). La capa acuosa seguidamente se acidificó con HCl 1 N hasta un pH de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 y se extrajo con DCM (2x20 ml). Las fracciones en DCM agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando ácido (S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidín-2-il)acético (1,01 g, rendimiento de 87%) en forma de un sólido. EM ESI (+) *m/z* 412 detectado.

Ejemplo H



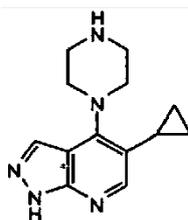
Ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidín-2-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)acético

Se disolvió ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenil)acético (1,00 g, 5,30 mmoles) en THF (14 ml) a 0°C y se trató con trietilamina (0,81 ml, 5,8 mmoles). A continuación, se añadió cloruro de pivaloilo (0,69 ml, 5,6 mmoles) a la solución y la mezcla se dejó bajo agitación durante una hora a 0°C. En un matraz separado, se disolvió (R)-4-benciloxazolidín-2-ona (0,987 g, 5,57 mmoles) en THF (14 ml) a -78°C y se trató con *n*-BuLi (2,54 ml, 5,83 mmoles). La solución aniónica anteriormente indicada se agitó durante 20 minutos y después se introdujo con una cánula en el anhídrido a -78°C. A continuación, la reacción se dejó bajo agitación durante una hora a -78°C y después se calentó a 0°C durante dos horas. La mezcla se refrescó con la adición de solución saturada de NH₄Cl (20 ml) y se concentró al vacío. Seguidamente el residuo resultante se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo y las fracciones orgánicas se agruparon, se lavaron con solución hipersalina, se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexanos:acetato de etilo 3:1), proporcionando (R)-4-bencil-3-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)acetil)oxazolidín-2-ona (0,95 g, 51%) en forma de un aceite, que solidificó tras dejarlo reposar.

Se añadió TiCl₄ en tolueno (7,79 ml, 7,79 mmoles) a una solución de (R)-4-bencil-3-(2-(4-cloro-3-fluorofenil)acetil)oxazolidín-2-ona (2,58 g, 7,42 mmoles) en DCM (60 ml). Se añadió DIEA (1,42 ml, 8,16 mmoles) a dicha solución fría bajo agitación, seguido de una solución de 5-metoxi-2,2-dimetilpirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (2,21 g, 9,65 mmoles) en DCM (20 ml). La reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C y después se calentó a -10°C y se agitó durante 3 horas. La reacción se refrescó con una solución saturada de NH₄Cl (20 ml) y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. Tras eliminar el solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando 5-((R)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidín-3-il)-1-(4-bromofenil)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (2,62 g, 65%) en forma de un sólido.

Se añadió H₂O₂ al 30% (0,159 ml, 1,65 mmoles) a una solución de LiOH-H₂O (0,055 g, 1,32 mmoles) en THF:H₂O 2:1 (40 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos y después se enfrió a 0°C. A continuación se añadió lentamente una solución de 5-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidín-3-il)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,360 g, 0,660 mmoles) en THF (3 ml). Tras completar la adición, se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0°C y se añadió Na₂SO₃ 1 M (4 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos adicionales. A continuación, la reacción se concentró al vacío para eliminar el THF, y la mezcla resultante se lavó con EtOAc. Seguidamente la fracción orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando sal sódica de ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidín-2-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)acético (0,24 g, 94%) en forma de unos polvos. EM ESI (+) *m/z* 386 detectado.

Ejemplo I



5-Ciclopropil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Una solución de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ol (10,00 g, 39,17 mmoles, preparada tal como se describe en el documento WO 2007/103308) en etanol absoluto (220 ml) se enfrió a 0°C, se trató gota a gota con bromo (2,15 ml, 43,09 mmoles) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. A continuación se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. Tras 30 minutos se añadieron agua (150 ml) y HCl concentrado (10 ml) a la suspensión, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El sólido formado se filtró y se lavó con agua (3x20 ml), seguido de EtOH (2x20 ml). El sólido recogido se trituró con CH₃CN, se filtró, se lavó con CH₃CN adicional (2x10 ml) y se secó al aire, proporcionando 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ol (10,90 g, rendimiento de 83%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 333,9 (M+H)⁺, tiempo de retención=2,33 minutos.

Una solución de 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ol (10,85 g, 32,5 mmoles) en DMF (130 ml) se añadió gota a gota a una suspensión bajo agitación de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 1,56 g, 39 mmoles) en DMF (70 ml) a temperatura ambiente. Tras completar la adición, la mezcla se agitó a 40°C durante 30 minutos. La solución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (13,92 g, 38,96 mmoles). Tras 1 hora, se añadió piperazín-1-carboxilato de terc-butilo sólido (13,3 g, 71,43 mmoles) en 2 partes bajo agitación, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió una solución saturada de NH₄Cl (100 ml), agua (50 ml) y EtOAc (250 ml) a la mezcla de reacción. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 l). Las fases orgánica agrupadas se lavaron con agua (1x50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se cristalizó a partir de EtOAc en ebullición (~30 ml) y hexano (~10 ml). El sólido formado se filtró, se lavó con hexano adicional (2x10 ml) y se secó, proporcionando 4-(5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (14,8 g, rendimiento de 91%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 504 (M+H)⁺, tiempo de retención=4,56 minutos.

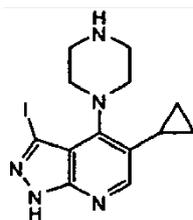
Se añadió bromuro de ciclopropilcinc (II) (2,5 ml, 2,49 mmoles) a una solución de 4-(5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,995 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (86 mg, 0,075 mmoles) en THF (5 ml) bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó a 75°C (baño de aceite) bajo una atmósfera de N₂ durante 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en fase inversa C18 (Biotage 25M+) en una unidad SP4 de Biotage utilizando un gradiente de CH₃CN/agua de 15% a 90% (14 CV). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se eliminaron los solventes. El residuo se evaporó del CH₃CN (3x20 ml) y se secó, proporcionando 4-(5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (275 mg, rendimiento de 60%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 464,2 (M+H)⁺, R_t=4,32 minutos.

Se trató 4-(5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (275 mg, 0,593 mmoles) con TFA/CH₂Cl₂ al 25% durante 30 minutos. A continuación, se eliminó el solvente al vacío y el residuo se evaporó del tolueno (3x10 ml), proporcionando la sal TFA cruda de 5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-

(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (220 mg, rendimiento de 102%). LCMS (APCI+) m/z 364,1 (M+H)⁺, R_t =2,61 minutos.

5 Se añadió TFA puro (10 ml) a 5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (215 mg, 0,592 mmoles) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 2 horas. A continuación, se eliminó la TFA bajo presión reducida y el residuo aceitoso se evaporó del CH_2Cl_2 (2x50 ml). Se añadió HCl 2 M en éter (10 ml) al residuo y se sonizó durante unos cuantos minutos, proporcionando un sólido. A continuación, se eliminaron los solventes y el residuo obtenido se evaporó del HCl 2 M adicional en éter (10 ml). El residuo resultante se trituró con Et_2O y el sólido formado se filtró, se lavó con éter (2x5 ml) y se secó, proporcionando sal hidroc্লoruro de 5-ciclopropil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (183 mg, rendimiento de 95%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) m/z 244,1 (M+H)⁺, tiempo de retención=1,66 minutos.

Ejemplo J



15

5-Ciclopropil-3-yodo-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

20 Una mezcla de sal hidroc্লoruro de 5-ciclopropil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (2,3 g, 7,27 mmoles, ver el Ejemplo 1), dicarbonato de di-terc-butilo (3,17 g, 14,5 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropán-2-amina (5,1 ml, 29 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continuación se eliminó el solvente. El residuo obtenido se disolvió en THF/MeOH (10:1, 100 ml) y se trató con hidrato de hidróxido de litio (916 mg, 21,8 mmoles) en agua (10 ml). Tras 18 horas, se eliminaron los solventes al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2x30 ml). Se separaron las capas, y la capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF:MeOH (100 ml) y se trató nuevamente con LiOH·H₂O (610 mg, 14,53 mmoles) en agua (10 ml) durante 18 horas. A continuación, se eliminaron los solventes al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (250 ml). La capa orgánica resultante se lavó con agua (2x50 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 4-(5-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo crudo (1,48 g, rendimiento de 59%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) m/z 344,1 (M+H)⁺.

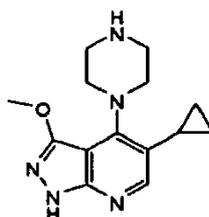
30

35 Una de 4-(5-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-2-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,44 g, 4,2 mmoles) e hidróxido potásico en polvo (692 mg, 10,5 mmoles) en DMF (20 ml) se trató con yodo (2,13 g, 8,39 mmoles) y la mezcla se calentó a 60°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó sucesivamente con una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2x20 ml) y agua (2x50 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 4-(5-ciclopropil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo crudo (2 g, rendimiento de 102%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) m/z 470,1 (M+H)⁺.

40 Una mezcla de 4-(5-ciclopropil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-2-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,426 mmoles) y HCl 4 N en dioxano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se eliminó el solvente al vacío y el residuo se trituró con CH_3CN . El sólido formado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó, proporcionando sal hidroc্লoruro de 5-ciclopropil-3-yodo-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (179 mg, rendimiento de 95%) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (br s, 2H), 8,32 (s, 1H), 3,67-3,62 (m, 4H), 3,42-3,35 (m, 4H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,07-1,01 (m, 2H), 0,80-0,76 (m, 2H); LCMS (APCI+) m/z 370 (M+H)⁺, tiempo de retención=1,87 minutos.

45

Ejemplo K



50

5-Ciclopropil-3-metoxi-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Una mezcla de dihidrocloruro de 5-ciclopropil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (2,30 g, 7,27 mmoles), dicarbonato de di-terc-butilo (3,17 g, 14,5 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropán-2-amina (5,08 ml, 29,1 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se eliminó el solvente. La mezcla de reacción se disolvió en THF/MeOH (10:1, 100 ml), se trató con una solución de hidróxido de litio (0,916 g, 21,8 mmoles) en agua (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (2x30 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, proporcionando el producto crudo 4-(5-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,48 g, 4,31 mmoles, rendimiento de 59%) en forma de un sólido.

Una mezcla de 4-(5-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,44 g, 4,19 mmoles) e hidróxido potásico en polvo (0,692 g, 10,5 mmoles) en DMF (20 ml) se trató con yodo (2,13 g, 8,39 mmoles) y la mezcla se calentó a 60°C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó sucesivamente con solución saturada de Na₂S₂O₃ (2x20 ml) y agua (2x50 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 4-(5-ciclopropil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo crudo (2,01 g, 4,28 mmoles, rendimiento de 100%) en forma de un sólido.

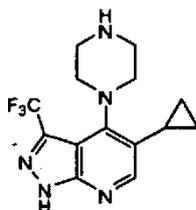
Se añadió lentamente 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,734 g, 4,69 mmoles) a una mezcla bajo agitación de 4-(5-ciclopropil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 4,26 mmoles) y carbonato potásico (0,883 g, 6,39 mmoles) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente y seguidamente la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (100 ml) a la mezcla y se separaron las fases. La suspensión orgánica se lavó con agua (3x50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el crudo en forma de un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (Biotage Flash 40M+), eluyendo con EtOAc/hexano al 15%, proporcionando 4-(5-ciclopropil-3-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,44 g, rendimiento de 57%) en forma de un sólido.

Se introdujeron en tolueno (3 ml), 4-(5-ciclopropil-3-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,35 g, 0,59 mmoles), Cu(I)I (113 mg, 0,59 mmoles), KF sobre Al₂O₃ (al 40%) (241 mg, 4,15 mmoles), 1,10-fenantrolina (107 mg, 0,59 mmoles) y MeOH (1,2026 ml, 29,688 mmoles), se desgasificó bajo argón y después se calentó a 110°C durante la noche. A continuación se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadió EtOAc y la reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. Seguidamente se concentró el filtrado y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexanos:EtOAc 1:1), proporcionando el producto 4-(5-ciclopropil-3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,21 g, rendimiento de 71%).

