

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 488**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09761108 .1**

96 Fecha de presentación: **19.11.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2356117**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2011**

54

Título: **Compuestos inhibidores de PI3K de tipo pirazolopiridina y sus procedimientos de uso**

30

Prioridad:

20.11.2008 US 116427 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

11.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

11.12.2012

73

Titular/es:

GENENTECH, INC. (50.0%)

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990, US y

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)

72

Inventor/es:

DOTSON, JENNAFER;

HEFFRON, TIM;

OLIVERO, ALAN G.;

SUTHERLIN, DANIEL P.;

STABEN, STEVEN;

WANG, SHUMEI;

ZHU, BING-YAN;

CHUCKOWREE, IRINA S.;

FOLKES, ADRIAN J. y

WAN, NAN CHI

74

Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 392 488 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

Compuestos inhibidores de PI3K de tipo pirazolopiridina y sus procedimientos de uso

5 **[0001]** Esta solicitud reivindica la prioridad del Documento Provisional de los EE.UU. con N° de Serie 61/116.427 presentado el 20 de noviembre de 2008.

[0002] CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 **[0003]** La invención se refiere en general a compuestos con actividad anticancerosa o efectos antiinflamatorios, y más específicamente a compuestos que inhiben la actividad de la PI3 cinasa. La invención se refiere también a los procedimientos de utilización de los compuestos para el diagnóstico o el tratamiento *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* de células de mamíferos, o las dolencias patológicas asociadas.

15 **[0004]** ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0005] Fosfatidilinositol (abreviado a partir de ahora en la presente memoria descriptiva como "PI") es uno de los numerosos fosfolípidos que se encuentran en la membrana celular. En los últimos años ha llegado a estar claro que PI juega un importante papel en la transducción de la señal intracelular. La señalización celular a través de fosfoinosítidos 3' fosforilados se ha implicado en una variedad de procesos celulares, por ejemplo, transformación maligna, señalización del factor de crecimiento inflamación, e inmunidad (Rameh y col. (1999) J. Biol Chem, 274: 8347 – 8350). La enzima responsable de la generación de estos productos de señalización fosforilados, la fosfatidilinositol 3 cinasa (denominada también como PI 3-cinasa o PI3K), se identificó originalmente como una actividad asociada con las oncoproteínas víricas y las tirosinas cinasas receptoras del factor de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou y col. (1992) Trends Cell Biol 2: 358 – 60).

[0006] Las fosfoinosítido 3-cinasas (PI3K) son cinasas lipídicas que fosforilan lípidos en el resto 3 hidroxilo de un anillo de inositol (Whitman y col. (1988) Nature, 332: 664). Los fosfolípidos 3 fosforilados (PI3P) generados por las PI3 cinasas actúan como segundos mensajeros reclutando cinasas con dominios de unión a lípidos (que incluyen regiones de homología con la plekstrina (PH)), tales como Akt y cinasa 1 dependiente de fosfoinosítido (PDK1). La unión de Akt a la membrana de PIP3 produce la translocación de Akt a la membrana plasmática, poniendo Akt en contacto con PDK1, que es responsable de activar Akt. La fosfatasa supresora de tumores, PTEN, defosforila PIP3 y actúa por tanto como un regulador negativo de la activación de Akt. Las PI3 cinasas Akt y PDK1 son importantes en la regulación de muchos procesos celulares entre los que se incluyen la regulación del ciclo celular, la proliferación, supervivencia, apoptosis y motilidad y son componentes significativos del mecanismo molecular de enfermedades tales como el cáncer, la diabetes y la inflamación inmune (Vivanco y col. (2002) Nature Rev. Cancer 2: 489; Phillips y col. (1998) Cancer 83: 41).

40 **[0007]** La principal isoforma de la PI3 cinasa en el cáncer es la PI3 cinasa de Tipo I, p110 α (alfa) (documentos US 5824492; US 5846824; US 6274327). Otras isoformas están implicadas en la enfermedad cardiovascular e inmunoinflamatoria (Workman P (2004) Biochem Soc Trans 32: 393-396; Patel y col. (2004) Proceedings of the American Association of Cancer Research (Abstract LB-247) 95^a Annual Meeting, 27 – 31 de marzo, Orlando, Florida, EE.UU.; Ahmadi K y Waterfield MD (2004) Encyclopedia of Biological Chemistry (Lennarz W J, Lane M D eds) Elsevier/Academic Press).

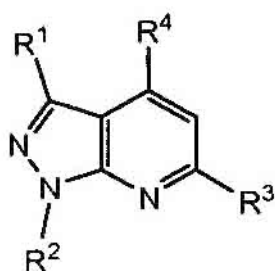
[0008] La ruta PI3 cinasa/Akt/PTEN es una diana atractiva para el desarrollo de fármacos contra el cáncer ya que se esperaría que dichos agentes inhibieran la proliferación, inviertan la represión de la apoptosis y superen la resistencia a los agentes citotóxicos en las células cancerosas (Garcia-Echeverria y col. (2008) Oncogene 27: 5511-5526). Se han notificado inhibidores de la PI3 cinasa (Folkes y col. (2008) Jour. Med. Chem. 51: 5522 – 5532; Belvin y col, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 99^a: 15 de abril, Resumen 4004; Folkes y col, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 99^a: 14 de abril, Resumen LB-146; Friedman y col, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 99^a: 14 de abril, Resumen LB-110; Yaguchi y col. (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8): 545-556; US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; US 6703414; WO 97/15658; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070). Incluyendo la actividad de unión a p110 alfa (US 2008/0207611; US 2008/0039459; US 2008/0076768; US 2008/0269210; US 2008/0242665).

[0009] RESUMEN DE LA INVENCION

5 **[0010]** La invención se refiere en general a compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina de Fórmula I con actividad anticancerosa, y más específicamente, con actividad inhibidora de la PI3 cinasa. Algunas enfermedades hiperproliferativas se caracterizan por la modulación de la función de la PI3 cinasa, por ejemplo, por mutaciones o expresión en exceso de las proteínas. De acuerdo con esto los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como cáncer o enfermedades relacionadas con la inflamación tales como artritis reumatoide. Los compuestos pueden inhibir el crecimiento tumoral en mamíferos y pueden ser útiles para el tratamiento de pacientes humanos con cáncer.

10 **[0011]** La invención se refiere también a procedimientos para utilizar compuestos de pirazolo[3,4-b]piridinas de Fórmula I para el diagnóstico o el tratamiento *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* de células de mamíferos, organismos, o dolencias patológicas asociadas.

15 **[0012]** Los compuestos de Fórmula I incluyen:



I

20 **[0013]** y sus estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los diversos sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 son como se han definido en la presente memoria descriptiva.

25 **[0014]** Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de pirazolo[3,4-b]piridina 1,3,4,6 sustituido de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0015] Otro aspecto de la invención da a conocer procedimientos para inhibir la actividad de la PI3 cinasa, que comprenden poner en contacto una PI3 cinasa con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de Fórmula I.

30 **[0016]** Otro aspecto de la invención da a conocer procedimientos para evitar o tratar una enfermedad o trastorno hiperproliferativo modulado por PI3 cinasas, que comprende administrar a un mamífero que necesita de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I. Los ejemplos de dicha enfermedad o trastorno hiperproliferativo incluyen, pero no se limitan a, cáncer.

35 **[0017]** Otro aspecto de la invención da a conocer procedimientos para evitar o tratar un trastorno hiperproliferativo, que comprenden administrar a un mamífero que necesita de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tengan propiedades antihiperproliferativas.

40 **[0018]** Otro aspecto de la invención da a conocer procedimientos para evitar o tratar un trastorno inflamatorio, que comprenden administrar a un mamífero que necesita de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tengan propiedades antihiperproliferativas.

45 **[0019]** En un aspecto adicional, la presente invención da a conocer un procedimiento de utilización de un compuesto de esta invención para tratar una enfermedad o dolencia hiperproliferativa modulada por la PI3 cinasa en un mamífero.

50 **[0020]** Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de esta invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o dolencia modulada por la PI3 cinasa en un mamífero.

[0021] Otro aspecto de la invención incluye kits que comprenden un compuesto de Fórmula I, un recipiente, y opcionalmente un prospecto o etiqueta indicando un tratamiento.

[0022] Otro aspecto de la invención incluye procedimientos de preparación, procedimientos de separación, y procedimientos de purificación de los compuestos de Fórmula I

[0023] Otro aspecto de la invención incluye intermedios novedosos útiles para la preparación de compuestos de Fórmula I.

[0024] Las ventajas y características novedosas adicionales de esta invención se mostrarán en parte en la descripción que sigue y en parte serán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de la siguiente memoria descriptiva o se pueden aprender mediante la práctica de la invención. Se pueden realizar y alcanzar las ventajas de la invención por medio de las instrumentalizaciones, combinaciones, composiciones, y procedimientos particularmente relacionados en las reivindicaciones adjuntas.

[0025] DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

[0026] Se hará referencia ahora en detalle a algunas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas que la acompañan. Aunque se describirá la invención junto con las realizaciones enumeradas, deberá entenderse que no se pretende que la invención se limite a estas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que pueden estar incluidos en el alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones. Un experto en la técnica reconocerá muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria descriptiva, que se podrían usar en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada de ninguna manera a los procedimientos y materiales descritos. En el caso de que una o más de entre la bibliografía, patentes, y materiales similares incorporados difiera o contradiga esta solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a los términos, utilización de los términos, técnicas descritas, o similares, prevalecerá esta solicitud.

[0027] DEFINICIONES

[0028] El término "alquilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), en el que el radical alquilo puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más de los constituyentes descritos a continuación. En otra realización, un radical alquilo tiene de uno a ocho átomos de carbono (C₁-C₈), o de uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

[0029] El término "alquileo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), en el que el radical alquileo puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más de los constituyentes descritos a continuación. En otra realización, un radical alquileo tiene de uno a ocho átomos de carbono (C₁-C₈), o de uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), y similares.

[0030] El término "alqueniilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, un doble enlace sp², en el que el radical alqueniilo puede estar sustituido opcionalmente, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a etilenilo o vinilo (-CH = CH₂), alilo (-CH₂CH = CH₂), y similares.

[0031] El término "alqueniileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, un doble enlace sp², en el que el radical alqueniileno puede estar opcionalmente sustituido, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a,

etilenileno o vinileno (-CH = CH-), alilo (-CH₂CH = CH-), y similares.

[0032] El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, un triple enlace sp, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo (-C≡CH), propinilo (propargilo, -CH₂C≡CH), y similares.

[0033] El término "alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, un triple enlace sp, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinileno (-C≡C-), propinileno (propargileno, -CH₂C≡C-), y similares.

[0034] Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C₃-C₁₂) como un anillo monocíclico o como de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos pueden estar dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 12 átomos del anillo que pueden estar dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas de puentes tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

[0035] "Ariilo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático progenitor. Se representan algunos grupos arilo en las estructuras a modo de ejemplo como "Ar". Ariilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado o un anillo aromático carbocíclico. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos.

[0036] "Arieno" significa un radical hidrocarburo aromático divalente de 6-20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) derivado mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de unos átomos de dos carbonos de un sistema de anillo aromático progenitor. Se representan algunos grupos arileno en las estructuras a modo de ejemplo como "Ar". Arieno incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo aromático carbocíclico. Los grupos arileno típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenileno), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indanileno, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos arileno están opcionalmente sustituidos.

[0037] Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se utilizan de manera indistinta en la presente memoria descriptiva y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) de 3 a aproximadamente 20 átomos en el anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo C los átomos del anillo restantes, en el que uno o más átomos del anillo se sustituyen opcionalmente, por ejemplo, con oxo (=O), mercapto, o amino, etc. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros del anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros del anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]. Se describen heterociclos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente en los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta la actualidad), en particular en los Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. "Heterociclilo" incluye también radicales en los que los radicales heterociclos se fusionan con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidiniloimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicciclo[4.1.0]heptanilo, azabicciclo [2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo quinolizinilo 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona-5-ilo, y N-piridilo ureas. Se incluyen también restos espiro en el alcance de esta definición. Los ejemplos de grupos heterocíclicos sustituidos con uno o más restos oxo (=O) son pirimidinoilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

[0038] El término “heteroarilo” se refiere a un radical aromático monovalente de 5, 6, o 7 miembros en el anillo, e incluye sistemas de anillos fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5 a aproximadamente 20 átomos del anillo, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de manera independiente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (que incluye, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos.

[0039] El heterociclo o los grupos heteroarilo pueden ser carbono (unido a carbono), o nitrógeno (unido a nitrógeno) enlazados a la pirazolo[3,4-b]piridina donde sea posible. A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos se unen a carbono, o los heteroarilos se unen en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol, o tetrahidropirrol, en la posición 2 o 3 de una aziridina, en la posición 2, 3, o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.

[0040] A modo de ejemplo, y no de limitación, los heterociclos se unen a nitrógeno o los heteroarilos se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, en la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, en la posición 4 de una morfolina, y en la posición 9 de un carbazol, o β -carbolina.

[0041] El término “heteroarilo monocíclico” se refiere a un radical heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros, no sustituido o sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos del anillo seleccionados de manera independiente entre N, O y S. Cualquier átomo de carbono (unido a carbono) del heteroarilo monocíclico puede estar unido a la posición C-4 como R⁴ o en la posición C-6 como R³ del anillo de la piridina de acuerdo con la Fórmula I. Los radicales heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a: 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-thienilo, 3-thienilo, 3-triazolilo, 1-triazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo, y 2-tetrazolilo. Los heteroarilos monocíclicos están opcionalmente sustituidos.

[0042] “Heterociclilo C₄-C₂₀ bicíclico fusionado” y “heteroarilo C₁-C₂₀ bicíclico fusionado” que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de manera independiente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, difieren solo en su carácter aromático, y tienen dos anillos fusionados juntos, es decir, comparten un enlace común. Cualquier átomo de carbono (unido a carbono) de los radicales heterociclilo y heteroarilo bicíclicos se pueden unir a la posición C-4 como R⁴ o en la posición C-6 como R³ del anillo de piridina de acuerdo con la Fórmula I. Los radicales heterociclilo y heteroarilo bicíclicos fusionados incluyen, pero no se limitan a: 1H-indazol, 1H-indol, indolin-2-ona, 1-(indolin-1-il)etanona, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-benzo[d]imidazol, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 1H-pirrol[2,3-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 7H-purina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 5H-pirrol[3,2-d]pirimidina, 2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, quinolina, quinazolina, quinoxalina, isoquinolina, isoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, quinazolin-2(1H)-ona, quinoxalin-2(1H)-ona, 1,8-naftiridina, pirido[3,4-d]pirimidina, pirido[3,2-b]pirazina, benzo[d][1,3]dioxol,y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina.

[0043] Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren al tratamiento terapéutico y a las medidas profilácticas o preventivas, en las que el objeto es evitar o retrasar (disminuyendo) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o la diseminación del cáncer. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado de la enfermedad (es decir, sin empeoramiento), retraso o retardo de la progresión de la enfermedad, mejora o alivio del estado de enfermedad, y remisión (tanto parcial como total), ya sea detectable o no detectable. “Tratamiento” puede significar también prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe el tratamiento. Aquellos que necesitan de tratamiento incluyen los que ya padecen la dolencia o la enfermedad así como los que son propensos a padecer la dolencia o la enfermedad o aquellos en los que se va a evitar la dolencia o la enfermedad.

[0044] La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o evita la enfermedad, dolencia, o trastorno concreto, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más de los síntomas de la enfermedad, dolencia, o trastorno concreto, o (iii) evita o retrasa el inicio de uno o más

síntomas de la enfermedad, dolencia, o trastorno concreto descrito en la presente memoria descriptiva. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas: reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, retardar en alguna extensión y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, retardar en alguna extensión y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en alguna extensión, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en alguna extensión uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la extensión en la que el fármaco puede evitar el crecimiento y/o eliminar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Se puede medir la eficacia de la terapia del cáncer, por ejemplo, evaluando el tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

[0045] Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren a o describen la dolencia fisiológica en mamíferos que está normalmente caracterizada por el crecimiento celular no regulado. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o neoplasias linfoides. Los ejemplos más concretos de dichos cánceres incluyen el cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer epitelial de células escamosas), cáncer de pulmón que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (“NSCLC”), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago que incluye cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello de matriz, cáncer de ovarios, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma del pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

[0046] Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, con respecto al mecanismo de acción. Los tipos de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides antimitóticos de origen vegetal, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizadores, e inhibidores de las cinasas. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos utilizados en “terapia dirigida” y quimioterapia convencional. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, CAS N°. 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS N°. 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), CAS N°. 15663-27-1), carboplatino (CAS N°. 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo [4.3.0] nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, CAS N°. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifen ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetil-etanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), y doxorubicina (ADRIAMYCIN®, Akti-1/2, HPPD, y rapamicina).

[0047] Más ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sutent (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (Inhibidor Mek, Exelixis, documento WO 2007/044515), ARRY-886 (Inhibidor Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (Inhibidor PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (Inhibidor PI3K, Novartis), XL-147 (Inhibidor PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson&Johnson), ABRAXANE™ (exento de cremóforo), nanopartícula diseñada a partir de albúmina, formulaciones de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), clorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); alquil sulfonatos tales como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenemelamina, trietilenefosforamida, trietilenetiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); a camptotecina (incluyendo el topotecano análogo sintético); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato del óxido de mecloretamina, melfalan, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como la enediina (por ejemplo, caliceamicina, caliceamicina gammall, caliceamicina omegal1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como neocarzinostatina cromóforo y cromóforos antibióticos relacionados con la cromoproteína enedina), aclacinomisinas, actinomicina,

autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxilfluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; anti-adrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedor de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida glicósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxana; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico ; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor RFS2000 de la topoisomerasa ; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y las sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

[0048] Incluidos también en la definición de "agente quimioterapéutico" están: (i) los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre los tumores tales como los antiestrógenos y los moduladores receptivos de los receptores del estrógeno (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifen (incluyendo NOLVADEX®, citrato de tamoxifen), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de la aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógeno en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprólido, y goserelina; así como troxacitabina (un 1,3-dioxolano análogo del nucleósido citosina); (iv) inhibidores de la proteína cinasa tales como inhibidores MEK (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de las cinasas lipídicas; (vi) oligonucleótidos de sentido contrario, particularmente aquellos que inhiben la expresión de los genes en las rutas de señalización implicadas en la proliferación de células anómalas, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, tales como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inhibidores de la topoisomerasa 1 tales como LURTOTECAN®, ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y las sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

[0049] Incluidos también en la definición de "agente quimioterapéutico" están los anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa), y el fármaco conjugado con anticuerpo, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

[0050] Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como los agentes quimioterapéuticos en combinación con los inhibidores de PI3K de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, selizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatusumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pectusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleucina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

[0051] Un metabolito es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o de su sal. Se pueden identificar los metabolitos de un compuesto utilizando técnicas rutinarias

conocidas en la materia y determinarse sus actividades utilizando pruebas como las que se describen en la presente memoria descriptiva. Dichos productos pueden ser el resultado por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. De acuerdo con esto, la invención incluye metabolitos de los compuestos de la invención, que incluyen los compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para dar como resultado un producto metabólico del mismo.

[0052] El término "prospecto" se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de los productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, utilización, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias con respecto al uso de dichos productos terapéuticos.

[0053] El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad de la imagen especular asociada, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superponibles sobre su imagen especular asociada.

[0054] El término "estereoisómeros" se refiere a los compuestos que tienen idéntica constitución química, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

[0055] "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Pueden separarse mezclas de diastereómeros como procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

[0056] "Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

[0057] Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en la presente memoria descriptiva siguen a S. P. Parker, Ed., "McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms" (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y existen por tanto en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como sus mezclas tales como las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, se utilizan los prefijos D y L, o R y S para denotar la configuración absoluta de la molécula en torno a su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d e l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación del plano de la luz polarizada por el compuesto, significando (-) o 1 que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto prefijado con (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto en que son imágenes especulares entre sí. Se puede denominar también un estereoisómero específico como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o un racemato, que se puede producir cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o procedimiento. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas desprovista de actividad óptica.

[0058] El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (conocidos también como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de alguno de los electrones enlazantes.

[0059] La frase "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato, y las sales de pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga del compuesto progenitor. Además, una sal farmacéuticamente

aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los ejemplos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

5 **[0060]** Si el compuesto de la invención es una base, se puede preparar la sal farmacéuticamente aceptable deseada mediante cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxiaácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido p-toluensulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

15 **[0061]** Si el compuesto de la invención es un ácido, se puede preparar la sal farmacéuticamente aceptable deseada mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, o un hidróxido de metal alcalinotérreo, o similar. Los ejemplos ilustrativos de las sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amonio, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

20 **[0062]** La frase “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se está tratando con la misma.

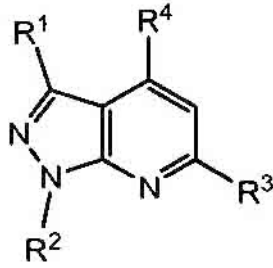
25 **[0063]** Un “solvato” se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. El término “hidrato” se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

30 **[0064]** El término “grupo protector” se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad concreta a la vez que reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un “grupo amino protector” es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos amino protectores adecuados incluyen acetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De manera similar, un “grupo protector de hidroxilo” se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un “grupo protector de carboxilo” se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores carboxi comunes incluyen fenilsulfoniletil, cianoetil, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluensulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

45 **[0065]** Los términos “compuesto de esta invención”, y “compuestos de la presente invención” y “compuestos de Fórmula I” incluyen los compuestos de Fórmulas I y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, y las sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos.

[0066] COMPUESTOS DE PIRAZOL[3,4-B]PIRIDINA

50 **[0067]** La presente invención proporciona compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina, y sus formulaciones farmacéuticas, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, dolencias y/o trastornos modulados por PI3 cinasas. Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I



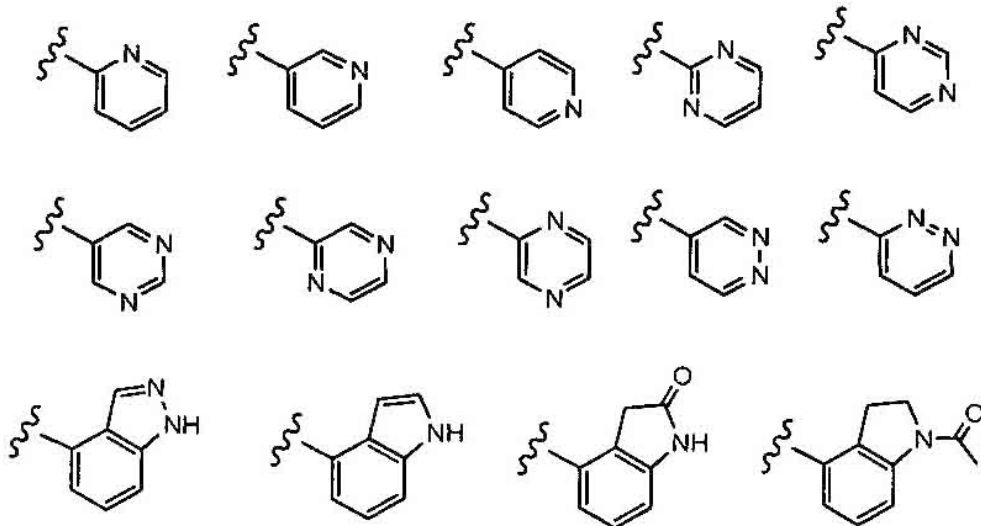
I

[0068] y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que:

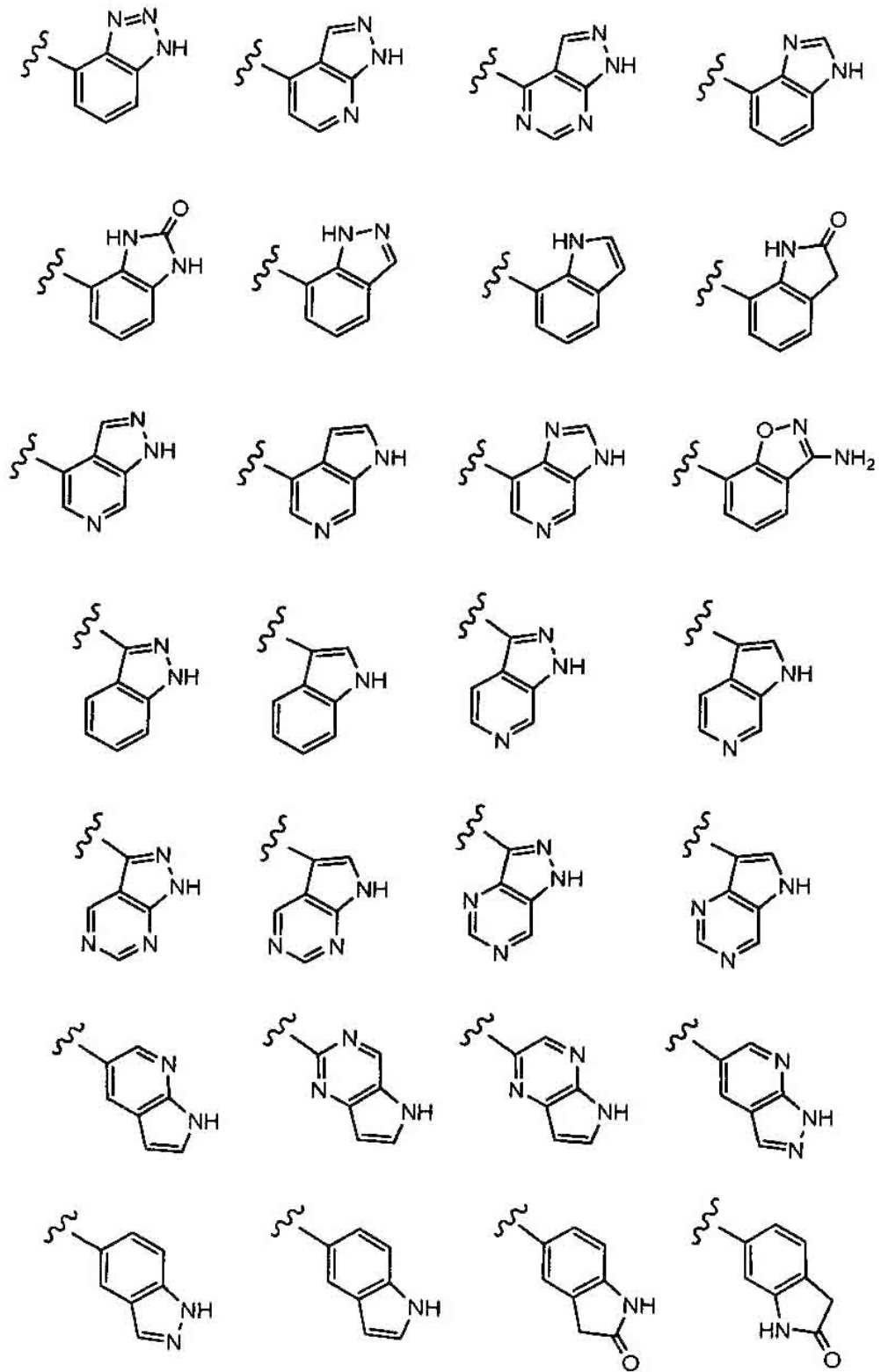
5 R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₁₂, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹, y heteroarilo C₁-C₂₀ en el que heteroarilo C₁-C₂₀ se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁-C₁₂-OR¹⁰, arilo C₆-C₂₀, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -CO₂H, C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -NHCOR¹⁰, -OR¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, y -S(O)₂R¹⁰;

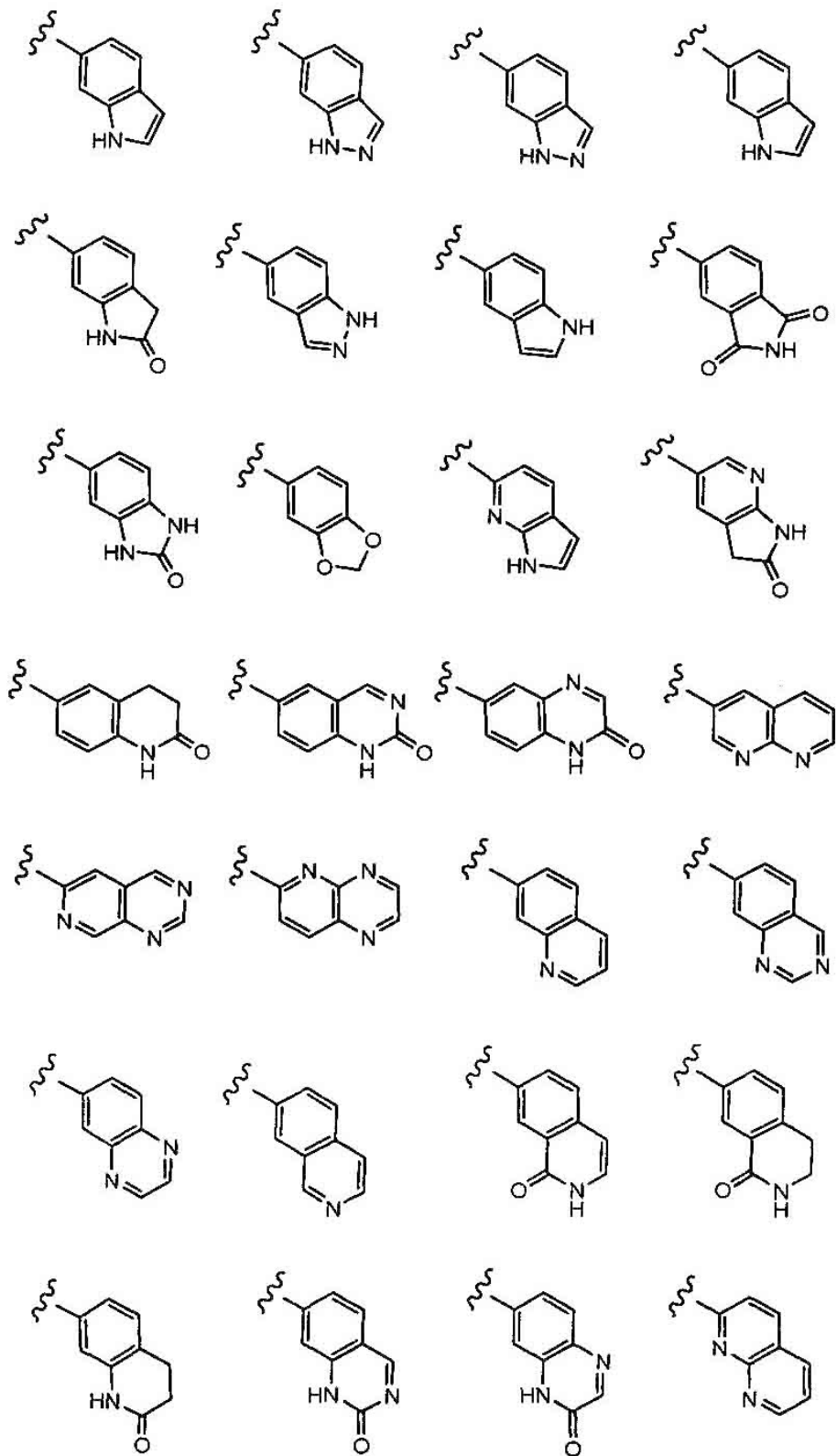
10 R² es alquilo C₁-C₂;