Se introdujo en DCM (5 ml), 4-(5-ciclopropil-3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g, 0,608 mmoles), seguidamente se añadió TFA (1,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró a sequedad, proporcionando el producto crudo 5-ciclopropil-3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,239 g, cuant.), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Se introdujo en TFA puro (5 ml) 5-ciclopropil-3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (239 mg, 0,6 mmoles) y se calentó a 100°C durante 15 horas. A continuación, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM mínimo y se añadió a una solución bajo agitación de HCl 1 M en éter. El sólido amarillo resultante se filtró, se lavó con éter y se secó, proporcionando hidrocloreto de 5-ciclopropil-3-metoxi-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (88 mg, rendimiento de 53%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 274 (M+H)+.

Ejemplo L



5-Ciclopropil-4-(piperazín-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

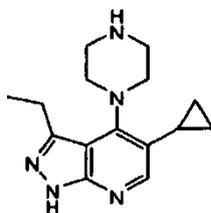
Se introdujeron 4-(5-ciclopropil-3-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,5 mmoles), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,23 ml, 1,8 mmoles) y CuI (97 mg, 0,5 mmoles) en DMF (5 ml) y se calentaron a 100°C durante 1 hora. A continuación, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió EtOAc. La reacción se filtró a través de Celite. Seguidamente el filtrado se lavó con solución hipersalina. La fracción orgánica se secó, se filtró y se concentró, proporcionando el producto crudo,

que se purificó mediante cromatografía de columna (hexanos:EtOAc 3:1), proporcionando el producto 4-(5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (265 mg, rendimiento de 98%).

5 Se introdujo 4-(5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,5 mmoles) en DCM (8 ml) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió TFA (1,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a sequedad. Seguidamente, el producto crudo se azeotropó con tolueno (3X) y después se secó en una línea de vacío durante 1 hora, proporcionando el producto crudo 5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-(piperazín-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,2 g, rendimiento de 91%), que se utilizó sin purificación adicional.

15 Se introdujo 5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-4-(piperazín-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,212 g, 0,491 mmoles) en TFA puro (3 ml) y se calentó a 100°C durante 48 horas. A continuación, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM mínimo y se añadió a una solución bajo agitación de HCl 1 M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter y se secó, proporcionando hidrocloreto de 5-ciclopropil-4-(piperazín-1-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (92 mg, rendimiento de 60%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) m/z 312 (M+H)+.

20 Ejemplo M



5-Ciclopropil-3-etil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

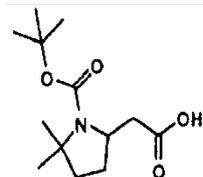
25 Se introdujeron 4-(5-ciclopropil-3-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,5 mmoles), Cu(I) (5 mg, 0,02 mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (18 mg, 0,02 mmoles) y trietilamina (0,3 ml, 2,5 mmoles) en THF (4 ml) y se desgasificó bajo argón. A continuación, se añadió etiltrimetilsilano (0,2 ml, 1,5 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Seguidamente, la reacción se concentró a sequedad, proporcionando el producto crudo 4-(5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-3-((trimetilsilil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, rendimiento de 98%).

35 Se introdujo 4-(5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-3-((trimetilsilil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 0,50 mmoles) en THF (8 ml) a 0°C. A continuación, se añadió TBAF (0,54 ml, 0,54 mmoles) y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente, la reacción se vertió en Na₂CO₃ saturado y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánica agrupadas se secaron, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando 4-(5-ciclopropil-3-etil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, rendimiento: 96%).

40 Se introdujo 4-(5-ciclopropil-3-etil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,4 mmoles) en MeOH (2 ml). A continuación, se añadió Pd/C (175 mg, 0,08 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente la reacción se filtró y se concentró, proporcionando 4-(5-ciclopropil-3-etil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, rendimiento de 74%).

45 Se introdujo 4-(5-ciclopropil-3-etil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,21 g, 0,43 mmoles) en DCM (5 ml). A continuación, se añadió TFA (1,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a sequedad. Seguidamente, el producto crudo se azeotropó con tolueno (3X) y se secó, proporcionando 5-ciclopropil-3-etil-1-(4-metoxibencil)-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,16 g, rendimiento: 96%).

55 Se introdujo 5-ciclopropil-3-etil-1-(4-metoxibencil)-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (200 mg, 0,5 mmoles) en TFA puro (5 ml) y se calentó a 80°C durante 15 horas. A continuación, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. Seguidamente, el residuo crudo se disolvió en DCM mínimo y se añadió a una solución bajo agitación de HCl 1 M en éter. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter y se secó, proporcionando hidrocloreto de 5-ciclopropil-3-etil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (110 mg, rendimiento: 79%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) m/z 272 (M+H)+.

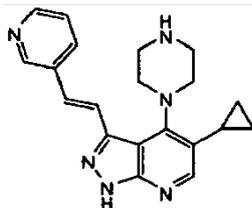
Ejemplo N5 Ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidín-2-il)acético

Una solución de 5,5-dimetilpirrolidín-2-ona (33,9 g, 300,3 mmoles) en THF seco (300 ml) se enfrió a -20°C, seguido de la adición de LHMDS (330,4 ml, 330,4 mmoles) (THF 1 M). La solución se dejó bajo agitación durante 30 minutos a -20°C, seguido de la adición de una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (72,1 g, 330,4 mmoles) en THF (20 ml). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La reacción se refrescó con NH₄Cl saturado (50 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se separaron las capas. La fracción orgánica se lavó con NH₄Cl saturado (50 ml), NaHCO₃ (50 ml), solución hipersalina (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró formando un aceite oscuro. La purificación mediante cromatografía de columna (EtOAc al 10% en hexano) proporcionó 2,2-dimetil-5-oxopirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (38,2 g, rendimiento: 60%).

Se añadió en partes DIBAL-H (73,6 ml, 110,4 mmoles) (1,5 M en tolueno) a una solución de 2,2-dimetil-5-oxopirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (23,1 g, 108,3 mmoles) en Et₂O seco (200 ml) enfriada a -78°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C, se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La reacción se refrescó con NH₄OH (50 ml), se agitó durante 20 minutos y después se diluyó con EtOAc (200 ml) y sal de Rochelle 0,5 M (100 ml). Se separaron las capas. La fracción orgánica se lavó con sal de Rochelle 0,5 M (2x100 ml), solución hipersalina (100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró hasta formar un aceite. El aceite se introdujo en una solución de monohidrato de p-TsOH (2,0 g, 10,8 mmoles) en MeOH (200 ml) y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se introdujo en EtOAc (200 ml), se lavó con Na₂CO₃ saturado (2x100 ml), solución hipersalina (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró hasta formar un aceite, 5-metoxi-2,2-dimetilpirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (24,1 g, rendimiento: 97%).

Se añadió TiCl₄ (1,9 ml, 1,9 mmoles) como una solución de DCM de 1 M a la solución de malonato de dimetilo (0,195 ml, 1,70 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C bajo N₂, y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió a continuación DIEA (0,3 ml, 1,7 mmoles) lentamente, y la reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a 0°C. Se añadió a continuación lentamente por goteo una solución de DCM (2 ml) de terc-butil 5-metoxi-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato (325 mg, 1,4 mmoles), y la reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se añadió a continuación NH₄Cl saturado, y la reacción se diluyó a continuación con DCM y lavó con NaHCO₃ saturado. Las fracciones orgánicas fueron secadas, filtradas y concentradas a continuación para proporcionar el producto en bruto, que fue purificado mediante cromatografía en columna (500:50-500:90 hexanos:EtOAc) para proporcionar 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidín-2-il)malonato de dimetilo (0,35 g, 75%).

Se introdujo 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidín-2-il)malonato de dimetilo (220 mg, 0,7 mmoles) en THF:MeOH 1:1 (3 ml). A continuación, se añadió KOH (0,8 ml, 1,7 mmoles) y la reacción se calentó a 65°C durante 6 horas. Seguidamente, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró, eliminando el THF y el MeOH. A continuación, la reacción se acidificó con HCl 6 M y después se calentó a 85°C durante la noche para conseguir la descarboxilación. Seguidamente la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se basificó con NaOH sólido hasta un pH de 14. A continuación, se añadieron THF (10 ml) y Boc₂O (5 equivalentes). La reacción se agitó durante 20 horas a 50°C y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se extrajo la reacción con DCM y se descartó la fracción orgánica. A continuación se acidificó la fracción acuosa hasta un pH de 2 con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y después se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas agrupadas se secaron, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidín-2-il)acético (130 mg, rendimiento: 75%).

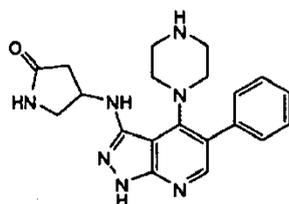
Ejemplo O(E)-5-Ciclopropil-4-(piperazín-1-il)-3-(2-(piridín-3-il)vinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Se añadió lentamente 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (734 mg, 4,69 mmoles) a una mezcla bajo agitación de 4-(5-ciclopropil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 4,26 mmoles, ver el Ejemplo J) y carbonato potásico (883 mg, 6,39 mmoles) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente. Tras 2 horas, Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (100 ml) a la mezcla y se separaron las fases. La suspensión orgánica se lavó con agua (3x50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (Biotage Flash 40M+), eluyendo con EtOAc/hexano al 15%, proporcionando 4-(5-ciclopropil-3-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,44 g, rendimiento: 57%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 590,1 (M+H)+.

Un matraz de fondo redondo de 50 ml cargado con 4-(5-ciclopropil-3-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,85 mmoles), trietilamina (355 µl, 2,54 mmoles), Pd₂dba₃ (19,4 mg, 0,021 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (19,4 mg, 0,064 mmoles) y DMF (7 ml) se purgó bajo N₂ (3 ciclos). Se añadió 3-vinilpiridina (270,24 mg, 1,7 mmoles) y la mezcla se agitó a 100°C bajo una atmósfera de N₂ durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc caliente (100 ml) y se lavó con agua (2x30 ml). Se separaron las fases y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (Biotage Flash 40S+), eluyendo con EtOAc/hexano al 25%, seguido de EtOAc/hexano al 50%, proporcionando 4-(5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-3-(2-(piridín-3-il)vinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (390 mg, rendimiento: 81%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 567,3 (M+H)+.

Una solución de 4-(5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-3-(2-(piridín-3-il)vinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (385 mg, 0,68 mmoles) en TFA/CH₂Cl₂ al 25% a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se evaporó a partir de tolueno (3x10 ml). Se añadió TFA (10 ml) al residuo y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. A continuación, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se evaporó a partir de tolueno (20 ml). Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió HCl 2 M en Et₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró y se lavó con Et₂O adicional y se secó, proporcionando sal hidrocloreto de (E)-5-ciclopropil-4-(piperazín-1-il)-3-(2-(piridín-3-il)vinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (210 mg, rendimiento: 74%) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,76 (br s, 2H), 9,24 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 3,78-3,72 (m, 4H), 3,33-3,26 (m, 4H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,06-1,02 (m, 2H), 0,83-0,79 (m, 2H); LCMS (APCI+) *m/z* 347,1 (M+H)+. Tiempo de retención=2,09 minutos.

Ejemplo P



4-(5-Fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-ilamino)pirrolidín-2-ona

Una mezcla de 4-(3-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,55 g, 2,4780 mmoles, ver el Ejemplo 9), Cul (0,47 g, 2,48 mmoles), N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,53 ml, 4,96 mmoles) y carbamato de terc-butilo (2,90 g, 24,78 mmoles) en dioxano (50 ml) se agitó a 75°C (baño de aceite) durante 6 horas. Se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro amónico saturado, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:1), proporcionando 1-(4-metoxibencil)-5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-amina (1,00 g, 97%) en forma de un sólido. Este sólido se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió TFA (4,77 ml, 62,0 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el solvente. El residuo se dividió entre NaHCO₃ saturado (30 ml) y DCM (40 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío, proporcionando 1-(4-metoxibencil)-5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-amina (1,00 g, 97%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 415 (M+H)+.