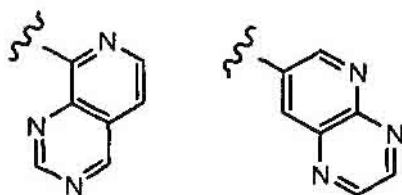
R³ se selecciona entre



15

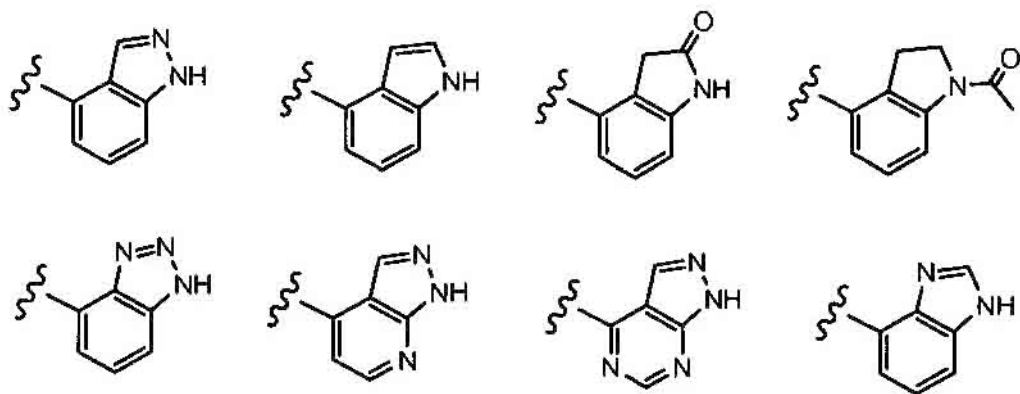


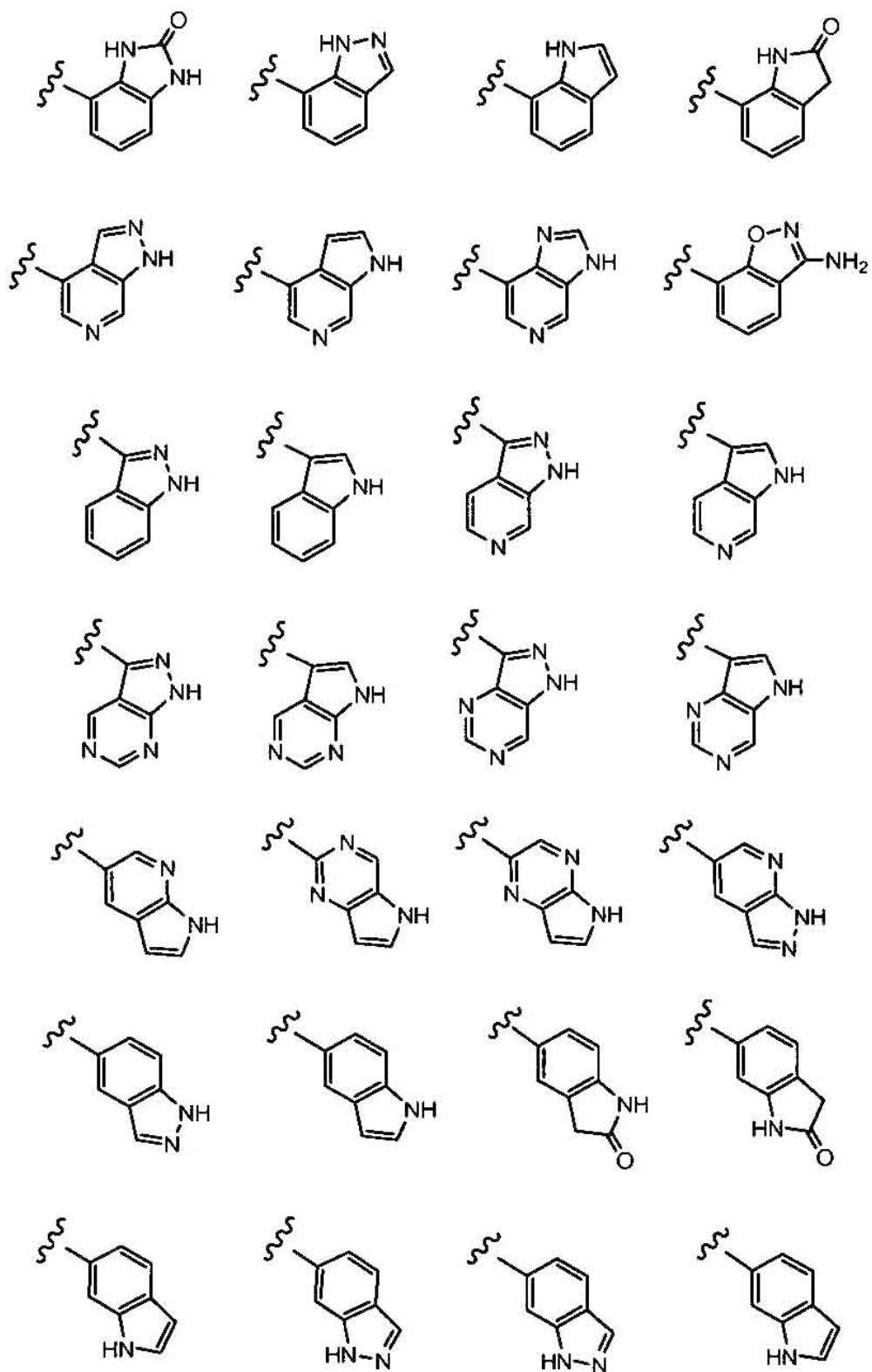


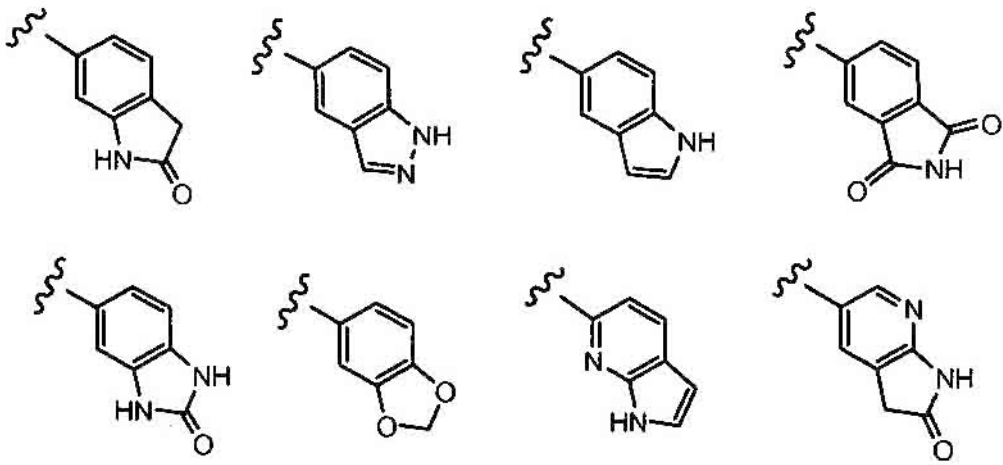


en las que la línea ondulada indica el sitio de unión;

- 5 opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₁₂, arilo C₆-C₂₀, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CN, -CF₃, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCOCH₃, -OH, -OCH₃, -SH, -NHC(=O)NHCH₃, y -S(O)₂CH₃;
- 10 R⁴ se selecciona entre -NR¹⁰R¹³, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹³, -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)C(=O)NR¹⁰R¹³, -NR¹⁰(alquilenos C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -NR¹⁰(alquilenos C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -NR¹⁰(alquilenos C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), -NR¹⁰(alquilenos C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -OR¹⁰, -O(alquilenos C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -O(alquilenos C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -O(alquilenos C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), -O(alquilenos C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquilenos C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹³, -(alquilenos C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alquilenos C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alquilenos C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), -(alquilenos C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquilenos C₁-C₁₂)-(alquilenos C₂-C₈)NR¹⁰R¹³, -(alquilenos C₂-C₈)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alquilenos C₂-C₈)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alquilenos C₂-C₈)-(arilo C₆-C₂₀), -(C₂-C₈ alquilenos)-(C₁-C₂₀ heteroarilo), -(C₁-C₁₂ alquilenos)-(C₆-C₂₀ arilenos)-(C₂-C₂₀ heterociclilo), -(C₆-C₂₀ arilo)-(alquilenos C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -C(=O)NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁-C₁₂, alquilenos C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y heteroarilo C₁-C₂₀, en el que alquilo, alquilenos, alquilenos, alquilenos, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃, y -S(O)₂CH₃;
- 15 R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan de forma independiente entre H, alquilo C₁-C₁₂, alquilenos C₂-C₈, alquilenos C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y heteroarilo C₁-C₂₀, en el que alquilo, alquilenos, alquilenos, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₃, y -S(O)₂CH₃; o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un C₂-C₂₀ anillo de heterociclilo; y
- 20 R¹³ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂, alquilenos C₂-C₈, alquilenos C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y heteroarilo C₁-C₂₀, en el que alquilo, alquilenos, alquilenos, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₃, y -S(O)₂CH₃;
- 25 [0069] o R¹⁰ y R¹³ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo de heterociclilo C₂-C₂₀.
- [0070] Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que R¹ es H o CH₃.
- 30 [0071] Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que R² es CH₃.
- [0072] Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que R³ es un heterociclilo C₄-C₂₀ bicíclico fusionado o un heteroarilo C₁-C₂₀ seleccionado entre

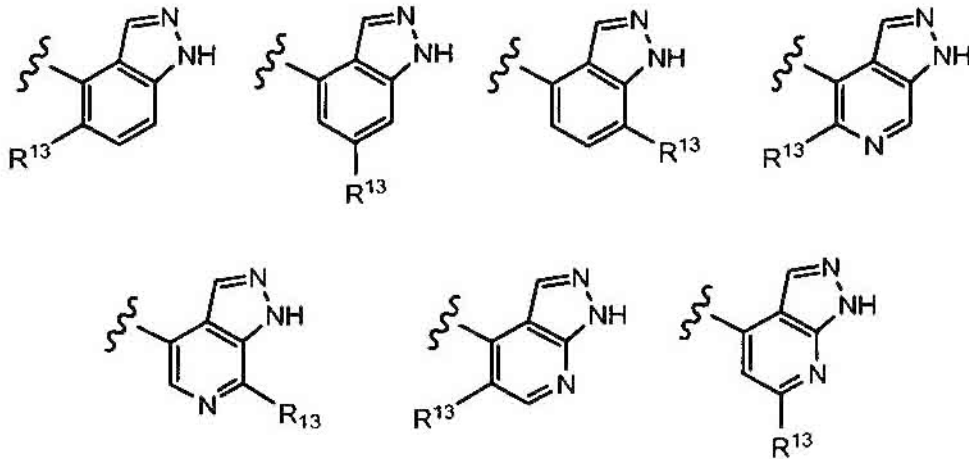






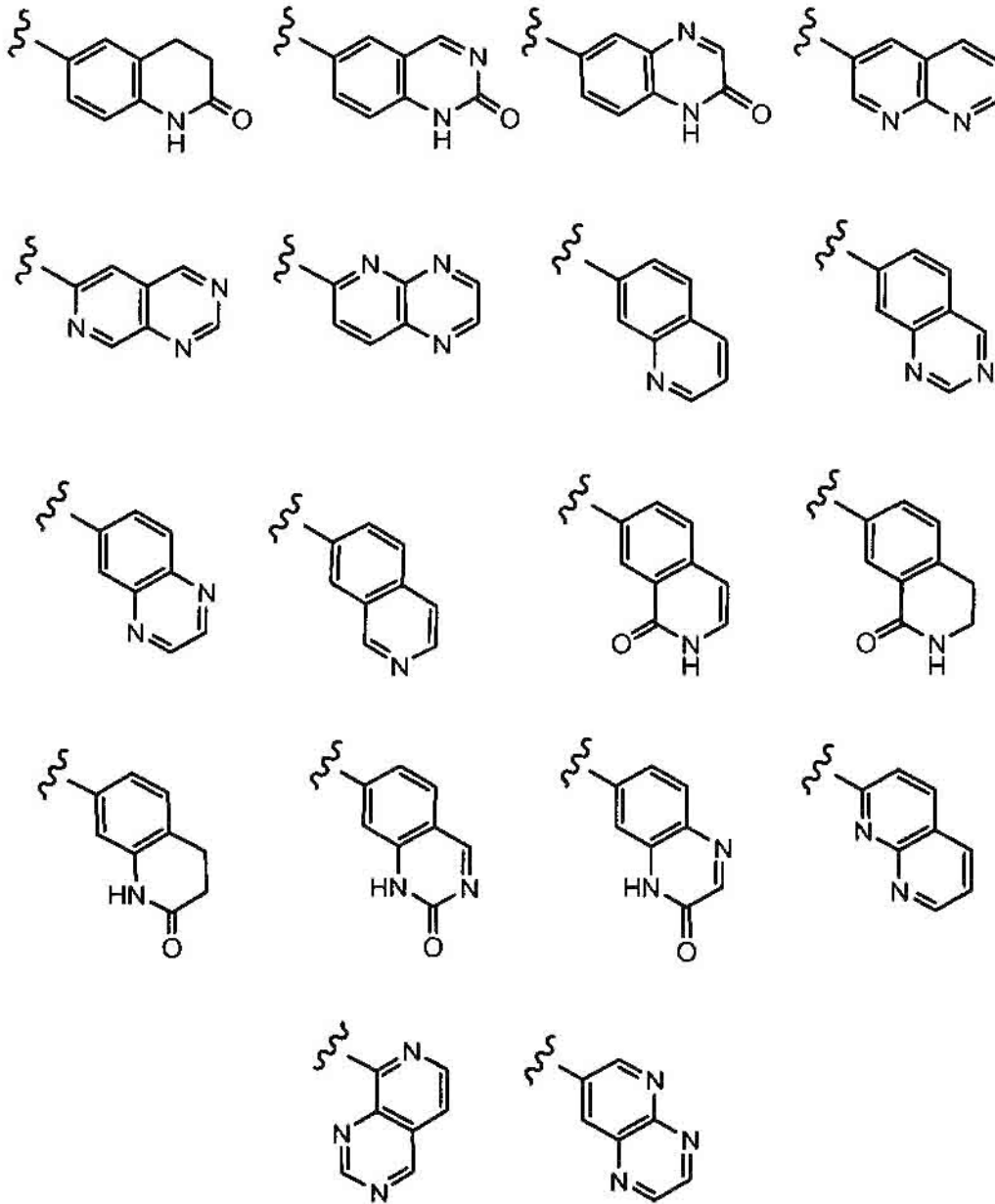
[0073] en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

5 [0074] Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que R^3 se selecciona entre:



10 [0075] en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

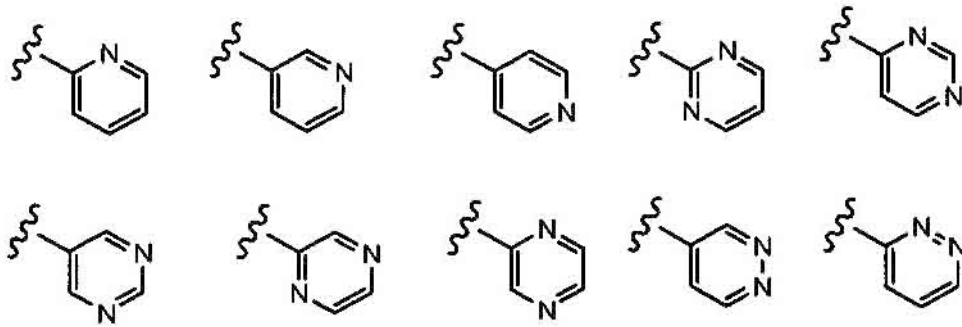
[0076] Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que R^3 es un heterociclilo C_4 - C_{20} bicíclico o un heteroarilo C_1 - C_{20} seleccionado entre:



5 **[0077]** en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

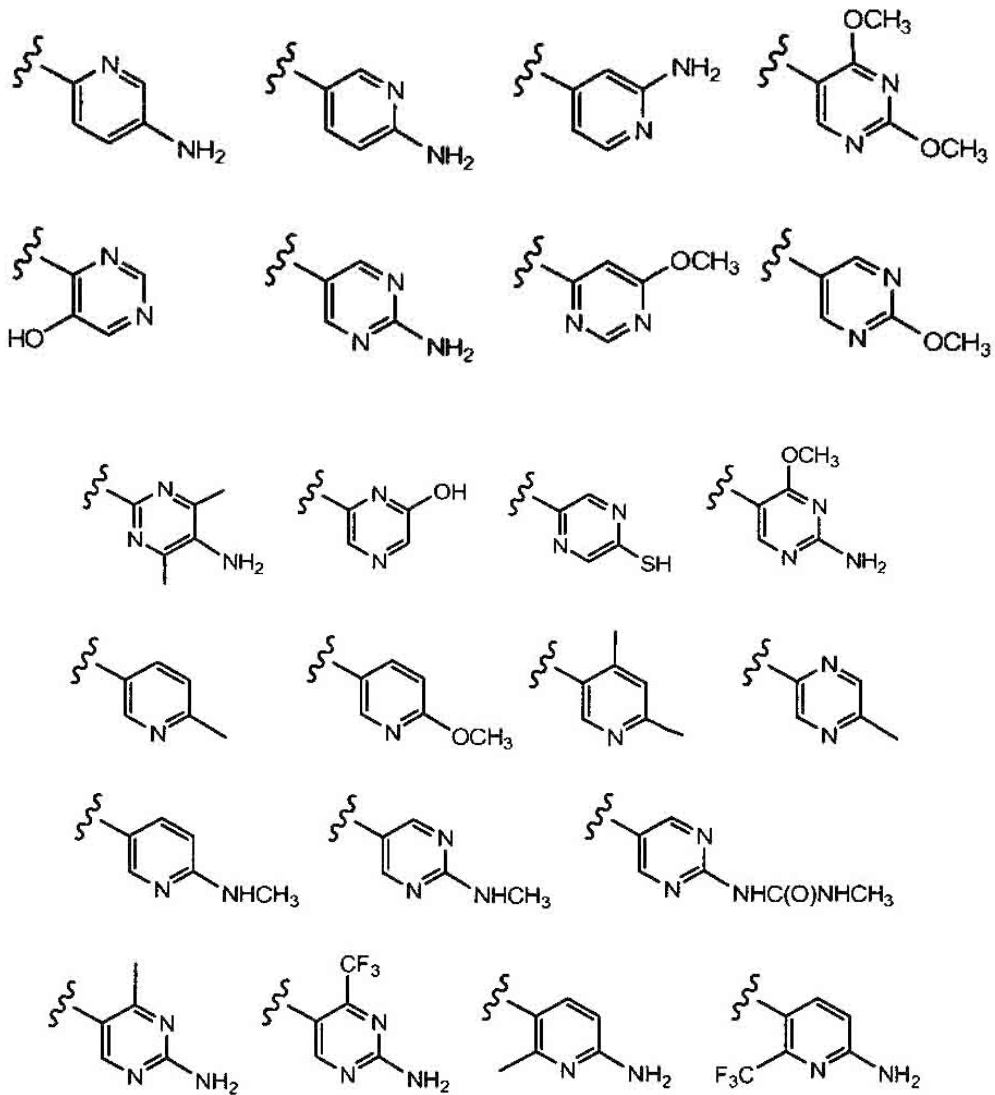
[0078] Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que R^3 es 1H-indazol-4-ilo o 1H-indol-4-ilo

10 **[0079]** Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que R^3 es un heteroarilo monocíclico seleccionado entre las estructuras:



[0080] en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

- 5 [0081] Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que R^3 es un heteroarilo monocíclico seleccionado entre las estructuras:



10

[0082] en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

[0083] Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que R⁴ es pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₂₀ opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido.

5 **[0084]** Las realizaciones a modo de ejemplo en donde R⁴ es -OR¹⁰ en el que R¹⁰ es fenilo opcionalmente sustituido.

[0085] Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que fenilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre -OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -NHSO₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -NHC(=O)CH₃, -CF₃, -OH, -CH₃, y -Cl.

10 **[0086]** Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que R⁴ es -OR¹⁰ en el que R¹⁰ es piridilo opcionalmente sustituido o alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido.

15 **[0087]** Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que R⁴ es -O(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -O(alquileo C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), u -O(alquileo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀).

[0088] Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que R⁴ es -NR¹⁰R¹³ en el que R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, o alquino C₂-C₈; y R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido, indazol-6-ilo o indazol-4-ilo.

20 **[0089]** Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que R⁴ es -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)NR₁₀R¹³, -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)OR¹⁰, o -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)C(=O)NR¹⁰R¹³.

25 **[0090]** Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen aquellas en las que R⁴ es -NR¹⁰R¹³ en el que R¹⁰ y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman morfolinilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilsulfonilpiperazin-1-ilo, o 4-(2-piridil) piperazin-1-ilo.

30 **[0091]** Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y existen por tanto en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como sus mezclas, tales como las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

35 **[0092]** Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula I incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, las formas cis y trans, así como sus mezclas, están abarcadas en el alcance de la invención. Los isómeros de posición individuales y la mezcla de isómeros de posición están también en el alcance de la presente invención.

40 **[0093]** En las estructuras que se muestran en la presente memoria descriptiva en las que no esté especificada la estereoquímica de un átomo quiral concreto, se contemplan entonces todos los isómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica mediante una cuña sólida o una línea punteada que representa una configuración concreta, entonces este estereoisómero se ha especificado y definido de esta manera.

45 **[0094]** Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y no se pretende que la invención abarque las formas solvatadas y no solvatadas.

50 **[0095]** Los compuestos de la presente invención pueden existir también en diferentes formas tautoméricas, y todas las mencionadas formas están abarcadas en el alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (conocidos también como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

55 **[0096]** La presente invención abarca también compuestos isotópicamente marcados de la presente invención que son idénticos a los enumerados en la presente memoria descriptiva, pero por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene un peso atómico o número másico diferente del peso atómico o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular que se especifique se contemplan en el alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos a modo de ejemplo que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N,

60

¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I y ¹²⁵I. Algunos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ³H y ¹⁴C) son útiles en los ensayos de distribución de compuestos y/o sustrato tisular. Los isótopos (³H) y carbono-14 (¹⁴C) trititados son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) puede dar como resultado algunas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida in vivo o reducidos requisitos de dosificación) y se puede preferir, por tanto, en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones tales como ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C y ¹⁸F son útiles en los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) la ocupación del receptor por el sustrato, se pueden preparar en general compuestos isotópicamente marcados de la presente invención siguiendo procedimientos análogos a los dados a conocer en los Esquemas y/o en los siguientes Ejemplos de la presente memoria descriptiva, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado por un reactivo no isotópicamente marcado.

[0097] PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

[0098] Se pueden sintetizar compuestos de pirazolo[3,4-b]piridinas de Fórmula I mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en la presente memoria descriptiva. Los materiales de partida están en general disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados mediante procedimientos en general descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967 – 2006 ed.), o Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, que incluyen suplementos (disponible también mediante la base de datos en línea).

[0099] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar fácilmente utilizando procedimientos bien conocidos para preparar pirazolo[3,4-b]piridinas (Southwick y col. (1975) *J. of Heterocyclic Chem.* 12(6): 1199 – 1205; Van Haverbeke y col. (1979) *Jour. of Heterocyclic Chem.* 16(4): 773 – 777; Diaz-Ortiz y col. (1998) *Synlett* 1069 – 1070; Diaz-Ortiz y col. (2000) 56(11): 1569 – 1577; Quintela y col. (2001) *European Journal of Medicinal Chemistry* 36 (4), pp 321 – 332; Wu y col. (2003) *Organic Letters* 5(20): 3587 – 3590; Quintela y col. (2003) *Bioorganic & Med. Chem.* 11 (6): 863 – 868; Kim y col. (2003) *European Journal of Medicinal Chemistry* 38 (5), pp 525 – 532; Volochnyuk y col. (2003) *Synthesis* 10: 1531 – 1540; Goda y col. (2004) *Bioorganic & Med. Chem.* 12(8): 1845 – 1852; Chern y col. (2004) *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 14(10): 2519 – 2525; Katiyar y col. (2006) *Synthetic Communications* 36(20): 2963 – 2973; Holla y col. (2006) *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14(6): 2040 – 2047; Braendvang y col. (2007) *Tetrahedron Letters* 48(17): 3057 – 3059; documentos US3403158; US3894005; US 4001230; US 4044130; US 4115394; US 4182887; US 6291505; US 6660744; US 6921763; US 7056354; US 7217710; US 2006/0128729; US 2007/0155716; WO 2005/117909; WO 2007/144204; WO 2007/144202); y otros heterociclos que se describen en: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Editores Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, por ejemplo, Volumen 3; *Liebigs Annalen der Chemie*, (9): 1910 – 16, (1985); *Helvetica Chimica Acta*, 41: 1052 – 60, (1958); *Arzneimittel-Forschung*, 40(12): 1328 – 31, (1990).

[0100] Se han preparado pirazolo[3,4-b]piridinas en general mediante reacciones de ciclación comenzando a partir de diferentes reactivos heterocíclicos (Hardy, C.R. (1984) *Adv. Heterocycl. Chem.* 36: 343; Molina y col. (1989) *Chem. Ber.* 122: 307; Benoit y col. (1987) *Synthesis* 1124; Bare y col. (1989) *J. Med. Chem.* 32: 2561; Sanghvi y col. (1990) *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, 2943).

[0101] Se pueden preparar los compuestos de Fórmula I individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo 5 a 1.000, o 10 a 100 compuestos. Se pueden preparar bibliotecas de compuestos de Fórmula I mediante una solución de 'división y mezcla' combinatoria o mediante múltiples síntesis paralelas utilizando la química tanto en fase de disolución como en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. De esta manera, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

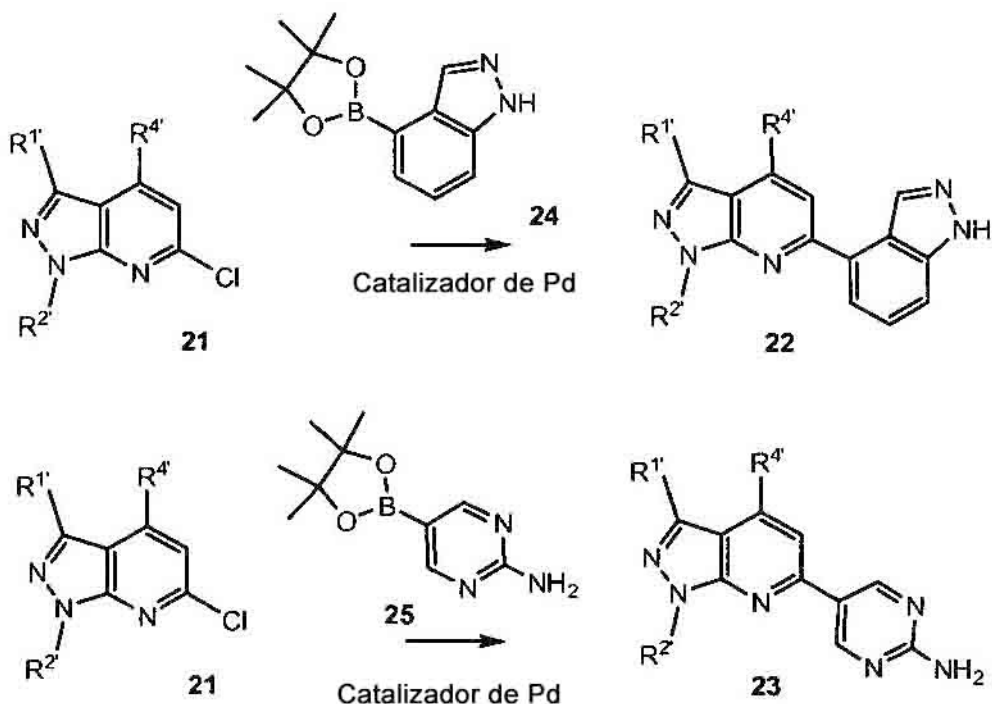
[0102] A fines ilustrativos, los Procedimientos Generales A-D muestran los procedimientos generales para preparar los compuestos de Fórmula I, así como los intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos inventivos. Aunque se representan gráficamente los materiales de partida y los reactivos específicos en los Esquemas y se discuten a continuación, se pueden sustituir fácilmente otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos a continuación se pueden modificar adicionalmente a la luz de esta divulgación utilizando la química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

[0103] En la preparación de los compuestos de Fórmulas I puede ser necesaria la protección de la

funcionalidad más alejada (por ejemplo, la amina primaria o secundaria). La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos amino protectores adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenooxicarbonilo (Fmoc). Un experto en la técnica determina fácilmente la necesidad de dicha protección. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

[0104] PROCEDIMIENTOS PREPARATIVOS GENERALES

10 **[0105]** Procedimiento General A Acoplamiento de Suzuki en C-6



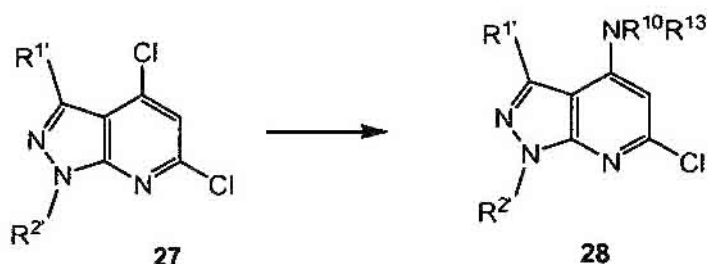
[0106] La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki es útil para unir un heteroarilo monocíclico, un heterociclo bicíclico fusionado, o un heteroarilo bicíclico fusionado, en la posición 6 del anillo de piridina de un compuesto de una 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **21**. Se puede combinar, por ejemplo **21** con aproximadamente 1,5 equivalentes de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)1H-indazol **24** (documentos US 2008/0039459, US 2008/0076758) o 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina **25** (documentos US 2008/0269210, US 2008/0242665), y disolverse en aproximadamente 3 equivalentes de carbonato de sodio en forma de disolución 1 molar en agua y un volumen igual de acetonitrilo. Se añadió una cantidad catalítica, o más, de un reactivo de paladio de valencia baja, tal como un dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). Se puede usar una variedad de ácidos bóricos o ésteres borónicos en lugar del éster borónico de indazol indicado. También de forma alternativa, se puede proteger el nitrógeno del indazol, por ejemplo N-THP. En algunos casos se usa acetato de potasio en lugar de carbonato de sodio para ajustar el pH de la capa acuosa. A continuación se calienta la reacción a aproximadamente 140-150 °C a presión en un reactor microondas tal como el Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) de 10 a 30 minutos. Se extraen los contenidos con acetato de etilo, u otro disolvente orgánico. Tras la evaporación de la capa orgánica, se pueden purificar los productos de acoplamiento de Suzuki, 6-(1H-indazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 1, 3, 4 sustituida **22**, o la 5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)pirimidin-2-amina 1, 3, 4 sustituida **23**, sobre gel de sílice o mediante HPLC en fase inversa. Los sustituyentes R¹, R², R⁴, pueden ser R¹, R², R⁴ como se ha definido, o sus formas o precursores protegidos.