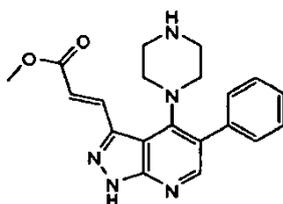
Se añadió TEA (0,34 ML, 2,41 mmoles) a una solución de 1-(4-metoxibencil)-5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-amina (1,00 g, 2,41 mmoles) y Boc₂O (0,53 g, 2,41 mmoles) en DCM (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (20 ml) y se separó la capa orgánica, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice, proporcionando 4-(3-amino-1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 81%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 369(M+H)+.

Se añadió decaborano (0,014 g, 0,12 mmoles) a una solución de 4-(3-amino-1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,39 mmoles) y 1-(4-metoxibencil)pirrolidín-

2,4-diona (0,10 g, 0,47 mmoles) en MeOH (3 ml) y DCM (0,5 ml) y se agitó a 48°C (baño de aceite) durante 20 horas. Se eliminó el solvente. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:1), proporcionando 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(1-(4-metoxibencil)-5-oxopirrolidín-3-ilamino)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 70%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 718(M+H)+.

Se añadió TFA (0,52 ml, 6,79 mmoles) a una solución de 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(1-(4-metoxibencil)-5-oxopirrolidín-3-ilamino)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,195 g, 0,27 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el solvente. El residuo se disolvió en TFA (4 ml) y se calentó a 100°C en un tubo sellado durante la noche. Se eliminó el TFA. El residuo se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración, proporcionando hidrocloreto de 4-(5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-ilamino)pirrolidín-2-ona (0,20 g, rendimiento: 98%) en forma de un sólido.

Ejemplo Q



3-(5-Fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-il)acrilato de (E)-metilo

Una mezcla de sal hidrocloreto de 5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (8,8 g, 25 mmoles, ver el Ejemplo 1), dicarbonato de di-terc-butilo (6 g, 27,5 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropán-2-amina (18 ml, 100 mmoles) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continuación, se añadió a la reacción una solución de LiOH·H₂O (25 mmoles) en agua (4 ml). Tras 30 minutos, la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (3x50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La reacción no llegó a completarse. Por lo tanto, se disolvió el producto crudo en THF (150 ml), se trató nuevamente con LiOH·H₂O (4,39 g, 4 equivalentes) en agua (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (300 ml) y se lavó con agua (2x50 ml). Se separaron las fases y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se cristalizó a partir de EtOAc, proporcionando 4-(5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (4,75 g, rendimiento: 49%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 380,1 (M+H)+, tiempo de retención=3,66 minutos.

Una mezcla de 4-(5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 7,75 mmoles) e hidróxido potásico en polvo (1,28 g, 19,4 mmoles) en DMF (20 ml) se trató con yodo (3,93 g, 15,5 mmoles) y la mezcla se calentó a 60°C. Tras 4 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con KOH en polvo (700 mg, 10,7 mmoles) e I₂ (1,97 g, 7,75 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó sucesivamente con solución saturada de Na₂S₂O₃ (2x20 ml) y agua (2x50 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se cristalizó a partir de CH₃CN en ebullición, proporcionando 4-(3-yodo-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (3,12 g, rendimiento de 79,7%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 506 (M+H)+. Tiempo de retención=4,04 minutos.

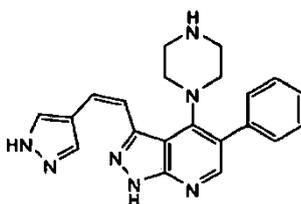
Se añadió lentamente 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1 ml, 7,36 mmoles) a una mezcla bajo agitación de 4-(3-yodo-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (3,1 g, 6,134 mmoles) y K₂CO₃ (1,27 g, 9,2 mmoles) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente. Tras 2 horas, se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (100 ml) a la mezcla y las fases se separaron bajo calentamiento. La suspensión orgánica resultante se lavó con agua (3x50 ml) bajo calentamiento. La fase orgánica final se concentró al vacío sin secado sobre MgSO₄ para evitar la pérdida de producto. El residuo se trituró con CH₃CN y el sólido formado se filtró, se lavó con CH₃CN (2x10 ml) y se secó bajo alto vacío, proporcionando 4-(3-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato (2,65 g, rendimiento de 69%) de terc-butilo en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 626,1 (M+H)+. Tiempo de retención=4,96 minutos.

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-(3-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,8 mmoles), tri(o-tolil)fosfina (18,25 mg, 0,06 mmoles), Pd₂dba₃ (18,3 mg, 0,02 mmoles), trietilamina (334 µl, 2,4 mmoles) y DMF (7 ml) se purgó bajo N₂ (3 ciclos). A continuación, se añadió acrilato de metilo (216 µl, 2,4 mmoles) y la mezcla se agitó a 100°C bajo una atmósfera de N₂ durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se añadió agua

(100 ml). Se separaron las fases, y la capa orgánica se lavó con agua (3x30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se cristalizó a partir de CH₃CN, proporcionando 4-(3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-enil)-1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (390 mg, rendimiento de 84%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 584,2 (M+H)⁺, tiempo de retención=4,96 minutos.

Una solución de 4-(3-(3-metoxi-3-oxoprop-1-enil)-1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (380 mg, 0,65 mmoles) en TFA/CH₂Cl₂ al 25% se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se eliminó el solvente y el residuo se evaporó a partir de tolueno (2x30 ml). Se añadió TFA puro (10 ml) al residuo resultante y se calentó a 60°C durante 4 horas. Se eliminó el TFA al vacío y el residuo se evaporó a partir de tolueno (2x10 ml). Se añadió HCl 2 M en éter (5 ml) al residuo y la mezcla se sonicó durante unos cuantos minutos. El sólido formado se filtró, se lavó con éter (3x10 ml) y se secó bajo alto vacío durante 6 horas, proporcionando sal hidroclicuro de 3-(5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-il)acrilato de (E)-metilo (300 mg, rendimiento: 106%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 364,1 (M+H)⁺, tiempo de retención=2,61 minutos.

Ejemplo R



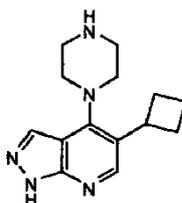
(Z)-3-(2-(1H-pirazol-4-il)vinil)-5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Se añadió 4-etinil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo (0,068 g, 0,32 mmoles) a una solución de 4-(3-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,10 g, 0,16 mmoles), Cu(I)I (0,0015 g, 0,008 mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,0056 g, 0,008 mmoles) y TEA (0,11 ml, 0,80 mmoles) en THF (10 ml) y se agitó a 40°C durante 18 horas. Se añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución hipersalina, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida (hexano:acetato de etilo=5:1), proporcionando 4-(1-(4-metoxibencil)-3-((1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)etinil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,134 g, 95%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 710 (M+H)⁺.

Una solución de 4-(1-(4-metoxibencil)-3-((1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)etinil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,12 g, 0,169 mmoles), quinolina (0,011 g, 0,085 mmoles) y catalizador de Lindlar (0,18 g, 0,085 mmoles) en MeOH (3 ml) y benceno (3 ml) se cargó con 1 atmósfera de H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se eliminó el catalizador mediante filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:1), proporcionando 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(2-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)vinil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de (Z)-terc-butilo (0,089 g, 74%) en forma de un sólido.

A 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(2-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)vinil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de (Z)-terc-butilo (0,084 g, 0,12 mmoles) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el solvente. El residuo se disolvió en TFA (4 ml) y se calentó a 78°C (baño) en un tubo sellado durante la noche. Se eliminó el solvente. El residuo se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl 2 N en éter (1 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración, proporcionando hidroclicuro de (Z)-3-(2-(1H-pirazol-4-il)vinil)-5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,051 g, 97%) en forma de un sólido.

Ejemplo S



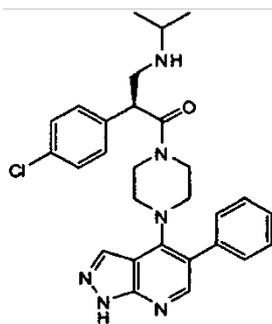
5-Ciclobutil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Se añadió t-BuLi 1,7 M en heptano (1,23 ml, 2,09 mmoles) a una solución de 4-(5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,50 g, 1,00 mmol) en THF (5 ml) a -78°C. La

reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, y se añadió ciclobutanona (0,23 ml, 2,99 mmoles). La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió NH_4Cl saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en trietilsilano (2,31 g, 19,9 mmoles) y se añadió TFA (2 ml). Tras 1 hora, se eliminó el solvente, y el residuo se disolvió en TFA (5 ml) y se calentó a 68°C durante 5 horas. Se eliminó el solvente. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió Boc_2O (0,434 g, 1,99 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el solvente. El residuo se disolvió en THF (5 ml) y se añadió LiOH 2 N en agua (5 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:1), proporcionando un sólido. Se disolvió en EtOH (10 ml) y se añadió Pd/C al 10% (0,11 g, 0,10 mmoles). La mezcla se cargó con 50 psi de hidrógeno y se agitó durante 6 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida (hexano:acetato de etilo=1:1), proporcionando 4-(5-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,14 g, 39%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) m/z 358 (M+H)+.

Se añadió TFA (0,60 ml, 7,83 mmoles) a una solución de 4-(5-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,14 g, 0,39 mmoles) en DCM (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el solvente. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl 2 N en éter (2 ml). El sólido formado se recogió mediante filtración, proporcionando hidrocloreuro de 5-ciclobutil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,125 g, 97%).

Ejemplo 1



(S)-2-(4-Clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-(5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)propán-1-ona

Se añadió gota a gota bromo (1,39 ml, 27,03 mmoles) durante 5 minutos a una solución de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ol (6,00 g, 23,50 mmoles, preparado tal como se describe en la patente WO n^o 2007/103308) en etanol absoluto (60 ml) a 0°C . La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. A continuación, se añadió solución al 5% de bicarbonato sódico (100 ml) y la mezcla se concentró, proporcionando una suspensión. Seguidamente se ajustó el pH con HCl 1 N hasta un pH de 4. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó. A continuación, este sólido se suspendió en éter (50 ml), se agitó durante 10 minutos, se recogió mediante filtración y se secó, proporcionando 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ol (6,8 g, 87%). EM ESI (+) m/z 334 detectado.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,18 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

Se añadió gota a gota NaH (0,144 g, 3,59 mmoles) en DMF (5 ml) a una solución de 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ol (1,00 g, 2,99 mmoles) en dimetilformamida ("DMF") (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 30 minutos. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (1,28 g, 3,59 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,23 g, 6,58 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 1 hora. Seguidamente la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de cloruro amónico (30 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml) y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo, 5:1), proporcionando 4-(5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,23 g, 82%) en forma de un sólido. EM ESI (+) m/z 504,3 detectado.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,17 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (m, 8H), 1,40 (s, 9H).

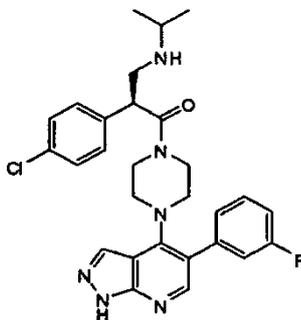
Se introdujeron 4-(5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,50 g, 0,995 mmoles), ácido fenilborónico (0,182 g, 1,49 mmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,115 g, 0,0995 mmoles) y Cs_2CO_3

(1,30 g, 3,98 mmoles) en dioxano:H₂O (8 ml, 3:1). La solución se calentó a 80°C durante 6 horas. A continuación, se añadieron éter (50 ml) y H₂O (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (DCM:acetato de etilo=5:1), proporcionando 4-(1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,442 g, 89%) en forma de un sólido espumoso. EM ESI (+) *m/z* 500,4 detectado. RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ 8,26 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,23 (m, 4H), 3,20 (m, 4H).