[0107] Se añadieron éster (o ácido) borónico (1,5 eq) **24** o **25**, y un catalizador de paladio tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,05 eq) a una mezcla de intermedio de cloro (1 eq) **21** en acetonitrilo y 1 M de disolución acuosa de carbonato de sodio (volumen igual que el acetonitrilo). Se calentó la mezcla de reacción a 150 °C en un microondas durante 15 min. La LC/MS indicó cuando se completó la reacción. Se añadió agua a la mezcla, y el producto precipitado se filtró y purificó mediante HPLC para dar como resultado el producto **22** o **23**. Los

sustituyentes R^1 , R^2 , R^4 pueden ser R^1 , R^2 , R^4 como se ha definido, o sus formas o precursores protegidos.

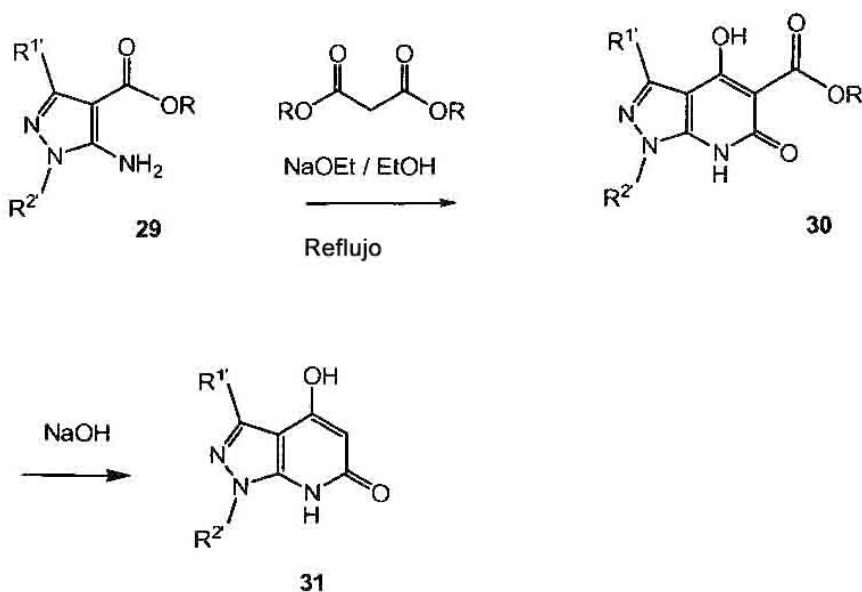
[0108] Se puede usar una variedad de catalizadores de paladio durante la etapa de acoplamiento Suzuki para formar los compuestos, incluyendo las realizaciones a modo de ejemplo 22 y 23. El acoplamiento de Suzuki es una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio de un haluro de arilo, tal como 21, con un ácido borónico tal como 24 o 25. Se pueden usar los catalizadores Pd(II) y Pd(0) de valencia baja en la reacción de acoplamiento de Suzuki, incluyendo $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{t-Bu})_3$, PdCl_2 dppf CH_2Cl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})/\text{PPh}_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[(\text{Pet}_3)]_2$, $\text{Pd}(\text{DIPHOS})_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{Bipiridina})$, $[\text{PdCl}(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{o-tol})_3]_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{o-tol})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})/\text{P}(\text{furilo})_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{furilo})_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PMePh}_2)_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{4-F-Ph})_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{2-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{4-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$, y los catalizadores encapsulados Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30, y Pd(II)EnCat™ BINAP30 (documento US 2004/0254066).

[0109] Procedimiento General B sustitución de 4-cloro con reactivos de amina



[0110] A un intermedio de 4,6-dicloro pirazolo[3,4-b]piridina **27** en un disolvente tal como etanol se añadió una amina primaria o secundaria ($\text{R}^{10}\text{R}^{13}\text{NH}$, 1,1 equiv.) y opcionalmente una base no nucleófila tal como trietilamina (Net_3 , 1,5 eq, 63 μl). Alternativamente, se puede usar acetonitrilo como disolvente y se puede usar carbonato de potasio como base. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora o durante la noche, se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se repartió el residuo entre DCM y salmuera. Si la mezcla es insoluble, se puede sonicar y el producto sólido se recogió mediante filtración. El secado con sulfato de magnesio y la evaporación del disolvente proporciona el intermedio de la N'-(6-cloro pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina sustituida **28**, a menudo como un sólido cristalino, o mediante trituración. Los sustituyentes R^1 y R^2 pueden ser R^1 y R^2 tal como se ha definido, o sus formas o precursores protegidos.

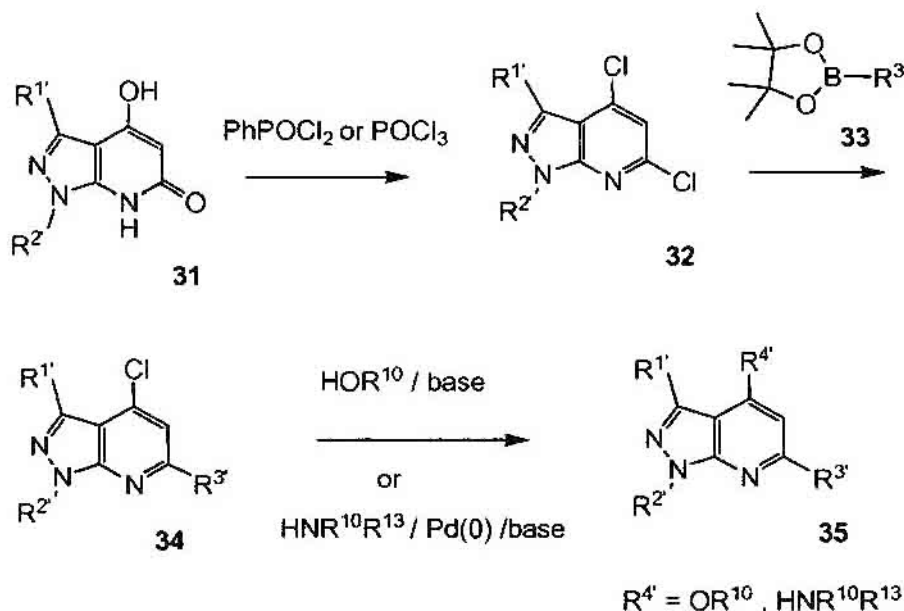
[0111] Procedimiento General C Ciclación de 4-alkilcarboxilatos 5 aminopirazoles



[0112] Una ruta sintética general de los compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina 1,3,4,6 sustituida de Fórmula I

5 comienza con la ciclación de un 5-amino-1-metilpirazol-4-carboxilato de alquilo **29** con un malonato de dialquilo, tal como malonato de dietilo, en condiciones básicas tales como hidróxido de sodio en etanol para dar el compuesto de 4-hidroxi-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxilato de alquilo **30** ($R = \text{alquilo } C_1-C_{12}$). La saponificación y la decarboxilación proporcionan el compuesto 4-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6(7*H*)-ona **31**. Los sustituyentes R^1 y R^2 pueden ser R^1 y R^2 tal como se ha definido, o sus formas o precursores definidos.

[0113] Procedimiento General D Cloración y acoplamiento de Suzuki



10 **[0114]** Una ruta sintética general de las 6-heterociclo pirazolo[3,4-*b*] piridinas **35** incluye la cloración de un compuesto de la 4-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6(7*H*)-ona **31** en las posiciones 2 y 4 con un reactivo de cloración tal como un cloruro de fosforilo de tipo dicloruro de fenilfosforilo o tricloruro de fosforilo para dar el intermedio de la 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina **32**. Una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki de acuerdo con el Procedimiento General A puede unir un heteroarilo monocíclico, un heterociclo bicíclico fusionado, o un heteroarilo bicíclico fusionado, en la posición 6 del anillo de piridina **32** con un reactivo de (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)heterociclo, tal como **24** o **25**, y un catalizador de paladio, tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,05 eq) en acetonitrilo y disolución acuosa de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 150 °C en un microondas durante aproximadamente 15 min o más. La LM/MS indica cuando se completa la reacción. Se añadió agua a la mezcla, y el producto precipitado se filtró y se purificó mediante HPLC para dar como resultado el intermedio de la 4-cloro-6-heterociclo-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina **34**. El 4-cloro se puede sustituir tanto con alcohol (HOR^{10}) como con la amina ($HNR^{10}R^{13}$), primaria o secundaria, reactivos nucleófilos, para dar las 6-heterociclo pirazolo[3,4-*b*]piridinas **35** de Fórmula I. Los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 pueden ser R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tal como se ha definido, o sus formas o precursores.

[0115] PROCEDIMIENTOS DE SEPARACIÓN

30 **[0116]** En los procedimientos de preparación de los compuestos de esta invención puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separaron y/o purificaron (por separado a partir de ahora en la presente memoria descriptiva) hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la materia. Normalmente, dichas separaciones implican la extracción multifase, la cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, la destilación, la sublimación, o la cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de procedimientos que incluyen, por ejemplo, la fase inversa y la fase normal; la exclusión por tamaño; el intercambio iónico; los procedimientos y el equipo de cromatografía líquida a alta, media y baja presión; la analítica a pequeña escala; el lecho en movimiento simulado (SMB) y la cromatografía preparativa en capa fina o gruesa, así como las técnicas de capa fina a pequeña escalas y la cromatografía instantánea.

35 **[0117]** Otro tipo de procedimientos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo

seleccionado para unirse a o volver separable de otra forma un producto deseado, un material de partida sin reaccionar, una reacción por producto, o similar. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

[0118] La selección de los procedimientos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y sublimación, la presencia o ausencia de grupos polares funcionales en la cromatografía, la estabilidad de materiales en los medios ácidos y básicos en la extracción multifase, y similares. Un experto en la técnica aplicará las técnicas más probables para conseguir la separación deseada.

[0119] Se pueden separar las mezclas diastereoméricas en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Se pueden separar los enantiómeros convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros en los correspondientes enantiómeros puros. También, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Se pueden separar también los enantiómeros mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

[0120] Se puede obtener un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente exento de su estereoisómero mediante resolución de la mezcla racémica utilizando un procedimiento 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., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3): 283 – 302). Se pueden separar y aislar las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo: (1) la formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros procedimientos, (2) la formación de compuestos diastereoméricos con reactivo derivatizantes quirales, separación de los diastereómeros, y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los isómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase. "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

[0121] En el procedimiento (1), se pueden formar sales diastereoméricas mediante la reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y del mismo tipo con compuestos asimétricos que soportan la funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Se pueden inducir sales diastereoméricas para separarse mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los aminocompuestos, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

[0122] Alternativamente, mediante el procedimiento (2), el sustrato que se va a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Se pueden formar compuestos diastereoméricos haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido por la separación de los diastereómeros y la hidrólisis para dar como resultado el enantiómero puro o enriquecido. Un procedimiento de determinación de la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tales como el éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-) mentilo en la presencia de una base, o el éster de Mosher, fenil acetato de α -metoxi- α -(trifluorometilo) (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47: 4165), de la mezcla racémica, y analizando el espectro de RMN ^1H para la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislarse mediante cromatografía normal y en fase inversa siguiendo los procedimientos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 1996/15111). Mediante el procedimiento (3), se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513: 375 – 378). Se pueden distinguir los enantiómeros enriquecidos o purificados mediante los procedimientos utilizados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

[0123] EVALUACIÓN BIOLÓGICA

5 **[0124]** Es posible la determinación de la actividad de la PI3 cinasa de un compuesto de Fórmula I mediante numerosos procedimientos directos e indirectos. Se evaluaron algunos compuestos a modo de ejemplo descritos en la presente memoria descriptiva para su actividad de unión a PI3K (Ejemplo 32) y la actividad *in vitro* frente a células tumorales (Ejemplo 33). El intervalo de actividades de unión a PI3K fue menor de 1 nM (nanomolar) a aproximadamente 10 μ M (micromolar). Algunos compuestos a modo de ejemplo de la invención tenían unos valores de CI_{50} de la actividad de unión de menos de 10 nM. Algunos compuestos de la invención tenían valores de CI_{50} de actividad basada en células tumorales menores de 100 nM.

15 **[0125]** Se midió la actividad citotóxica o citostática de los compuestos a modo de ejemplo de Fórmula I: estableciendo una línea de células tumorales de mamífero proliferantes en un medio de cultivo celular, añadiendo un compuesto de Fórmula I, cultivando las células durante un periodo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 5 días; y midiendo la viabilidad celular (Ejemplo 33). Se utilizaron ensayos *in vitro* basados en células para medir la viabilidad, es decir, la proliferación (CI_{50}), la citotoxicidad (CE_{50}), y la inducción de la apoptosis (activación de la caspasa).

20 **[0126]** Se midió la potencia *in vitro* de los compuestos a modo de ejemplo de Fórmula I mediante el ensayo de proliferación celular, el Ensayo de Viabilidad Celular Luminescente CellTiter-Glo®, comercialmente disponible de Promega Corp., Madison, WI (Ejemplo 33). Este procedimiento de ensayo homogéneo se basa en la expresión recombinante de la luciferasa de *Coleoptera* (documentos US 5583024; US 5674713; US 5700670) y determina el número de células viables en cultivo basándose en la cuantificación del ATP presente, un indicador de las células metabólicamente activas (Crouch y col. (1993) J. Immunol. Meth. 160: 81 – 88; documento US 6602677). Se llevó a cabo el Ensayo CellTiter-Glo® en formato de 96 o 384 pocillos, convirtiéndolo en adecuado para selección automatizada de alto rendimiento (HTS) (Cree y col. (1995) AntiCancer Drugs 6: 398 – 404). El procedimiento de ensayo homogéneo implica la adición de un único reactivo (Reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células cultivadas en medio suplementado con suero. No se requieren el lavado celular, la eliminación de medio y múltiples etapas de pipeteado. El sistema detecta tan poco como 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos en 10 minutos tras añadir el reactivo y mezclar.

35 **[0127]** El formato de “medida de adición-mezcla” homogéneo da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminescente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en el cultivo. El Ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminescente de “tipo brillo”, producida por la reacción de la luciferasa, que tiene una semivida en general mayor de cinco horas, dependiendo del tipo de célula y del medio usado. Las células viables se reflejan en unidades de luminiscencia relativas (ULR). El sustrato, luciferina de escarabajo, se decarboxila oxidativamente mediante la luciferasa recombinante de luciérnaga con conversión simultánea del ATP a AMP y generación de protones. La semivida extendida elimina la necesidad de usar inyectores y proporciona flexibilidad para el procesamiento en modo continuo o discontinuo de placas múltiples. Este ensayo de proliferación celular se puede usar en diversos formatos multipocillos, por ejemplo, un formato de 96 o 384 pocillos. Se pueden registrar los datos mediante un luminómetro o un dispositivo de formación de imágenes mediante una cámara CCD. La luminiscencia saliente se presenta como unidades de luz relativas (ULR), medida en el tiempo.

45 **[0128]** Se midieron los efectos antiproliferativos de los compuestos a modo de ejemplo de Fórmula I mediante el Ensayo CellTiter-Glo® (Ejemplo 33) frente a diversas líneas de células tumorales, que incluían PC3, Detroit 562, y MDAMB361.1. Se establecieron los valores de CE_{50} para los compuestos ensayados. El intervalo de actividades de potencia celular *in vitro* fue aproximadamente de 100 nM a aproximadamente 10 μ M.

50 **[0129]** Se midieron algunas propiedades ADME de algunos compuestos a modo de ejemplo mediante ensayos que incluían: Permeabilidad de Caco-2 (Ejemplo 34), Aclaramiento de Hepatocitos (Ejemplo 35), Inhibición del Citocromo P450 (Ejemplo 36), Inducción del Citocromo P450 (Ejemplo 37), Unión de la Proteína Plasmática (Ejemplo 38), y bloqueo del canal hERG (Ejemplo 39).

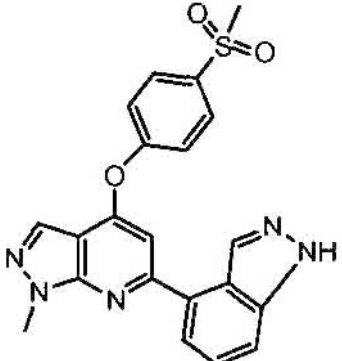
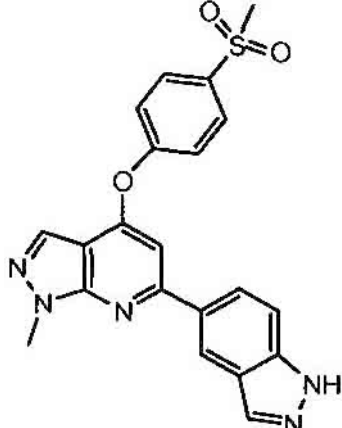
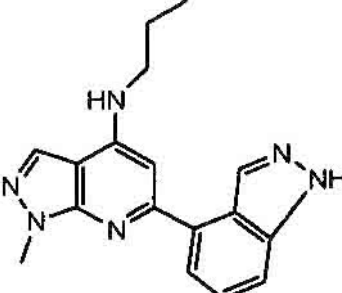
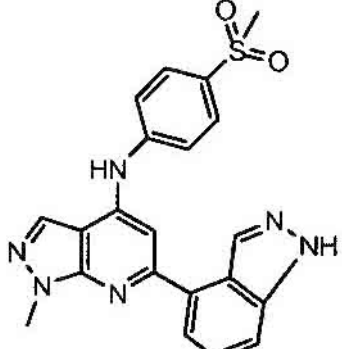
55 **[0130]** Se prepararon los compuestos N° 101-121 de Fórmula I a modo de ejemplo en la Tabla 1, se caracterizaron, y se probaron para la actividad de PI3K de acuerdo con los procedimientos de esta invención, y tienen las siguientes estructuras y los nombres correspondientes (Chem-Draw Ultra, Versión 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA). Por ejemplo, el compuesto **101** tenía una CI_{50} de 0,0064 micromoles; el compuesto **102** tenía una CI_{50} de 0,224 micromoles; el compuesto **103** tenía una CI_{50} de 0,0828 micromoles; el compuesto **104** tenía una CI_{50} de 0,00223 micromoles; el compuesto **105** tenía una CI_{50} de 0,0137 micromoles; el compuesto **106** tenía una CI_{50} de 0,399 micromoles; el compuesto **107** tenía una CI_{50} de 0,053 micromoles; el compuesto **108** tenía una CI_{50} de 0,016 micromoles; el compuesto **117** tenía una CI_{50} de 0,0475 micromoles; el compuesto **120** tenía una CI_{50} de

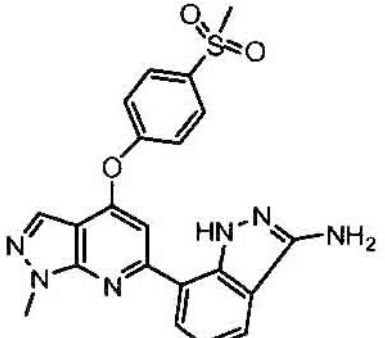
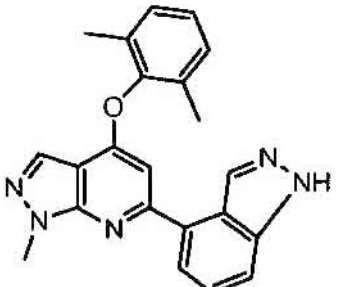
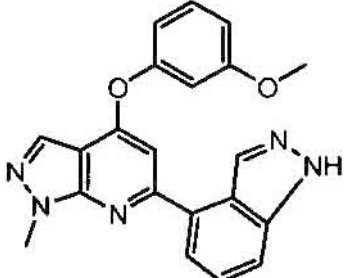
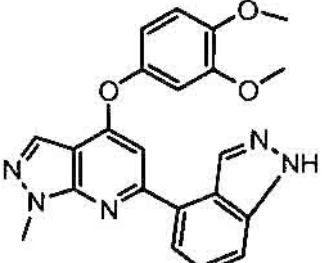
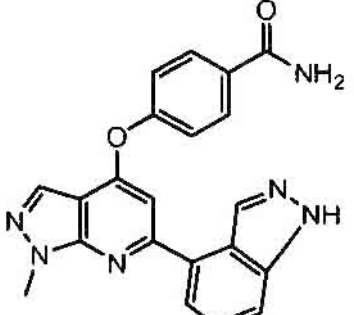
0,575 micromoles; y el compuesto **121** tenía una Cl_{50} de 0,153 micromoles.

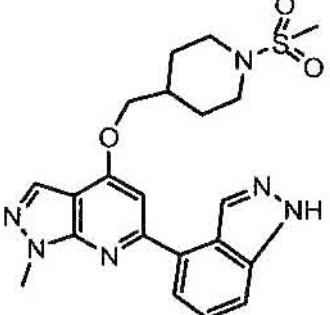
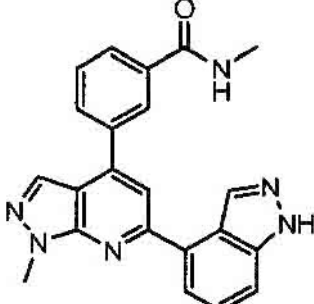
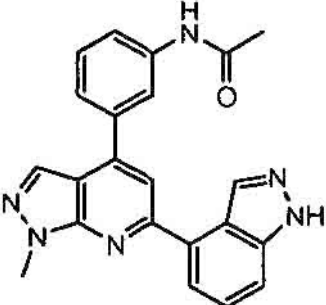
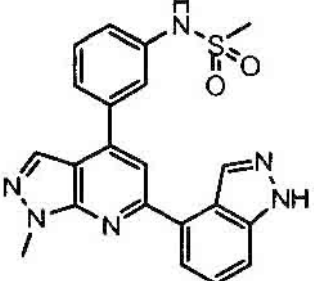
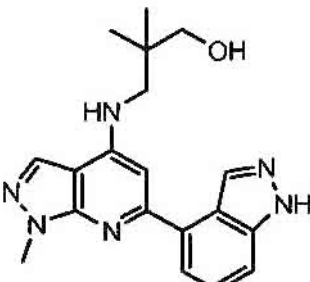
[0131]

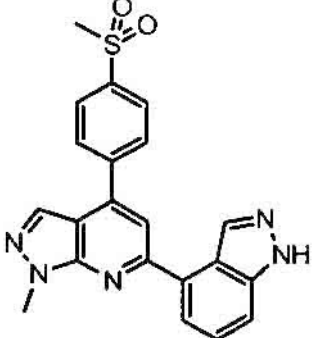
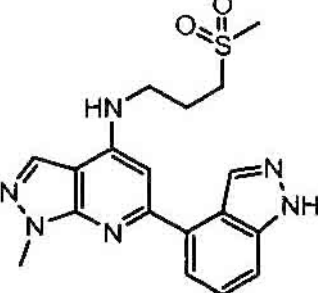
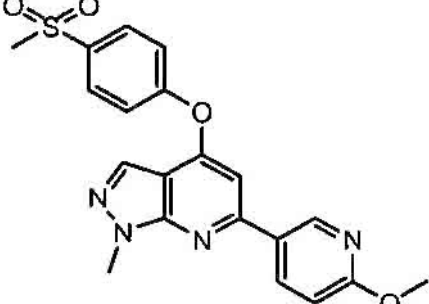
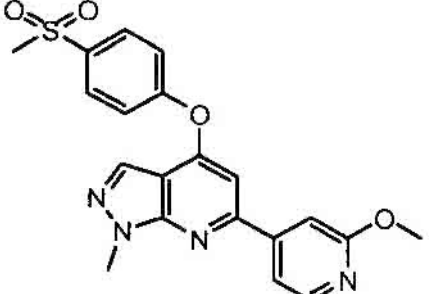
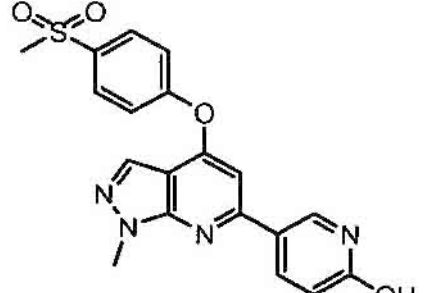
Tabla 1.

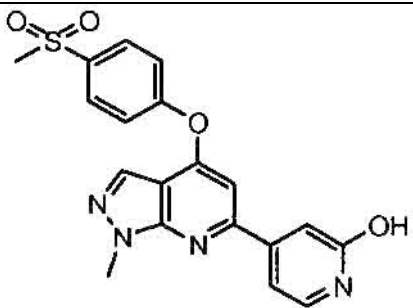
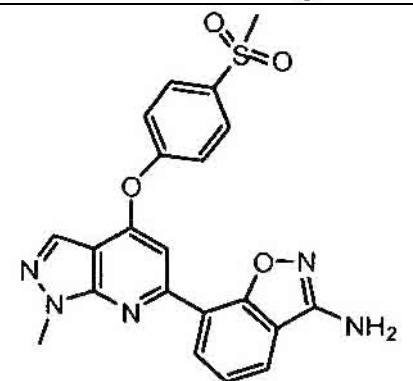
5

Nº	Estructura	Nombre
101		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina
102		6-(1H-indazol-5-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina
103		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina
104		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina

105		7-(1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoksi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-1H-indazol-3-amina
106		4-(2,6-dimetilfenoksi)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina
107		6-(1H-indazol-4-il)-4-(3-metoxifenoksi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina
108		4-(3,4-dimetoxifenoksi)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina
109		4-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)benzamida

110		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metoksi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina
111		3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-N-metilbenzamida
112		N-(3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)acetamida
113		N-(3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)metanosulfonamida
114		3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol

115		6-(1H-indazol-4-yl)-1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina
116		6-(1H-indazol-4-yl)-1-metil-N-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina
117		6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoksi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina
118		6-(2-metoxipiridin-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoksi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina
119		5-(1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoksi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piridin-2-ol

120		4-(1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piridin-2-ol
121		7-(1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzo[d]isoxazol-3-amina

[0132] ADMINISTRACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

5 **[0133]** Se pueden administrar los compuestos de la invención mediante cualquier ruta adecuada a la dolencia que se va a tratar. Las rutas adecuadas incluyen la oral, parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, se pueden administrar los compuestos mediante administración intralesional, incluyendo perfusión u otra manera de poner en contacto el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la dolencia del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como píldora, cápsula, comprimido, etc, con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable en una forma de dosificación unitaria inyectable, tal como se detalla a continuación.

15 **[0134]** Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de compuesto de Fórmula I. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Se puede administrar una dosis una vez al día (QID), dos veces al día (BID), o con más frecuencia, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo la absorción, distribución, metabolismo, y excreción del compuesto concreto. Además, factores de toxicidad pueden influenciar la pauta de dosificación y administración. Cuando se administra por vía oral, la píldora, cápsula, o comprimido se puede ingerir diariamente o con menos frecuencia durante un periodo de tiempo especificado. Se puede repetir la pauta durante numerosos ciclos de terapia.

25 **[0135]** PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO CON COMPUESTOS DE FÓRMULA I

30 **[0136]** Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, dolencias y/o trastornos hiperproliferativos que incluyen, pero que no se limitan a, los caracterizados por la expresión en exceso de las cinasas lipídicas, por ejemplo, la PI3 cinasa, conocida también como PI3K. De acuerdo con esto, otro aspecto de esta invención incluye los procedimientos de tratar o evitar enfermedades o dolencias que se pueden tratar o evitar inhibiendo las cinasas lipídicas, incluyendo PI3. En una realización, el procedimiento comprende administrar a un mamífero que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. En una realización, se trata un paciente humano con un compuesto de Fórmula I y un vehículo, adyuvante, o portador farmacéuticamente aceptable, en el que dicho compuesto de Fórmula I está presente en una cantidad para inhibir de manera detectable la actividad de la PI3 cinasa.

35 **[0137]** Los cánceres que se pueden tratar de acuerdo con los procedimientos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, mama, ovario, cuello del útero, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe,

glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, testículo queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas adenocarcinoma de pulmón, óseo, de colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y pasajes biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labios, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, Hodgkin y leucemia.

[0138] Otro aspecto de esta invención proporciona un compuesto de esta invención para uso en el tratamiento de las enfermedades o dolencias descritas en la presente memoria descriptiva en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que padece de dicha enfermedad o dolencia. Se proporciona también el uso de un compuesto de esta invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y dolencias descritas en la presente memoria descriptiva en un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano, que padece de dicho trastorno.

[0139] FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

[0140] Con el fin de usar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluyendo seres humanos, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica normalizada como una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0141] Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Son bien conocidos por los expertos en la técnica los vehículos diluyentes y excipientes adecuados e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, agua soluble y/o polímeros hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente concreto usado dependerá de los medios y del objetivo para el cual el compuesto de la presente invención se está aplicando. Los disolventes se seleccionan en general basándose en disolventes reconocidos por las personas expertas en la técnica como seguros (GRAS) para ser administrados a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc, y sus mezclas. Las formulaciones pueden incluir también uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsificantes, agentes suspensores, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, agentes deslizantes, adyuvantes del procesamiento, colorantes, endulzantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos que proporcionan una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas) o adyuvante en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

[0142] Se pueden preparar las formulaciones utilizando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, la sustancia farmacéutica a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula normalmente en formas de dosificación farmacéutica que proporcionan una dosificación fácilmente controlable del fármaco y permiten la adhesión al tratamiento del paciente con el pauta prescrito.

[0143] La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación se puede envasar en una variedad de formas dependiendo del procedimiento usado para la administración del fármaco. En general, un artículo para la distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma adecuada. Los expertos en la técnica conocen bien los recipientes adecuados e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y vidrio), sobrecitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El recipiente puede incluir también un montaje a prueba de manipulaciones para evitar el acceso indebido a los contenidos del envase. Además, el recipiente tiene depositado en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta puede incluir también las advertencias adecuadas.