Se añadió una solución de 4-(1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,440 g, 0,881 mmoles) en DCM (5 ml) a TFA (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró a sequedad y se secó bajo vacío durante 1 hora. Seguidamente se añadió TFA (3,39 ml, 44,0 mmoles) y la mezcla se agitó a 65°C durante 4 horas. A continuación, la reacción se concentró a sequedad y el residuo resultante se disolvió en DCM (3 ml). Seguidamente se añadió HCl en éter (2 ml, 2N) y éter (10 ml), y el sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de 5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,29 g, 75%). EM ESI (+) *m/z* 280,1 detectado.

Se añadió DIEA (0,111 ml, 0,636 mmoles) a una solución de dihidrocloruro de 5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,070 g, 0,159 mmoles), ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,0543 g, 0,159 mmoles; ver el Ejemplo B) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio ("TBTU") (0,0613 g, 0,191 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se cargó directamente en una columna de sílice y se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo, 1:1), proporcionando 2-(4-clorofenil)-3-oxo-3-(4-(5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)propil(isopropil)carbamato de (S)-terc-butilo y se añadió TFA (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-(5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)propán-1-ona (0,044 g, 48%). EM ESI (+) *m/z* 503,4 detectado.

Ejemplo 2



(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-(5-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-(isopropilamino)propán-1-ona

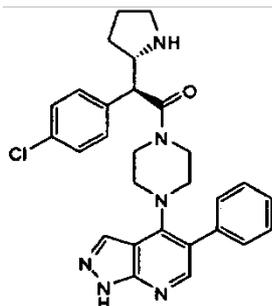
Una solución de 4-(5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,30 g, 0,597 mmoles, ver el Ejemplo 1), ácido 3-fluorofenilborónico (0,125 g, 0,896 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,0690 g, 0,0597 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,778 g, 2,39 mmoles) en dioxano:H₂O (8 ml, 3:1) se calentó a 80°C durante 6 horas. A continuación se añadieron éter (50 ml) y H₂O (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (DCM:acetato de etilo, 5:1), proporcionando 4-(5-(3-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,25 g, 81%) en forma de un sólido. EM ESI (+) *m/z* 518,4 detectado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,23 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,86 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,29 (m, 4H), 3,25 (m, 4H).

Se añadió TFA (1 ml) a 4-(5-(3-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,25 g, 0,483 mmoles) en DCM (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la reacción se concentró a sequedad y se secó bajo vacío durante 3 horas. Seguidamente se añadió TFA (1,86 ml, 24,2 mmoles) y la mezcla se calentó a 65°C durante 3 horas. A continuación la reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 ml) y se añadieron HCL en éter (2 ml, 2 M) y éter (5 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de 5-(3-fluorofenil)-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,17 g, 94%). EM ESI (+) *m/z* 298,1 detectado.

Se añadió DIEA (d 0,742, 0,0790 ml, 0,454 mmoles) a una solución de dihidrocloruro de 5-(3-fluorofenil)-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,070 g, 0,113 mmoles), ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,0388 g, 0,113 mmoles, ver el Ejemplo B) y TBTU (0,0437 g, 0,136 mmoles) en DCM (1

ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se cargó directamente en una columna de sílice y se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo: 1:1), proporcionando 2-(4-clorofenil)-3-(4-(5-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de (S)-terc-butilo en forma de un sólido. El sólido se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(5-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-(isopropilamino)propán-1-ona (0,022 g, 32%). EM APCI (+) m/z 521,4 detectado.

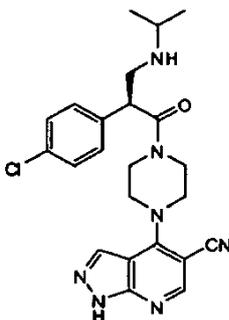
10 Ejemplo 3



(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-(5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-((S)-pirrolidín-2-il)etanona

15 Se añadió DIEA (d 0,742, 0,0410 ml, 0,235 mmoles) a una solución de dihidrocloruro de 5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,0311 g, 0,0883 mmoles, ver el Ejemplo 1), ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidín-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (0,020 g, 0,0589 mmoles, ver el Ejemplo C) y TBTU (0,0227 g, 0,0706 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se cargó directamente en una columna de sílice y se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo, 1:1), proporcionando 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-oxo-2-(4-(5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)etil)pirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en forma de un sólido. A continuación, el sólido se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-((S)-pirrolidín-2-il)etanona (0,008 g, 24%). EM APCI (+) m/z 501,3 detectado.

Ejemplo 4



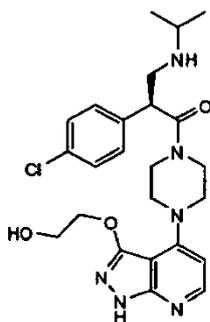
(S)-4-(4-(2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)propanoil)piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-5-carbonitrilo

35 Una solución de 4-(5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,398 mmoles, ver el Ejemplo 1), Zn(CN)₂ (0,0304 g, 0,259 mmoles), Zn en polvo (0,00625 g, 0,0955 mmoles), Pd₂dba₃ (0,00729 g, 0,00796 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno ("dppf") (0,00883 g, 0,0159 mmoles) en dimetilacetamida ("DMA", 5 ml) se calentaron a 110°C durante 20 horas. A continuación se añadieron éter (50 ml) y H₂O (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo, 1:1), proporcionando 4-(5-ciano-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,16 g, 89%) en forma de un sólido. EM APCI (+) m/z 449,1 detectado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (m, 4H).

Se añadió TFA (1 ml) a 4-(5-ciano-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,158 g, 0,352 mmoles) en DCM (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró a sequedad y se secó bajo vacío durante 3 horas. Seguidamente la reacción se concentró a sequedad y se secó bajo vacío durante 3 horas. Se añadió TFA (1,1 ml, 14,7 mmoles) y la mezcla se calentó a 65°C durante 2 horas. La reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (3 ml) y se añadieron HCl en éter (2 ml, 2 M) y éter (5 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de 4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-5-carbonitrilo (0,091 g, 70%). EM APCI (+) *m/z* 229,1 detectado.

Se añadió DIEA (d 0,742, 0,102 ml, 0,585 mmoles) a una solución de dihidrocloruro de 4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-5-carbonitrilo (0,0661 g, 0,219 mmoles), ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,050 g, 0,146 mmoles, ver el Ejemplo B) y TBTU (0,0564 g, 0,176 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se cargó directamente en una columna de sílice y se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo, 1:1), proporcionando 2-(4-clorofenil)-3-(4-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de (S)-terc-butilo en forma de un sólido. El sólido se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de (S)-4-(4-(2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)propanoil)piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-5-carbonitrilo (0,043 g, 56%). EM APCI (+) *m/z* 452,1 detectado.

Ejemplo 5



(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-(3-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-(isopropilamino)propán-2-ona

Se añadió gota a gota NaH (0,188 g, 4,70 mmoles) en DMF (5 ml) a 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ol (1,00 g, 3,92 mmoles, preparado tal como se describe en el documento WO 2007/103308) en DMF (10 ml). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 30 minutos. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (1,68 g, 4,70 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,61 g, 8,62 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 3 horas. Seguidamente la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió una solución saturada de NH₄Cl (30 ml). La mezcla se etrajo con acetato de etilo (2x30 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo, 5:1), proporcionando 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,64 g, rendimiento: 99%) en forma de un sólido. EM APCI (+) *m/z* 424,1 detectado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,42 (d, J=5,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,53 (m, 4H).

Se añadió TFA (6 ml) a 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,59 g, 3,754 mmoles) en DCM (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró a sequedad y se secó bajo vacío durante 3 horas. Se añadió TFA (8,68 ml, 112,6 mmoles) y la mezcla se calentó a 65°C durante 2 horas. Seguidamente la reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se añadió a THF (10 ml), una solución de LiOH (3,8 ml, 7,5 mmoles, 2N) y Boc₂O (0,98 g, 4,50 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadieron éter (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución hipersalina, y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo, 3:1), proporcionando 4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,55 g, 48%) en forma de un sólido. EM APCI (+) *m/z* 304,1 detectado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 8,08 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 2,50 (s, 9H).

Se añadió I₂ (0,920 g, 3,63 mmoles) a 4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,55 g, 1,81 mmoles) y KOH (0,305 g, 5,44 mmoles) (triturado con mortero y almirez) en DMF (10 ml). La mezcla resultante

se calentó a 60°C y se agitó durante 2 horas. A continuación, se añadieron éter (20 ml) y Na₂SO₃ saturado (10 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo, 3:1), proporcionando 4-(3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,45 g, 58%) en forma de un sólido. EM APCI (+) *m/z* 430,0 detectado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (d, J=5,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

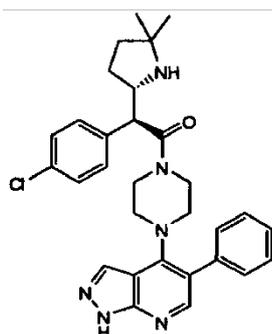
Se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,219 ml, 1,61 mmoles) a 4-(3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,575 g, 1,34 mmoles) y K₂CO₃ (0,222 g, 1,61 mmoles) en DMF (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo, 3:1), proporcionando 4-(3-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,59 g, 80%) en forma de un sólido. EM APCI (+) *m/z* 549,7 detectado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,68 (d, J=5,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

Se agitaron a 120°C durante 40 horas, 4-(3-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,12 g, 0,218 mmoles), Cu(I)I (0,0416 g, 0,218 mmoles), 1,10-fenantrolina (0,0394 g, 0,218 mmoles), 2-terc-butoxietanol (0,774 g, 6,55 mmoles) y KF sobre Al₂O₃ (al 40%, 0,222 g, 1,53 mmoles) en tolueno (4 ml). A continuación, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Seguidamente se añadió acetato de etilo (10 ml). La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo, 3:1), proporcionando 4-(3-(2-terc-butoxi)etoxi)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,080 g, 68%) en forma de un sólido. EM APCI (+) *m/z* 540,5 detectado.

Se añadió TFA (1 ML) A 4-(3-(2-terc-butoxi)etoxi)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,080 g, 0,148 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la reacción se concentró a sequedad y se secó bajo vacío durante 3 horas. Seguidamente se añadió TFA (2 ml) y la mezcla se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 18 horas. A continuación la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió HCL en éter (1 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de 2-(4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-il)etanol (0,050 g, 100%).

Se añadió DIEA (0,0815 ml, 0,468 mmoles) a dihidrocloruro de 2-(4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-il)etanol (0,0472 g, 0,140 mmoles), ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropoil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,234 ml, 0,117 mmoles, ver el Ejemplo B) y TBTU (0,0451, 0,140 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en THF/MeOH (2 ml, 1:1). Se añadió una solución de LiOH (1 ml, 2 M) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió éter (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina (5 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo), proporcionando 2-(4-clorofenil)-3-(4-(3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de (s)-terc-butilo en forma de un sólido. A continuación, el sólido se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). Se eliminó el solvente y el sólido resultante se disolvió en MeOH (2 ml). Se añadió una solución de LiOH (2 ml, 2 N) y se agitó durante 10 minutos. Se añadieron DCM (20 ml) y agua (10 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró, proporcionando (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-(isopropilamino)propán-1-ona (0,018 g, 32%) en forma de un sólido. EM APCI (+) *m/z* 487,3 detectado.