[0144] Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante diversas rutas y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I que tiene el grado deseado de pureza puede mezclarse opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16ª edición, Osol, A. Ed.), en la forma de una formulación liofilizada, polvo molido, o una disolución acuosa. Se puede llevar a cabo la formulación mezclando a temperatura ambiente al pH adecuado, y con el grado deseado de pureza, con vehículos

fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos a los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso concreto y de la concentración del compuesto, pero puede variar desde aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón acetato a pH 5 es una realización adecuada.

5 **[0145]** El compuesto de esta invención para uso en la presente memoria descriptiva es preferiblemente estéril. En particular, las formulaciones que se van a usar para la administración *in vivo* deben ser estériles. Dicha esterilización se lleva a cabo fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

10 **[0146]** El compuesto se puede almacenar de manera ordinaria como una composición sólida, una formulación liofilizada, o una disolución acuosa.

15 **[0147]** Las composiciones farmacéuticas de la invención se formularán, dosificarán y administrarán de una manera, es decir, cantidades, concentraciones, programas, curso, vehículos y ruta de administración, consistente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno concreto que se está tratando, el mamífero particular que se está tratando, la dolencia clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, el calendario de administración, y otros factores conocidos por los profesionales sanitarios. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que se va a administrar estará regulada por dichas consideraciones, y es la mínima cantidad necesaria para evitar, mejorar, o tratar el trastorno mediado por el factor de coagulación. Dicha cantidad está preferiblemente por debajo de la cantidad que es tóxica para el hospedador o vuelve al hospedador significativamente más susceptible al sangrado.

20 **[0148]** Como proposición general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor administrado por vía parenteral por dosis estará comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, concretamente aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día.

25 **[0149]** Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos a los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilo amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, fenol, butilo o alcohol bencilico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Se pueden atrapar también ingredientes farmacéuticos activos en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas coloidales de administración de fármacos (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Se dan a conocer dichas técnicas en Remington's Pharmaceutical Sciences 30 35 40 45 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).

[0150] Se pueden preparar preparaciones de liberación continua de los compuestos de Fórmula I. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación continua incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula I, cuyas matrices están en la forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación continua incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(alcohol vinílico)), poliláctidos (Patente de los Estados Unidos N° 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, acetato de etilen-vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprólido) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

50 **[0151]** Las formulaciones incluyen las adecuadas para las rutas de administración detalladas en la presente memoria descriptiva. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Se encuentran técnicas y formulaciones en general en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en 55 60

asociación de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si es necesario, conformar el producto.

5 **[0152]** Se pueden preparar formulaciones de un compuesto de Fórmula I adecuado para la administración oral como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, tabletas o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula I.

10 **[0153]** Se pueden preparar comprimidos mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden, opcionalmente, revestir o marcar, y opcionalmente se formulan de tal manera que proporcionan una liberación lenta o controlada del ingrediente activo del anterior.

15 **[0154]** Se pueden preparar comprimidos, pastillas masticables, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires para uso oral. Se pueden preparar formulaciones de los compuestos de Fórmula I previstas para uso oral de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica de la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes endulzantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación apetecible. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo en premezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no revestirse o revestirse mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar por tanto una acción continua durante un periodo alargado de tiempo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

20 **[0155]** Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el(los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20 % p/p. Cuando se formulan en un ungüento, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

25 **[0156]** Si se desea, los ingredientes activos de la base de crema pueden incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y sus mezclas. Las formulaciones tópicas pueden incluir un compuesto que potencia la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetil sulfóxido y análogos relacionados.

30 **[0157]** La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsificante, comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsificante con una grasa o un aceite, o con una grasa y un aceite. Se puede incluir un emulsificante hidrófilo junto con un emulsificante lipófilo que actúa como estabilizante. Se prefiere también incluir un aceite y una grasa. Juntos, el(los) emulsificante(s) con o sin estabilizante(s) componen la así denominada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y la grasa integran la así denominada base de ungüento emulsificante que forma la base oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Los emulsificantes y los estabilizantes de la emulsión adecuados para el uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

35 **[0158]** Las suspensiones acuosas de los compuestos de Fórmula I contienen los materiales activos en premezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente suspensor, tal como carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido que se produce naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes endulzantes, tales como sacarosa o

sacarina.

5 **[0159]** Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa estériles. Se puede formular esta suspensión de acuerdo con la técnica conocida utilizando aquellos agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal en forma de disolución de 1,3-butanodiol o preparase como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. A este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden utilizarse igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

15 **[0160]** La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material del vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador tratado y del modo concreto de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal prevista para la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuestos con una cantidad adecuada y conveniente de material del vehículo que puede variar desde aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso: peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una disolución acuosa prevista para la infusión intravenosa puede contener desde aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de disolución con el fin de que se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 3 ml/h.

20 **[0161]** Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones no acuosas para inyección estéril que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes.

25 **[0162]** Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen también gotas en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. Los ingredientes activos están preferiblemente presentes en dichas formulaciones en una concentración de aproximadamente 0,5 a 20 % p/p, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a 10 % p/p, por ejemplo, aproximadamente 1,5 % p/p.

30 **[0163]** Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

35 **[0164]** Se pueden presentar las formulaciones para la administración rectal como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

40 **[0165]** Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (que incluyen tamaños de partículas en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrones tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc), que se administra mediante inhalación rápida a través del paso nasal o mediante inhalación a través de la boca con el fin de alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen disoluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Se pueden preparar formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o polvo seco de acuerdo con procedimientos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos anteriormente usados en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos tal como se describe a continuación.

45 **[0166]** Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización que contienen, además del ingrediente activo dichos vehículos como se conocen en la técnica por ser adecuados.

50 **[0167]** Las formulaciones pueden envasarse en recipientes de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado criocongelado (liofilizado) que requiera solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, para la inyección inmediatamente antes del uso. Las disoluciones y suspensiones para inyecciones improvisadas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo anteriormente descrito. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis unitaria diaria, tal como se ha enumerado anteriormente en la presente

60

memoria descriptiva, o una de sus fracciones adecuadas, del ingrediente activo.

[0168] La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo tal como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario del anterior. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otra manera inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o mediante cualquier otra ruta deseada.

[0169] TERAPIA DE COMBINACIÓN

[0170] Los compuestos de Fórmula I se pueden emplear solos o en combinación con diferentes agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o dolencia descrita en la presente memoria descriptiva, tal como un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I se combina en una formulación de combinación farmacéutica, o pauta de dosificación como terapia de combinación, con un segundo compuesto que tiene propiedades antihiperproliferativas o que es útil para tratar un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o pauta de dosificación tiene preferiblemente actividades complementarias con el compuesto de Fórmula I de tal manera que no se afectan negativamente entre sí. Dichos compuestos están presentes de forma adecuada en combinación en cantidades que son eficaces para el fin previsto. En una realización, una composición de esta invención comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, un isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o fármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un agente quimioterapéutico tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

[0171] La terapia de combinación se puede administrar como pauta simultánea o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la administración simultánea, utilizando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en el que preferiblemente existe un periodo de tiempo mientras que ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

[0172] Las formulaciones adecuadas para cualquiera de los anteriores agentes administrados simultáneamente son aquellas utilizadas actualmente y se pueden disminuir debido a la acción combinada (sinergia) del agente identificado de forma reciente y otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

[0173] La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto conseguido cuando se usan juntos los ingredientes activos es mayor que la suma de los efectos que son resultado de la utilización de los compuestos por separado. Puede alcanzarse un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos se: (1) formulan y administran simultáneamente o se administran simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria combinada; (2) se administran alternativamente o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro pauta. Cuando se administran en terapia alternativa, se puede alcanzar un efecto sinérgico cuando se administran o liberan secuencialmente, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringuillas separadas, píldoras o cápsulas separadas, o infusiones separadas. En general, durante la terapia alternativa, se administra secuencialmente una dosificación eficaz de cada ingrediente activo, es decir, en serie, mientras que en terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

[0174] En una realización concreta de la terapia anticancerosa, un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede combinar con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o de anticuerpos tales como los descritos en la presente memoria descriptiva, así como combinarse con terapia quirúrgica y radioterapia. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden de esta manera la administración de al menos un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, y el uso de al menos otro tratamiento contra el cáncer. Las cantidades del(de los) compuesto(s) de Fórmula I y de los diferentes agente(s) quimioterapéuticos farmacéuticamente activos y los ritmos relativos de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

[0175] METABOLITOS DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

[0176] Comprendidos también dentro del alcance de esta invención están los productos metabólicos in vivo de Fórmula I descritos en la presente memoria descriptiva. Dichos productos pueden ser el resultado por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. De acuerdo con esto, la invención incluye metabolitos de los compuesto de

Fórmula I, que incluyen los compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para dar como resultado un producto metabólico del mismo.

5 **[0177]** Los productos de los metabolitos se identifican normalmente preparando un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de un compuesto de la invención, administrando este por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya, mono o a un hombre, dejando que transcurra suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo (normalmente aproximadamente de 10 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión a partir de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente debido a que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis de MS, LC/MS o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se lleva a cabo de la misma manera que los estudios convencionales de metabolismo de fármacos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de los metabolitos, siempre que no se 15 encuentren de otra manera *in vivo*, son útiles en los ensayos diagnósticos para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención.

[0178] ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

20 **[0179]** En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene los materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos anteriormente. En una realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto en o asociado con el recipiente. El término "prospecto" se utiliza para referirse a 25 las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de los productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, utilización, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias que se refieren al uso de dichos productos terapéuticos. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringuillas, envases de tipo blíster, etc. El recipiente puede estar formado de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente puede mantener un compuesto de Fórmula I o una de sus formulaciones 30 que es eficaz para el tratamiento de la dolencia y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de Fórmula I. La etiqueta o prospecto indica que la composición se usa para tratar la dolencia de elección, tal como el cáncer. Además, la etiqueta o prospecto puede indicar que el paciente que se va a tratar es aquel que tiene un trastorno tal como un 35 trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o episodio neurotraumático. En una realización, la etiqueta o prospecto indica que la composición que comprende un compuesto de Fórmula I se puede usar para tratar un trastorno resultante de un crecimiento celular anormal. La etiqueta o prospecto puede indicar también que la composición se puede usar para tratar otros trastornos. De manera alternativa, o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer, y disolución de dextrosa. Puede incluir además otros 40 materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringuillas.

45 **[0180]** El kit puede comprender además directrices para la administración del compuesto de Fórmula I y, si está presente, de la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de Fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además directrices para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y la segunda composiciones farmacéuticas a un paciente necesitado de ellas.

50 **[0181]** En otra realización, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de Fórmula I, tales como comprimidos o cápsulas. El mencionado kit incluye preferiblemente numerosas dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas a fin de su uso previsto. Un ejemplo de dicho kit es un "envase de tipo blíster". Los envases de tipo blíster son bien conocidos en la 55 industria del envasado y se utilizan ampliamente para envasar formas de dosificación unitaria farmacéuticas. Si se desea, se puede proporcionar un recordatorio, por ejemplo, en forma de números, letras, u otros marcados o con una anotación en la agenda, designando los días en el calendario de tratamiento en los que se pueden administrar las dosificaciones.

60 **[0182]** De acuerdo con una realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de Fórmula I contenido en el anterior; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el anterior, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo

compuesto con actividad antihiperproliferativa: de manera alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringuillas.

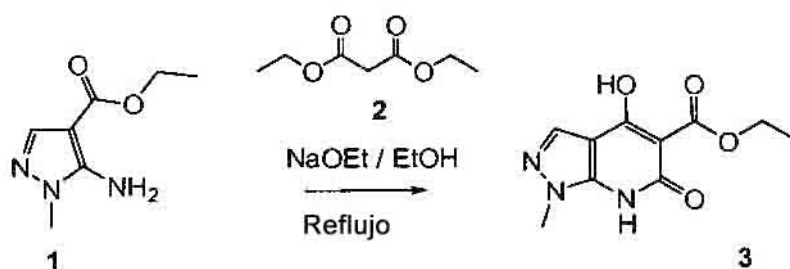
[0183] En algunas otras realizaciones, en las que el kit comprende una composición de Fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas tales como un frasco dividido o una bolsita de aluminio dividida, sin embargo, las composiciones separadas pueden contenerse también en el interior de un único recipiente sin dividir. Normalmente, el kit comprende direcciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico a cargo del tratamiento desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

[0184] EJEMPLOS

[0185] Las reacciones químicas descritas en los Ejemplo se pueden adaptar fácilmente para preparar otros numerosos inhibidores de PI3K de la invención, y los procedimientos alternativos para preparar los compuestos de esta invención se considera que están comprendidos dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo satisfactoriamente mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante grupos que interfieren la protección adecuadamente, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes de los descritos, y/o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerán otras reacciones dadas a conocer en la presente memoria descriptiva o conocidas en la técnica como teniendo aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

[0186] En los Ejemplos descritos a continuación, a no ser que se indique otra cosa, todas las temperaturas se muestran en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de suministradores comerciales tales como Sigma Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizaron sin purificación adicional a no ser que se indicara otra cosa. Las reacciones que se muestran a continuación se llevan a cabo con una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a no ser que se especifique otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se ajustaron normalmente con septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringuilla. Los objetos de cristal se secaron en el horno o se secaron con calor. Se llevó a cabo la cromatografía en columna en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tenía una columna de gel de sílice o un cartucho SEP PAK® en gel de sílice (Waters). Se obtuvieron los espectros de RMN ¹H a 400 MHz en disoluciones de CDCl₃, d₆-DMSO, CH₃OD o d₆-acetona deuteradas (notificadas en ppm) usando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm). Cuando se notificaron multiplicidades puntuales, se utilizaron las siguientes abreviaturas: s (singlete), t (triplete), m (multiplete), br (ampliado), dd (doble doblete), dt (doble triplete). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionaron, se notificaron en hertzios (Hz).

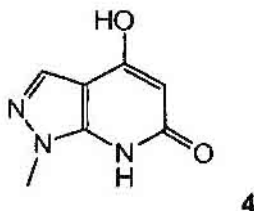
[0187] Ejemplo 1 4-Hidroxi-1-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo 3



[0188] Se disolvió etóxido de sodio (95 %, 83 g, 1,18 moles) en 175 ml de etanol absoluto, siguiendo el protocolo descrito en J. Heterocyclic Chem. (1978) 15: 319 con algunas modificaciones. Se añadió malonato de dietilo 2 (184,6 g, 1,18 moles) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 5-amino-1-metilpirazol-4-carboxilato de etilo 1 (50 g, 0,295 moles) se añadió lentamente y la disolución resultante se mantuvo a reflujo durante la noche a 100 °C. Durante el periodo de reflujo, se comenzó a formar un sólido semiblanco. La disolución se evaporó hasta sequedad en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en una mínima cantidad de agua. Tras la acidificación (pH 2) de la disolución acuosa con ácido clorhídrico concentrado, el precipitado resultante se filtró y recristalizó en ácido acético-agua para dar 3 como un sólido blanco (~ 45g, 64 %). RMN (ácido

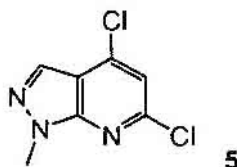
trifluoroacético): δ 1,60 (t, 3H, J = 7Hz, CH₃ de éster), 4,22 (s, 3H, N-CH₃), 4,80 (q, 2H, J = 7Hz, CH₂), 8.49 (s, 1H, H-3)

[0189] Ejemplo 2 4-Hidroxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-6(7H)-ona 4



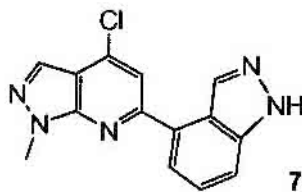
[0190] Siguiendo el protocolo descrito en J. Heterocyclic Chem. (1978) 15: 319, 45 g (0,189 moles) de 4-hidroxi-1-metil-6-oxo-6, 7-dihidro-1H-pirazolo [3, 4-*b*] piridina-5-carboxilato de etilo **3** se disolvió en 500 ml de disolución de hidróxido de sodio al 15 %, se mantuvo a reflujo durante 5,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se colocó en un baño con hielo. Tras la acidificación a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado, el precipitado que resultó se aisló mediante filtración y se recristalizó en agua para obtener **4** como un sólido blanco (29,3 g, 94 %). RMN (ácido trifluoroacético): δ 4,20 (s, 3H, CH₃), 6,41 (s, 1H, H-5), 8,48 (s, 1H, H-3).