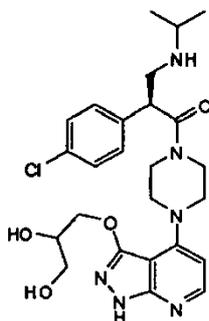
Ejemplo 6



(S)-2-(4-Clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidín-2-il)-1-(4-(5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)etanon

SE añadió DIEA (0,0475 ml, 0,273 mmoles) a una solución de dihidrocloruro de 5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,030 g, 0,0681 mmoles, ver el Ejemplo 1), ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidín-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (0,0251 g, 0,0681 mmoles, ver el Ejemplo D) y TBTU (0,0263 g, 0,0818 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se cargó directamente en una columna de sílice y se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo, 1:1), proporcionando 5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-oxo-2-(4-(5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)etil)-2,2-dimetilpirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en forma de un sólido. El sólido se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidín-2-il)-1-(4-(5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)etanona (0,019, 46%). EM APCI (+) m/z 529,3 detectado.

Ejemplo 7



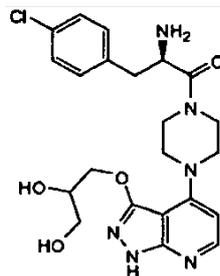
(2S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-(3-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-(isopropilamino)propán-1-ona

Una mezcla de 4-(3-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,12 g, 0,218 mmoles, ver el Ejemplo 5), Cu(I)I (0,0416 g, 0,218 mmoles), 1,10-fenantrolina (0,0393 g, 0,218 mmoles), (2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)metanol (0,812 ml, 6,55 mmoles) y KF sobre Al_2O_3 (al 40%, 0,222 g, 1,53 mmoles) en tolueno (4 ml) se agitó a 120°C durante 75 horas. A continuación, se añadió acetato de etilo (10 ml) y la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. Seguidamente se concentró el filtrado a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo, 1:1), proporcionando 4-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)metoxi)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,068 g, 56%) en forma de un sólido. EM APCI (+) m/z 554,4 detectado.

Se añadió TFA (1 ml) a 4-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)metoxi)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,068 g, 0,123 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la reacción se concentró a sequedad y se secó bajo vacío durante 1 hora. Se añadió TFA (2 ml) y la mezcla se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 20 horas. La reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de 3-(4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-iloxi)propán-1,2-diol (0,042 g, 70%). EM APCI (+) m/z 294,2 detectado.

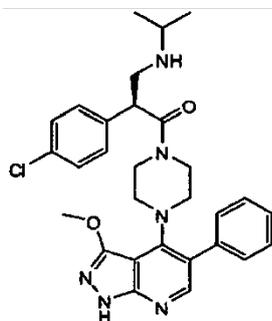
Se añadió DIEA (0,0514 ml, 0,295 mmoles) a dihidrocloruro de 3-(4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-iloxi)propán-1,2-diol (0,030 g, 0,0737 mmoles), ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,0252 g, 0,0737 mmoles; ver el Ejemplo B) y TBTU (0,0284 g, 0,0885 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en THF:MeOH (2 ml, 1:1) y se añadió una solución de LiOH (1 ml, 2 M). La solución se agitó durante 30 minutos, seguido de la adición de éter (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo:MeOH, 20:1), proporcionando (2S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-(3-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo en forma de un sólido. El sólido se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl 2 N en éter (1 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de (2S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(3-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-(isopropilamino)propán-1-ona (0,014 g, 33%). EM APCI (+) m/z 517,2 detectado.

Ejemplo 8

5 (2R)-2-Amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)propán-1-ona

Se añadió DIEA (0,0514 ml, 0,295 mmoles) a dihidrocloruro de 3-(4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-iloxi)propán-1,2-diol (0,030 g, 0,0737 mmoles, ver el Ejemplo 7), ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico (0,022 g, 0,074 mmoles) y TBTU (0,0284 g, 0,0885 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en THF:MeOH (2 ml, 1:1) y se añadió una solución de LiOH (1 ml, 2 M). La solución se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadió éter (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo:MeOH, 20:1), proporcionando (2R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-1-oxopropán-2-ilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido. El sólido se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). Se recogió el sólido resultante mediante filtración, proporcionando (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)propán-1-ona (0,010 g, 25%). EM APCI (+) m/z 475,2 detectado.

Ejemplo 9

25 (S)-2-(4-Clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-(3-metoxi-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)propán-1-ona

Se añadió TFA (3 ml) a 4-(1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 3,40 mmoles, ver el Ejemplo 1) en DCM (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a sequedad y se secó bajo vacío durante 3 horas. A continuación, se añadió TFA (13,1 ML, 170 mmoles) y la mezcla se calentó a 65°C durante 1 hora. Seguidamente la reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se añadió a THF (10 ml), una solución acuosa de LiOH (6,81 ml, 2 M) y Boc₂O (2,23 g, 10,2 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación se añadió éter (50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo, 1:1), proporcionando 4-(5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 85%) en forma de un sólido. EM APCI (+) m/z 380,1 detectado.

Se añadió I₂ (0,421 g, 1,66 mmoles) a una solución de 4-(5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,63 g, 0,830 mmoles) y KOH (0,140 g, 2,49 mmoles) (molido con mortero y almirez) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 3 horas. Se añadieron éter (20 ml) y Na₂SO₃ saturado (10 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (hexano:acetato de etilo, 3:1), proporcionando 4-(3-yodo-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,40 g, 95%) en forma de un sólido. EM APCI (+) m/z 506,2 detectado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 2,95 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

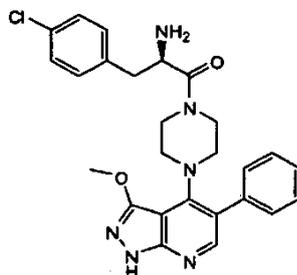
Se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,128 ml, 0,938 mmoles) a 4-(3-yodo-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,395 g, 0,782 mmoles) y K_2CO_3 (0,130 g, 0,938 mmoles) en DMF (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se añadieron éter (30 ml) y agua (10 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo, 3:1), proporcionando 4-(3-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,33 g, 68%) en forma de un sólido. RMN 1H (400 Hz, CD_2Cl_2) δ 8,23 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,33 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,84 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 2,86 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

Se agitó a 110°C durante 20 horas 4-(3-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,12 g, 0,192 mmoles), Cu(I) (0,0365 g, 0,192 mmoles), 1,10-fenantrolina (0,0346 g, 0,192 mmoles), metanol (0,389 ml, 9,59 mmoles) y KF sobre Al_2O_3 (al 40%; 0,195 g, 1,34 mmoles) en tolueno (4 ml). La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. A continuación, se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo, 1:1), proporcionando 4-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,098 g, 96%) en forma de un sólido. EM APCI (+) m/z 530,4 detectado. RMN 1H (400 Hz, DMSO- d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,20 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,29 (m, 4H), 2,94 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

Se añadió TFA (0,5 ml) a 4-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,098 g, 0,185 mmoles) en DCM (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en TFA (2,85 ml, 37,01 mmoles) y se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró nuevamente a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml), seguido de la adición de HCl en éter (2 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando 3-metoxi-5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,068 g, 96%). EM APCI (+) m/z 310,1 detectado.

Se añadió DIEA (0,0558 ml, 0,320 mmoles) a dihidrocloruro de 3-metoxi-5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,034 g, 0,080 mmoles), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,0308 g, 0,0961 mmoles) y ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,0274 g, 0,080 mmoles, ver el Ejemplo B) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en THF/MeOH (2 ml, 1:1) y se añadió una solución acuosa de LiOH (1 ml, 2 M). Se agitó durante 30 minutos y después se añadió éter (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución hipersalina (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo, 1:1), proporcionando 2-(4-clorofenil)-3-(4-(3-metoxi-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de (S)-terc-butilo en forma de un sólido. A continuación se disolvió el sólido en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-(3-metoxi-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)propán-1-ona (0,029 g, 60%). EM APCI (+) m/z 533,3 detectado.

55 Ejemplo 10

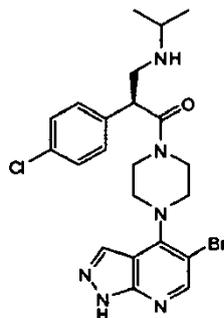


50 ((R)-2-Amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3-metoxi-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)propán-1-ona

Se añadió DIEA (0,0558 ml, 0,320 mmoles) a dihidrocloruro de 3-metoxi-5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,034 g, 0,080 mmoles, ver el Ejemplo 9), ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico (0,024 g, 0,080 mmoles) y TBTU (0,0308 g, 0,0961 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en THF/MeOH (2 ml, 1:1) y se añadió una solución acuosa de LiOH (1 ml, 2 M). Se agitó durante 20 minutos y después se añadió éter (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, se purificó el residuo resultante mediante cromatografía

(hexano:acetato de etilo, 1:1), proporcionando 3-(4-clorofenil)-1-(4-(3-metoxi-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-1-oxopropán-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido. El sólido se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando (R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3-metoxi-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)propán-1-ona (0,036 g, 79%). EM APCI (+) m/z 491,3 detectado.

Ejemplo 11

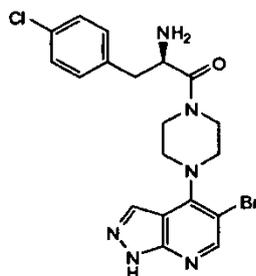


(S)-1-(4-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)propán-1-ona

Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución de 4-(5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,10 g, 0,20 mmoles, ver el Ejemplo 1) en DCM (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en TFA (3,067 ml, 39,81 mmoles) y se calentó a 60°C durante 3 horas. La reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (2 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de 5-bromo-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,050 g, 70%). EM APCI (+) m/z 282,0 detectado.

Se añadió DIEA (0,0687 ml, 0,394 mmoles) a dihidrocloruro de 5-bromo-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,050 g, 0,0986 mmoles), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,0380 g, 0,118 mmoles) y ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,0337 g, 0,0986 mmoles, ver el Ejemplo B) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en THF/MeOH (2 ml, 1:1) y se añadió una solución acuosa de LiOH (1 ml, 2 M). La solución se agitó durante 30 minutos y después se añadió éter (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo: 1:1), proporcionando 1-(4-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-(4-clorofenil)-1-oxopropán-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido. Se disolvió el sólido en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,4 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y la reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de (S)-1-(4-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)propán-1-ona (0,030 g, 53%). EM APCI (+) m/z 507,2 detectado.

Ejemplo 12



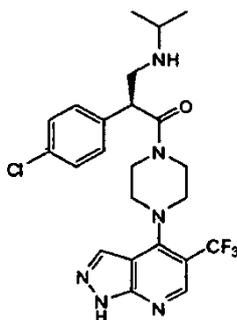
(R)-2-amino-1-(4-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-(4-clorofenil)propán-1-ona

5 Se añadió DIEA (0,0687 ml, 0,394 mmoles) a una solución de dihidrocloruro de 5-bromo-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,050 g, 0,0986 mmoles, ver ejemplo 11), ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico (0,0295 g, 0,099 mmoles) y TBTU (0,0380 g, 0,118 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en THF/MeOH (2 ml, 1:1) y se añadió una solución acuosa de LiOH (1 ml, 2 M). La solución se agitó durante 30 minutos y después se añadió éter (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo: 1:1), proporcionando 1-(4-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-(4-clorofenil)-1-oxopropán-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido. Se disolvió el sólido en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,4 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y la reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de (R)-2-amino-1-(4-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-(4-clorofenil)propán-1-ona (0,015 g, 29%). EM APCI (+) m/z 463,1 detectado.

20

Ejemplo 13

25

(S)-2-(4-Clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-(5-trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)propán-1-ona

30

Se añadió gota a gota yoduro de sodio (0,547 g, 2,16 mmoles) en etanol (5 ml) durante 5 minutos a una solución de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ol (0,50 g, 1,96 mmoles, preparado de manera similar a la descrita en la patente WO nº 2007/103308) en etanol absoluto (20 ml) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 3 horas, seguido de la adición de bicarbonato sódico al 5% (20 ml). La mezcla se concentró, proporcionando una suspensión. A continuación, el pH se ajustó con KHSO₄ saturado hasta un pH de 4. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó, proporcionando 5-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ol (0,70 g, 94%). EM APCI (+) m/z 382,0 detectado.

35

Se añadió gota a gota hidruro sódico (0,0881 g, 2,20 mmoles) en DMF (5 ml) a 5-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ol (0,70 g, 1,84 mmoles) en DMF (5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 30 minutos. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (0,787 g, 2,20 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,787 g, 4,22 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. Se añadió NH₄Cl saturado (20 ml) y la reacción se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo, 5:1), proporcionando 4-(5-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,94 g, 93%) en forma de un sólido. EM ESI (+) m/z 550,3 detectado. RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,20 (d, J=7,6 Hz, 2H), 6,82 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,52 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

45

Una solución de 4-(5-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,150 g, 0,273 mmoles), Cu(I) (0,0520 g, 0,273 mmoles) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (0,122 ml, 0,956 mmoles) en DMF (3 ml) se calentó a 100°C durante 1 hora. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con agua (5 ml), solución hipersalina (5 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del

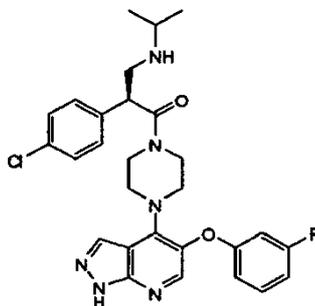
55

solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo, 3:1), proporcionando 4-(1-(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,114 g, 85%) en forma de un sólido. EM APCI (+) m/z 492,3 detectado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (m, 8H), 1,43 (s, 9H).

Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución de 4-(1-(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,114 g, 0,232 mmoles) en DCM (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en TFA (1,79 ml, 23,2 mmoles) y se calentó a 65°C durante 2 horas. La reacción se concentró nuevamente a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (2 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de 4-(piperazín-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,075 g, 94%). EM APCI (+) m/z 272,0 detectado.

Se añadió DIEA (0,0607 ml, 0,349 mmoles) a una solución de dihidrocloruro de 4-(piperazín-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,030 g, 0,0872 mmoles), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,0336 g, 0,105 mmoles) y ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,0298 g, 0,0872 mmoles, ver el Ejemplo B) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en THF/MeOH (2 ml, 1:1) y se añadió una solución acuosa de LiOH (1 ml, 2 M). La solución se agitó durante 30 minutos y después se añadió éter (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo, 1:1), proporcionando 2-(4-clorofenil)-3-oxo-3-(4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)propil(isopropil)carbamato de (S)-terc-butilo en forma de un sólido. El sólido se disolvió en DCM (1 ml) y TFA (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)propán-1-ona (0,027 g, 54%). EM APCI (+) m/z 495,3 detectado.

Ejemplo 14



(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-(5-(3-fluorofenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-(isopropilamino)propán-1-ona

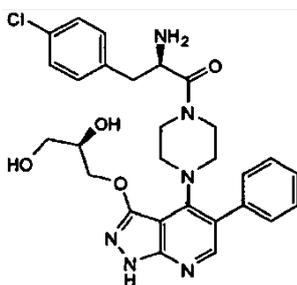
Una solución de 4-(5-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,100 g, 0,182 mmoles, ver el Ejemplo 13), Cu(I)Cl (0,00901 g, 0,0910 mmoles), 2,2,6,6-tetrametilheptán-3,5-diona (0,00950 ml, 0,0455 mmoles), Cs₂CO₃ (0,119 g, 0,364 mmoles) y 3-fluorofenil (0,165 ml, 1,82 mmoles) en NMP (2 ml) se agitó a 106°C durante 20 horas. A continuación, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió H₂O (5 ml). Seguidamente se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (15 ml), se lavó con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo, 2,5:1), proporcionando 4-(5-(3-fluorofenoxi)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,020 g, 21%) en forma de un sólido. EM APCI (+) m/z 534,4 detectado.

Se añadió TFA (0,5 ml) a 4-(5-(3-fluorofenoxi)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,02 g, 0,0375 mmoles) en DCM (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en TFA (1 ml) y se calentó a 65°C durante 2 horas. La reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). La reacción se concentró a sequedad, proporcionando dihidrocloruro de 5-(3-fluorofenoxi)-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,014 g, 99%) en forma de un sólido. EM APCI (+) m/z 314,1 detectado.

Se añadió DIEA (0,0271 ml, 0,155 mmoles) a dihidrocloruro de 5-(3-fluorofenoxi)-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,015 g, 0,0388 mmoles), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,0150 g, 0,0466 mmoles) y ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,0133 g,

0,0388 mmoles, ver el Ejemplo B) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en THF/MeOH (2 ml, 1:1) y se añadió una solución acuosa de LiOH (1 ml, 2 M). La reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió éter (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo, 1:1), proporcionando 2-(4-clorofenil)-3-(4-(5-(3-fluorofenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo en forma de un sólido. El sólido se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(5-(3-fluorofenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-3-(isopropilamino)propán-1-ona (0,006 g, 25%). EM APCI (+) m/z 537,3 detectado.

Ejemplo 15



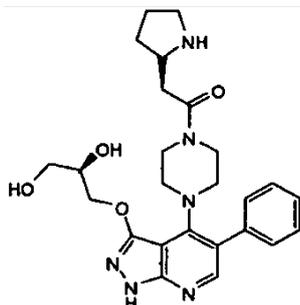
(R)-2-Amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)propán-1-ona

Se agitaron a 110°C durante 60 horas 4-(3-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, 0,24 mmoles, ver el Ejemplo 9, Cu(I)I (0,046 g, 0,24 mmoles), 1,10-fenantrolina (0,043 g, 0,24 mmoles), (R)-2-(2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)metanol (0,95 g, 7,2 mmoles) y KF sobre Al₂O₃ (al 40%, 0,24 g, 1,68 mmoles) en tolueno (4 ml). A continuación, se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. Seguidamente la reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (hexano:acetato de etilo=1:1), proporcionando 4-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)metoxi)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,14 g, 93%) en forma de un sólido. EM APCI (+) m/z 630,2 detectado.

Se añadió TFA (1 ml) a una solución de 4-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)metoxi)-1-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,14 g, 0,22 mmoles) en DCM (1 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la reacción se concentró a sequedad y se secó bajo vacío durante 1 hora. Seguidamente se añadió TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a 100°C en un tubo sellado durante 18 horas. A continuación, la reacción se concentró a sequedad y el residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml). Seguidamente se añadieron HCl en éter (2 ml, 2 N) y éter (3 ml) y el sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de (S)-3-(5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-iloxi)propán-1,2-diol (0,105, 96%) en forma de un sólido. EM APCI (+) m/z 370,2 detectado.

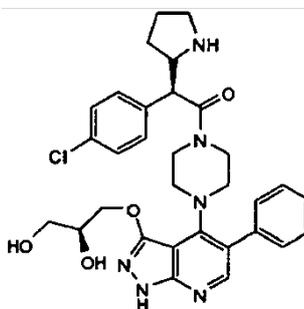
Se añadió DIEA (0,055 ml, 0,32 mmoles) a una solución de dihidrocloruro de (S)-3-(5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-iloxi)propán-1,2-diol (0,050 g, 0,079 mmoles), ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico (0,024 g, 0,079 mmoles) y TBTU (0,031 g, 0,095 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en THF/MeOH (2 ml, 1:1) y una solución acuosa de LiOH (1 ml, 2 M). Seguidamente la reacción se agitó durante 10 minutos adicionales. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con solución hipersalina (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo:MeOH, 20:1), proporcionando (R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-1-oxopropán-2-ilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido. A continuación, el sólido se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de (R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)propán-1-ona (0,018 g, 36%). EM APCI (+) m/z 551,2 detectado.

Ejemplo 16

5 1-(4-(3-((R)-2,3-Dihidroxiopropoxi)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-((S)-pirrolidín-2-il)etanona

Se añadió DIEA (0,055 ml, 0,32 mmoles) a una solución de dihidrocloruro de (S)-3-(5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-iloxi)propán-1,2-diol (0,05 g, 0,079 mmoles, ver el Ejemplo 15), ácido (S)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidín-2-il)acético (0,018 g, 0,079 mmoles) y TBTU (0,031 g, 0,095 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en THF/MeOH (2 ml, 1:1) y se añadió una solución acuosa de LiOH (1 ml, 2 M). La mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió acetato de etilo (20 ml) y se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo:MeOH, 20:1), proporcionando (R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-1-oxopropán-2-ilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido. Seguidamente el sólido se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). El sólido resultante se recogió mediante filtración, proporcionando dihidrocloruro de 1-(4-(3-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-((S)-pirrolidín-2-il)etanona (0,019 g, 43%). EM APCI (+) *m/z* 481,2 detectado.

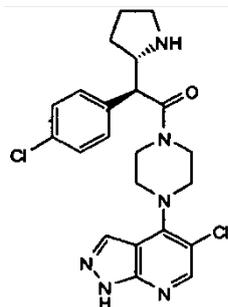
Ejemplo 17

25 (S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-(3-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-((S)-pirrolidín-2-il)etanona

Se añadió DIEA (0,055 ml, 0,32 mmoles) a una solución de dihidrocloruro de (S)-3-(5-fenil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-iloxi)propán-1,2-diol (0,050 g, 0,079 mmoles, ver el Ejemplo 15), ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidín-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (0,027 g, 0,079 mmoles, ver el Ejemplo C) y TBTU (0,031 g, 0,095 mmoles) en DCM (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en THF/MeOH (2 ml, 1:1) y se añadió una solución acuosa de LiOH (1 ml, 2 M). La mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió acetato de etilo (20 ml) y se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Tras la eliminación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo:MeOH, 20:1), proporcionando (R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-1-oxopropán-2-ilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido. A continuación, el sólido se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl en éter (1 ml, 2 N). A continuación se eliminó el solvente. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió una solución acuosa de LiOH (3 ml, 2 N). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se extrajo con DCM (20 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La eliminación del solvente proporcionó (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(3-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-((S)-pirrolidín-2-il)etanona (0,011 g, rendimiento: 24%) en forma de un sólido. EM APCI (+) *m/z* 591,2 detectado.

45

Ejemplo 18

5 (S)-1-(4-(5-Cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-pirrolidín-2-il)etanona

Se añadió NCS (1,57 g, 11,8 mmoles) en una porción a una solución de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ol (3,00 g, 11,8 mmoles) en DMF (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Tras 18 horas, se añadió un lote adicional de NCS (0,5 eq.) a la
 10 mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron una vez con agua (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (Biotage Flash 40M+), eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 2%, proporcionando 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ol (466 mg, 1,61 mmoles, rendimiento: 13,7%). LCMS (APCI+) *m/z* 290 (M+H)+.

Se añadió gota a gota una solución de 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-ol (450 mg, 1,55 mmoles) en DMF (5 ml) a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 74,5 mg, 1,86 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40°C durante 30 minutos. La solución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (666 mg, 1,86 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió en 2 porciones piperazín-1-carboxilato de terc-butilo sólido (636 mg, 3,42 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Seguidamente, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron solución saturada de NH₄Cl (30 ml) y agua (15 ml) y la
 20 mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la capa orgánica con solución hipersalina semisaturada (2x20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (Biotage Flash 40S+), eluyendo con EtOAc/hexano al 15-20% (gradiente escalonado), proporcionando 4-(5-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (433 mg, 0,946 mmoles, rendimiento: 60,9%) en forma de un sólido tras el secado bajo alto vacío durante 18 horas. LCMS (APCI+) *m/z* 458,1, 460 (M+H)+.

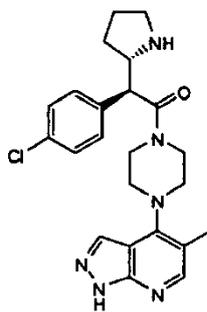
Se añadió TFA/CH₂Cl₂ al 25% (10 ml) a 4-(5-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 0,939 mmoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se evaporó a partir de tolueno (3x10 ml) y se secó bajo alto vacío durante 18 horas, proporcionando 2,2,2-trifluoroacetato de 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. Se añadió TFA puro (10 ml) a dicho material y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 90 minutos. Se eliminó TFA bajo presión reducida y el residuo se evaporó a partir de CH₂Cl₂ (2x10 ml). El residuo se redisolvió en CH₂Cl₂ y se añadió HCl 2 M en éter (6 ml). La suspensión resultante se concentró al vacío. El residuo obtenido se trató con HCl 2 M en éter dietílico una vez más (5 ml) y se sometió a sonicación durante 2 minutos. A
 35 continuación, el solvente se eliminó al vacío, y el residuo resultante se trituró con Et₂O. El sólido formado se filtró, se lavó con éter (2x5 ml) y se secó bajo alto vacío, proporcionando dihidrocloruro de 5-cloro-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (280 mg, 0,901 mmoles, rendimiento: 62,0%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 238,0 (M+H)+.

Una solución de dihidrocloruro de 5-cloro-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (75 mg, 0,205 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridín-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) ("HATU", 78,0 mg, 0,205 mmoles), N-etil-N-isopropilpropán-2-amina (143 µl, 0,821 mmoles) y ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidín-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (83,7 mg, 0,246 mmoles, ver el Ejemplo C) en CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el solvente y el residuo resultante se redisolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa C-18 (Biotage C-18 12M+) utilizando un gradiente de 10% a 90% de CH₃CN/agua en una unidad Biotage SP4. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se eliminaron los solventes y se evaporaron a partir de CH₃CN (3x10 ml). El residuo se transfirió a un matraz de fondo redondo de 25 ml utilizando EtOAc (entre aproximadamente 5 ml y aproximadamente 10 ml). El residuo se concentró al vacío y se
 50 secó bajo alto vacío durante 2 horas, proporcionando 2-((S)-2-(4-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-

1-(4-clorofenil)-2-oxoetilpirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (95 mg, 0,170 mmoles, rendimiento: 82,7%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) m/z 459,1 [(M-Boc)+H]⁺.

5 Se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) a una solución de 2-((S)-2-(4-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)pirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (90 mg, 0,16 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras 30 minutos, el solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se trituró con éter. Se filtró el material sólido, se lavó con éter adicional (2x2 ml) y se secó, proporcionando dihidrocloruro de (S)-1-(4-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-pirrolidín-2-il)etanona (71 mg, 0,13 mmoles, rendimiento: 83%) en forma de un sólido crema. LCMS (APCI+) m/z 459,1, 461,1 [(M+H)⁺]. RMN (400 Hz, DMSO-d₆) δ 9,61 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 4,53 (d, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 3H), 3,69-3,57 (m, 3H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 2H).

15 Ejemplo 19



(S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-((S)-pirrolidín-2-il)etanona

20 Se añadió cloruro de metilcinc (II) (solución 2 M en THF, 1,244 µl, 2,488 mmoles) a una solución de 4-(5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,995 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (86,25 mg, 0,07464 mmoles) en THF (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 1,5 horas y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánica agrupadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (Biotage Flash 40S+), eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 2%, proporcionando 4-(1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (470 mg, 0,806 mmoles, rendimiento: 81,0%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) m/z 438,2 (M+H)⁺.

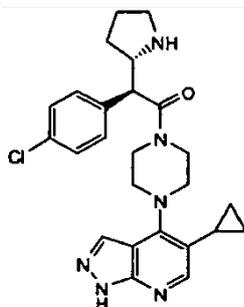
30 Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 4-(1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (465 mg, 1,06 mmoles) en TFA/CH₂Cl₂ al 25% (25 ml). Se eliminó el solvente y se evaporó la goma obtenida a partir de tolueno (3x20 ml, baño de agua a 60°C). Se añadió TFA puro al residuo y se agitó bajo reflujo durante 3 horas. A continuación, se eliminó TFA bajo presión reducida y el residuo resultante se evaporó a partir de CH₂Cl₂ (2x10 ml). El residuo se resuspendió en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió HCl 2 M en éter dietílico (5 ml). La suspensión resultante se concentró al vacío y el residuo se cristalizó a partir de EtOH bajo ebullición, proporcionando dihidrocloruro de 5-metil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (175 mg, 0,603 mmoles, rendimiento: 56,7%) en forma de unos polvos tras el secado bajo alto vacío durante 4 horas. LCMS (APCI+) m/z 218,1 (M+H)⁺.

40 Una solución de dihidrocloruro de 5-metil-4-(piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (75 mg, 0,194 mmoles), diisopropiltilamina (135 µl, 0,775 mmoles), HATU (73,7 mg, 0,194 mmoles) y ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidín-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (79,0 mg, 0,233 mmoles, ver el Ejemplo C) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se redisolvió en THF (5 ml) y se trató con una solución acuosa de LiOH (2 ml, 0,5 M) durante 30 minutos. A continuación, el solvente se eliminó, y el residuo resultante se suspendió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2x10 ml). La fase orgánica seca (MgSO₄) se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage, C-18 12M+) en una unidad Biotage SP4 utilizando un gradiente de 5% a 80% de CH₃CN/agua, proporcionando 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-oxoetil)pirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (70 mg, 0,130 mmoles, rendimiento: 67,0%) en forma de un sólido tras el secado bajo alto vacío. LCMS (APCI+) m/z 539,2, 541,2 (M+H)⁺.

55 Se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml) a 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-oxoetil)pirrolidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (68 mg, 0,13 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se trituró con éter. El material sólido se filtró, se lavó con éter adicional (2x2 ml) y se secó bajo alto vacío durante 24 horas, proporcionando dihidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(5-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-((S)-pirrolidín-2-

il)etanona (62 mg, 0,12 mmoles, rendimiento: 96%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) m/z 439,1 (M+H)⁺. RMN (400 Hz, DMSO- d_6) δ 9,98 (brs, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 4,56 (d, 1H), 4,03-3,96 (m, 2H), 3,93-3,87 (m, 3H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 2H).

5

Ejemplo 2010 (S)-2-(4-Clorofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-((S)-pirrolidín-2-il)etanona

Se añadió bromuro de ciclopropilcinc (II) (2,5 ml, 2,49 mmoles) a una solución de 4-(5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,995 mmoles, ver el Ejemplo 1) y Pd(PPh₃)₄ (86 mg, 0,075 mmoles) en THF (5 ml) bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 75°C (baño de aceite) durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida de fase inversa C18 (Biotage 25M+) utilizando un gradiente de 15% a 90% de CH₃CN/agua en una unidad Biotage SP4, proporcionando 4-(5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (275 mg, 0,59 mmoles, rendimiento: 59,6%) en forma de un sólido. LCMS (APCI+) m/z 464,2 (M+H).

20

Se preparó dihidrocloruro de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-((S)-pirrolidín-2-il)etanona tal como se describe en el Ejemplo 19 mediante la utilización de 4-(5-ciclopropil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo, proporcionando un sólido (51 mg, rendimiento: 60%). LCMS (APCI+) m/z 465,1 (M+H)⁺. RMN (400 Hz, DMSO- d_6) δ 9,99 (br s, 0,6H), 9,06 (br s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,56 (d, 1H), 4,03-3,89 (m, 6H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 2H), 0,95 (d, 2H), 0,67 (d, 2H).

25

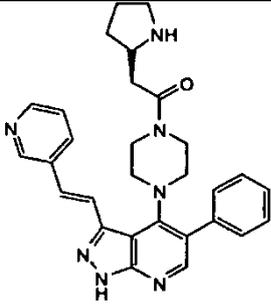
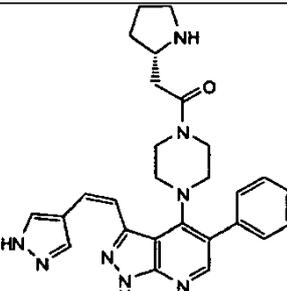
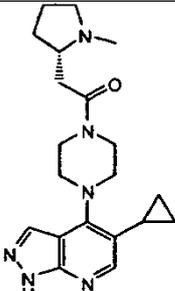
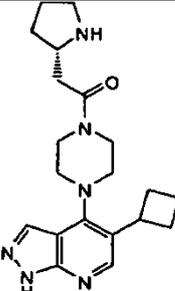
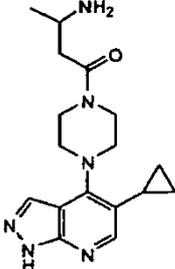
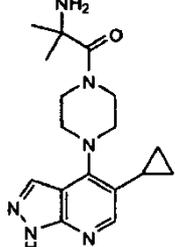
También pueden prepararse los ejemplos 21 a 38 mostrados en la Tabla 1 siguiendo los métodos anteriormente descritos.

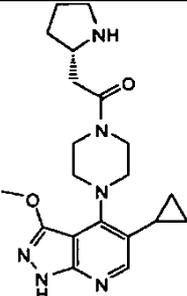
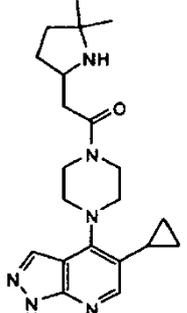
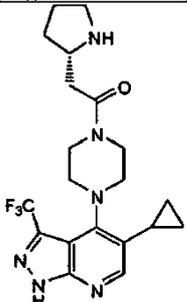
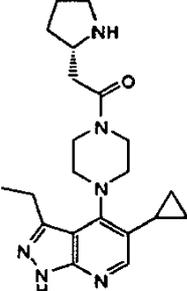
30

Tabla 1

| Ej. nº | Estructura | Nombre | RMN / LCMS |
|--------|------------|--|--|
| 21 | | Hidrocloruro de 4-(4-(4-((S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-pirrolidín-2-il)acetil)piperazín-1-il)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-ilamino)pirrolidín-2-ona | LCMS (APCI+) m/z 599(M+H) ⁺ |
| 22 | | (S)-1-(4-(3-amino-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-pirrolidín-2-il)etanona | LCMS (APCI+) m/z 516(M+H) ⁺ |

| | | | |
|----|--|--|---|
| 23 | | Hidrocloruro de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(pirrolidín-2-il)etanona | RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9.27 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 4.13-3.94 (m, 4H), 3.81-3.72 (m, 5H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.00-2.67 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.76-0.72 (m, 2H); LCMS (APCI+) <i>m/z</i> 355.1 (M+H) ⁺ |
| 24 | | Hidrocloruro de (S)-1-(4-(5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(pirrolidín-2-il)etanona | RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8.48 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.37 (m, 5H), 3.73 (m, 1H), 3.41-3.60 (m, 8H), 3.12 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.55 (m, 1H); LCMS (APCI+) <i>m/z</i> 391(M+H) ⁺ |
| 25 | | Hidrocloruro de (S)-1-(4-(5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(pirrolidín-2-il)etanona | RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9.15-8.97 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H); LCMS (APCI+) <i>m/z</i> 481.1 (M+H) ⁺ |
| 26 | | Hidrocloruro de 3-(5-fenil-4-(4-(2-(pirrolidín-2-il)acetil)piperazín-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-3-il)acrilato de (S,E)-metilo | RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.27 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 4H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 4H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 1H); LCMS (APCI+) <i>m/z</i> 475.2 (M+H) ⁺ |
| 27 | | Hidrocloruro de (S,E)-1-(4-(5-(2-(piridín-3-il)vinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(pirrolidín-2-il)etanona | RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9.23-9.07 (m, 3H), 8.75 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 3.80-3.66 (m, 7H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 2H), .0-2.93 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.98-1.76 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H); LCMS (APCI+) <i>m/z</i> 389.2 (M+H) ⁺ |
| 28 | | Hidrocloruro de (S)-1-(4-(5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(pirrolidín-2-il)etanona | RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9.10 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 3.81-3.69 (m, 3H), 3.68-3.59 (m, 4H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H); LCMS (APCI+) <i>m/z</i> 325.9 (M+H) ⁺ |

| | | | |
|----|---|--|--|
| 29 |  | Hidrocloruro de (S,E)-1-(4-(5-fenil-3-(2-(piridín-3-il)vinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(pirrolidín-2-il)etanona | RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9.19 (s, 1H), 9.09-9.01 (br s, 2H), 8.82-8.75 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.05-8.0 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 4H), 3.14-3.05 (m, 3H), 3.03-2.85 (m, 3H), 2.81 (d, 2H), 2.10-2.0 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 1H); LCMS (APCI+) <i>m/z</i> 425.2 (M+H) ⁺ |
| 30 |  | Hidrocloruro de (S,Z)-1-(4-(3-(2-(1H-pirazol-4-il)vinil)-5-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(pirrolidín-2-il)etanona | LCMS (APCI+) <i>m/z</i> 483 (M+H) ⁺ |
| 31 |  | Hidrocloruro de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(1-metilpirrolidín-2-il)etanona | LCMS (APCI+) <i>m/z</i> 369(M+H) ⁺ |
| 32 |  | Hidrocloruro de (S)-1-(4-(5-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(pirrolidín-2-il)etanona | RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8.42 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 3.63-3.81 (m, 9 H), 3.58 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 5H), 1.72 (m, 1H), 1.62 (m, 1H); LCMS (APCI+) <i>m/z</i> 369(M+H) ⁺ |
| 33 |  | Hidrocloruro de 3-amino-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)bután-1-ona | RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.17 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 4.10-3.90 (m, 3H), 3.85-3.73 (m, 4H), 3.58-3.55 (m, 1H), 2.76(d, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.27 (d, 3H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H); <i>m/z</i> (APCI pos) 329.1 (M+H) |
| 34 |  | Hidrocloruro de 2-amino-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-metilpropán-1-ona | RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.39 (br s, 2H), 8.19 (br s, 1H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.17(s, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.64 (d, 6H), 1.06-0.99 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H); <i>m/z</i> (APCI pos) 329.1 (M+H) |

| | | | |
|----|---|--|--|
| 35 |  | Hidrocloruro de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(pirrolidín-2-il)etanona | RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 7.89 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82-3.72 (m, 5H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.82-2.62 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 3H), 1.68-1.51 (m, 1H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.58-0.52 (m, 2H); LCMS (APCI+) <i>m/z</i> 385 (M+H) ⁺ |
| 36 |  | Hidrocloruro de 1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(5,5-dimetilpirrolidín-2-il)etanona | RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.02-3.92 (m, 5H), 3.79-3.67 (m, 4H), 2.99-2.81 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 4H), 1.35-1.33 (d, 6H), 0.92-0.90 (m, 2H), 0.60-0.58 (m, 2H); LCMS (APCI+) <i>m/z</i> 383 (M+H) ⁺ |
| 37 |  | Hidrocloruro de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(pirrolidín-2-il)etanona | RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8.10 (s, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 4H), 3.22-3.11 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 3H), 1.68-1.34 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.65-0.60 (m, 2H); LCMS (APCI+) <i>m/z</i> 423 (M+H) ⁺ |
| 38 |  | Hidrocloruro de (S)-1-(4-(5-ciclopropil-3-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridín-4-il)piperazín-1-il)-2-(pirrolidín-2-il)etanona | RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8.11 (s, 1H), 3.88-3.79 (m, 5H), 3.70-3.61 (m, 4H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 3H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.81 (m, 3H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.19 (t, 3H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.69-0.60 (m, 2H); LCMS (APCI+) <i>m/z</i> 383 (M+H) ⁺ |

Aunque la invención se ha descrito junto con las formas de realización indicadas, debe apreciarse que no resultan limitativas de la invención. Por el contrario, la invención pretende comprender todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, las cuales pueden encontrarse comprendidas dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones. De esta manera, la descripción anteriormente proporcionada se considera únicamente ilustrativa de los principios de la invención.

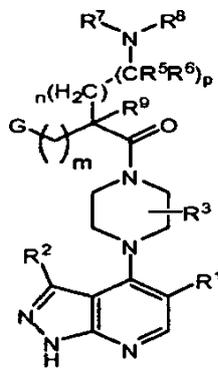
5

Los términos "comprende", "comprendiendo", "incluye" e "incluyendo", utilizados en la presente memoria y en las reivindicaciones siguientes, pretenden especificar la presencia de características, números enteros, componentes o etapas indicadas, pero no impiden la presencia o adición de una o más características, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado a partir de la fórmula I:



I

y sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

G es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^4 independientes,

o, en el caso de que m sea 0, G puede adicionalmente encontrarse ausente o ser alquilo C_1-C_4 ;

R^1 se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con halógeno, $-OR^e$, cicloalquilo C_3-C_6 , heteroarilo con 5 ó 6 miembros, fenilo o $-O$ -fenilo, en el que el heteroarilo, fenilo o $-O$ -fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos R^b ;

R^2 se selecciona de entre hidrógeno, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , alqueno C_2-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^c , NHR^a o $-OR^f$, con la condición de que, en el caso de que R^1 sea hidrógeno, R^2 es $-OR^f$;

R^3 se selecciona de entre hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^4 se selecciona de entre halógeno, CF_3 , OCF_3 y CN;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o CH_3 ;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^9 es hidrógeno o CH_3 ;

R^a es hidrógeno o un heterociclo con cinco a seis miembros, opcionalmente sustituido con un grupo oxo;

R^b es halógeno;

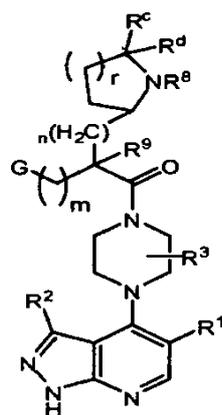
R^c es OH, OCH_3 , oxo o un heteroarilo con 5 a 6 miembros;

R^e es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH o un heterociclo con 5 a 6 miembros;

R^f es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH;

m, n y p son independientemente 0 ó 1;

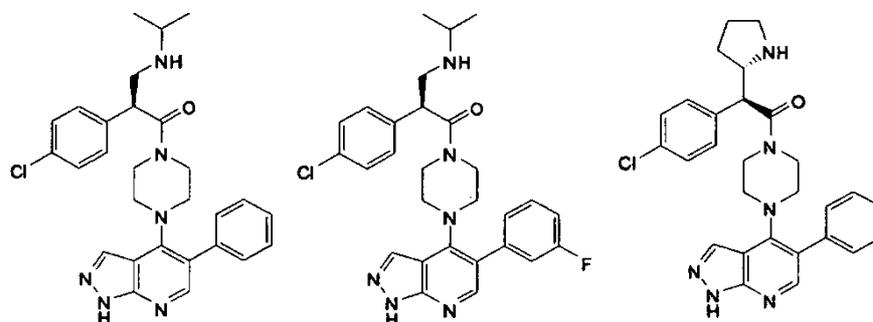
o R^5 es hidrógeno, R^6 y R^7 conjuntamente con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico con 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que presenta un átomo de nitrógeno anular, y R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OH o O(alquilo C_1-C_3), de manera que el compuesto de fórmula I presenta la estructura de la fórmula II:



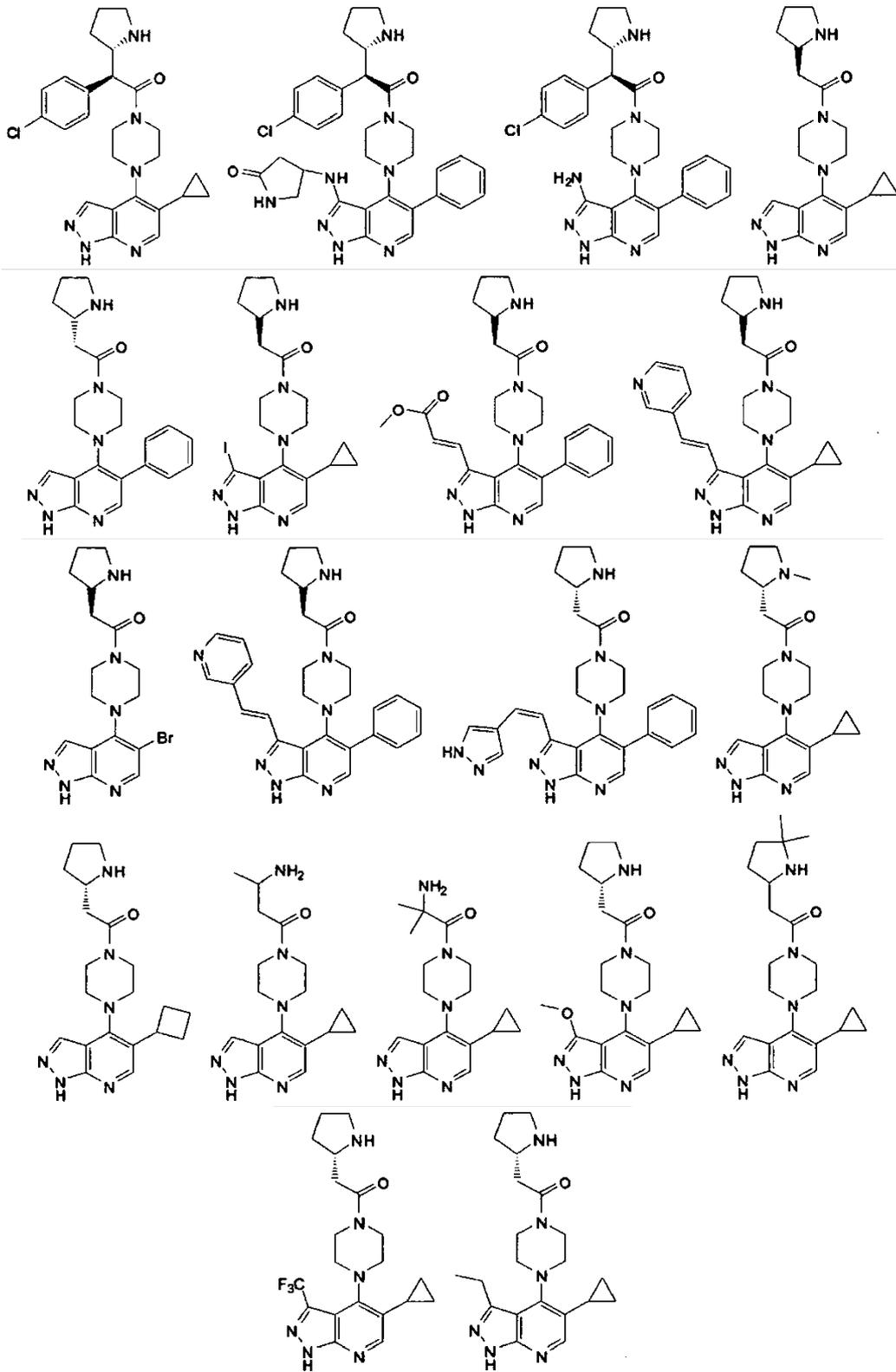
II

en la que R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 , y r es 1 ó 2.

- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es CN o metilo.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es CF_3 o ciclopropilo.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es fenilo o 3-fluorfenilo.
- 10 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona de entre 3-fluorofenoxi, Cl o Br.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^2 se selecciona de entre hidrógeno, - OCH_3 , - OCH_2CH_2OH y - $OCH_2CH(OH)CH_2OH$.
- 15 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^7 es hidrógeno o isopropilo.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^8 es hidrógeno.
- 20 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 es hidrógeno.
10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^6 es hidrógeno.
- 25 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^3 es hidrógeno.
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que G es 4-clorofenilo o se encuentra ausente.
13. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y que presenta la estructura:



30



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la utilización en terapia.