[0191] Ejemplo 3 4,6-Dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 5

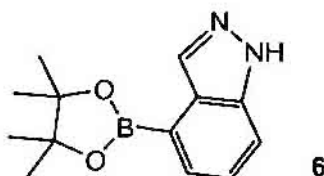


[0192] Se añadió ácido fenilfosfónico (28,3 g, 145, 32 mmol) a la 4-hidroxi-1-metil-1H pirazolo[3,4-b]piridina-6(7H)-ona **4** (4,0 g, 24,22 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 170 °C durante la noche con nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió lentamente en hielo picado y se agitó vigorosamente. A continuación se añadió cuidadosamente hidróxido de amonio para ajustar el pH a aproximadamente 5. El precipitado de color blanco formado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar **5** (3,67 g, 75 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,04 (s, 3H). MS (ESI) m/z 202,0 (M + 1) ⁺

[0193] Ejemplo 4 4-Cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 7

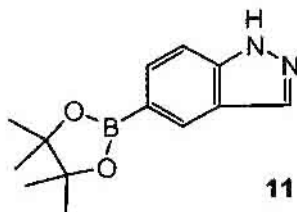


[0194] La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **5** (1,0 g, 4,94 mmol) se disolvió en 2 ml de dioxano y 2 ml de acetonitrilo en un tubo de microondas, y se burbujeó nitrógeno a través de la disolución. Se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1H-indazol **6**, (1,8 g, 7,42 mmol).



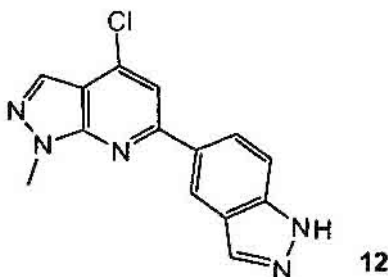
[0195] Una disolución de bicarbonato de sodio (1,57 g, 14,84 mmol) en 6 ml de agua y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla mediante la adición de 5 % en moles de dicloro, bis(trifenilfosfina) paladio (II). A continuación se calentó la mezcla resultante mediante microondas a 150 °C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se recogió el precipitado resultante, se secó y se purificó mediante cromatografía instantánea (metanol/DCM) para dar **7** (0,930 g, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,29 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,49-6,59 (m, 6H), 4,13-(m, 3H). MS (ESI) m/z 284,2 (M + 1)⁺

[0196] **Ejemplo 5 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol 11**



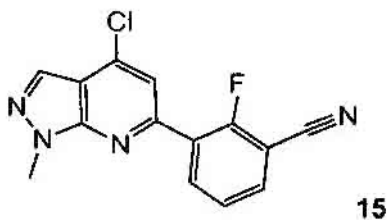
[0197] Se añadió acetato de potasio (0,44 g, 4,5 mmol) a una disolución de 5-bromo-1H-indazol **10** (0,1 g, 0,5 mmol) y bis (pinacolato) de diboro (0,38 g, 1,52 mmol) en DMSO. Se burbujeó nitrógeno gas a su través seguido por la adición de 3 % en moles de dicloro 1,1'-bis(difenil fosfino)ferroceno paladio II (Pd(dppf)Cl₂) y se calentó la mezcla de reacción a 150 °C en un microondas durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente, y se capturó el residuo en acetato de etilo y se filtró a través de celite. La porción orgánica se lavó con agua y se secó en sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. A continuación se purificó el material bruto obtenido utilizando cromatografía en gel de sílice usando hexano y acetato de etilo como eluyente para dar **11**.

[0198] **Ejemplo 6 4-Cloro-6-(1H-indazol-5-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 12**



[0199] Se disolvió la 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **5** (0,180 g, 0,89 mmol) en 2 ml de dioxano y 2 ml de acetonitrilo en un tubo de microondas, y se burbujeó nitrógeno a través de la disolución. Se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0,217 g, 0,89 mmol) y una disolución 1M de acetato de potasio (2 ml, 2 mmol). Se burbujeó nitrógeno gas a través de la mezcla seguido por la adición de 5 % en moles de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0). La mezcla resultante se sometió a microondas a 125 °C durante 30 minutos. La purificación mediante un sistema Biotage en fase inversa (4: 1 de acetato / hexanos) proporcionó **12**.

[0200] **Ejemplo 7 3-(4-Cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo 15**



[0201] Se añadió acetato de potasio (4 ml, 1 M, 4 mmol) a una mezcla de 4,6-dicloro-1-metil-1H pirazolo[3,4-b]

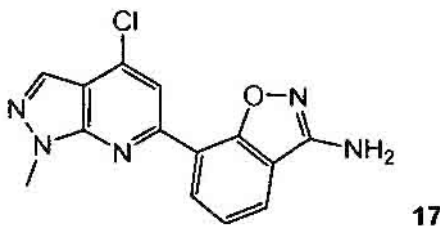
piridina **5** (0,115 g, 0,569 mmol), ácido 3-ciano-2-fluorofenilborónico **14** (0,075 g, 0,455 mmol) en DMF (2 ml) y acetonitrilo (2 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla seguido por la adición de 10 % en moles de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) y se calentó la mezcla de reacción a 125 °C en un microondas durante 20 minutos. Se eliminó el disolvente, y se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera (15 ml). Las porciones orgánicas se combinaron y se secaron en sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente. El material bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa (Biotage) utilizando acetato de etilo y hexanos como disolventes para dar **15** como un sólido de color blanco (0,035 g, 20 %).

[0202] Ejemplo 8 7-(4-Cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-yl)-1H-indazol-3-amina 16



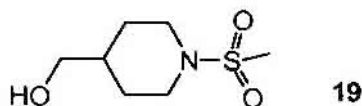
[0203] Se añadió hidrazina (0,34 ml, 1,04 mmol) a una disolución de 3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo **15** (0,030 g, 0,1046 mmol) en n-butanol y se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante 1 hora. Se eliminó el disolvente y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de bicarbonato seguido por salmuera. El secado y la concentración proporcionaron **16**.

[0204] Ejemplo 9 7-(4-Cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzo[d]isoxazol-3-amina 17



[0205] Se añadió 3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzonitrilo **15** (90 mg, 0,299 mmol) a una mezcla de ácido acetohidroxámico, CH₃C(O)NHOH (0,0675 g, 0,899 mmol) y carbonato de potasio (0,145 g, 1,049 mmol) en 4 ml de dimetilformamida y se calentó la mezcla de reacción resultante durante 2 horas a 50 °C. Se eliminó el disolvente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (1 x 20 ml) seguido por salmuera (1 x 20 ml) se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante un sistema de purificación Biotage eluyendo con acetato de etilo y hexanos para obtener **17** (35 mg, 40 %)

[0206] Ejemplo 10 1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)metanol 19



[0207] Se hizo reaccionar 1-(metilsulfonil)piperidina-4-carboxilato de etilo **18** con hidruro de aluminio litio en THF para dar **19**.

[0208] Ejemplo 11 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 101

[0209] Se disolvió 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **7** (0,1 g, 0,352 m moles) en 2 ml de DMF. Se añadieron 4-metilsulfonilfenol **8a** (0,12 g, 0,704 mmol) y carbonato de potasio (0,24 g, 1,76 mmol) Tras burbujear nitrógeno gas a través de la mezcla de reacción, se calentó esta mediante microondas a 155 °C durante 1,5-2 horas. Se eliminó el disolvente, se filtró el exceso de carbonato de potasio y se repartió y se extrajo

con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se lavaron con disolución saturada de bicarbonato de sodio seguido por salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se eliminó el disolvente y se purificó para obtener **101**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,26 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8.8, 2H), 7,92-7,51 (m, 6H), 7,51-7,27 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,28 (s, 3H) MS (ESI) m/z 420,1(M + 1)⁺.

5

[0210] Ejemplo 12 6-(1H-Indazol-5-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 102

[0211] Se añadió carbonato de potasio (0,77 g, 5,36 mmol) a la 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **7** (0,16 g, 0,563 mmol) y 4-metilsulfonil fenol **8a** (0,15 g, 0,9 mmol) en dimetil formamida. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción que se calentó en el microondas a 155 °C durante 1 h. Se eliminó el disolvente y se capturó el residuo en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato saturado seguido por salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente y se purificó utilizando la purificación dirigida por masas para obtener **102** (32 mg, 14 %).

10

[0212] Ejemplo 13 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-propyl-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina 103

[0213] Una disolución de 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **7** (0,04 g, 0,14 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trató con propilamina (0,041 g, 0,7 mmol) en presencia de ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,03 g, 0,14 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 190 °C en microondas durante 2 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el material bruto mediante purificación dirigida por masas para obtener 5 mg de **103** como un sólido de color blanco. RMN ¹H 400 MHz, MeOD) δ 8,57 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,2, 1H), 7,63 (t, J = 7,4, 2H), 7,50 (t, J = 7,2, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,04 (t, J = 22,1, 3H), 3,40 (dd, J = 20,2, 13,0, 2H), 1,79 (dd, J = 14,5, 7,1, 2H), 1,07 (t, J = 7,4, 3H), MS (ESI) m/z 307,2 (M + 1)⁺.

20

[0214] Ejemplo 14 6-(1H-Indazol-4-il)-1-metil-N-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina 104

[0215] Una disolución de 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **7** (0,04 g, 0,14 mmol) en dioxano se trató con clorhidrato de 4-metilsulfonil anilina (0,058 g, 0,28 mmol) en presencia de (tris(dibencilideno acetona)dipaladio(0), Pd₂(dba)₃ (0,13 g, 0,014 mmol), XANPHOS (0,016 g, 0,028 mmol) y carbonato de cesio (0,18 g, 0,56 mmol) y se calentó la mezcla de reacción durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se extrajeron las porciones acuosas con acetato de etilo y se combinaron las porciones orgánicas y se secaron en sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente y se purificó el material bruto (Biotage) para obtener 10 mg de **104**. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,7, 2H), 7,78-7,55 (m, 4H), 7,59-7,44 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,35 (s, 1H), 3,14 (s, 3H), MS (ESI) m/z 419,2 (M + 1)⁺.

35

[0216] Ejemplo 15 7-(1-Metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-1H-indazol-3-amina 105

[0217] Se añadió carbonato de potasio (0,14 g, 1,04 mmol) a una disolución de 7-(4-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-1H-indazol-3-amina **16** (0,30 g, 0,1046 mmol) y 4-metilsulfonil fenol **8a** (0,036 g, 0,2 mmol) en 2 ml de DMF. Se burbujeó nitrógeno a través de la disolución. Se calentó la mezcla de reacción en un microondas a 155 °C durante 40 minutos. El compuesto bruto se purificó mediante purificación dirigida por masas para obtener 20 mg, 40 % de **105** como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 8,21-7,64 (m, 6H), 7,64-7,40 (m, 3H), 7,40-6,91 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,12 (m, 3H), 3,21 (m, 3H), MS (ESI) m/z 435,1 (M + 1)⁺.

45

[0218] Ejemplo 16 4-(2,6-Dimetilfenoxi)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 106

[0219] Se disolvió la 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **7** (0,040 g, 0,141 mmol) en 2 ml de DMF. Se añadió el 2,6-dimetilfenol **8b** (0,034 g, 0,281 mmol) seguido por la adición de carbonato de potasio (0,2 g 1,41 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante en un microondas a 155 °C durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se filtró y las porciones orgánicas se lavaron con disolución saturada de bicarbonato de sodio seguido por salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente y se purificó para obtener **106** como un sólido de color blanco (10 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,2, 2H), 7,48 (dd, J = 11,8, 19,0, 2H), 7,18 (s, 3H), 6,97 (d, J = 23,8, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,19 (s, 6H).

55

[0220] Ejemplo 17 6-(1H-Indazol-4-il)-4-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 107

[0221] Se disolvió la 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin **7** (0,040g, 0,141mmoles) en 2 ml de DMF. Se añadió 3-Metoxifenol **8e** (0,033 g, 0,282 mmol) seguido por la adición de carbonato de potasio (0,2 g,

60

1,41 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción resultante y se calentó en un microondas a 155 °C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se filtró y las porciones orgánicas se lavaron con disolución saturada de bicarbonato de sodio seguido por salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente, y se purificó para obtener el producto deseado que fue **107** como un sólido de color blanco (15,0 mg, 30 %).

[0222] Ejemplo 18 4-(3,4-Dimetoxifenoxi)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 108

[0223] Se disolvió la 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **7** (0,040g, 0,141 mmoles) en 2 ml de DMF. Se añadió 3,4-dimetoxifenol **8c** (0,035 g, 0,281 mmol) seguido por la adición de carbonato de potasio (0,2 g, 1,41 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante en un microondas a 155 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. Las porciones orgánicas se lavaron con disolución saturada de bicarbonato de sodio seguido por salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente y se purificó para obtener **108** como un sólido de color blanco (10 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,76-7,40 (m, 4H), 7,14-6,87 (m, 2H), 6,87-6,65 (m, 2H), 4,25 (d, J = 16,2, 3H), 3,91 (d, J = 31,0, 6H) MS (ESI) m/z 402,2 (M + 1)⁺.

[0224] Ejemplo 19 4-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-iloxi)benzamida 109

[0225] Se disolvió la 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **7** (0,040g, 0,141 mmoles) en 2 ml de DMF. Se añadió la 4-hidroxibenzamida **8d** (0,038 g, 0,281 mmol) seguido por la adición de carbonato de potasio (0,2 g, 1,41 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante en un microondas a 155 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró y las porciones orgánicas se lavaron con disolución saturada de bicarbonato de sodio seguido por salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente y se purificó para obtener **109** como un sólido de color blanco (10 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,25 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,7, 3H), 7,83-7,59 (m, 3H), 7,59-7,29 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 4,16 (d, J = 9,1, 3H), MS (ESI) m/z 385,1 (M + 1)⁺.

[0226] Ejemplo 20 6-(1H-Indazol-4-il)-1-metil-4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 110

[0227] Se añadió el (1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)metanol **19** (0,367 g, 1,9 mmol) a una mezcla de hidruro de sodio (0,137 g, 5,70 mmol) en DMF y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **7** (0,18 g, 0,634 mmol) en 10 ml de DMF se añadió lentamente a la mezcla y se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó rápidamente sobre hielo picado y se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron y se secaron en sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El material bruto se purificó para obtener **110** (70 mg, 25 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,22 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,1, 1H), 7,67 (d, J = 8,3, 1H), 7,58-7,41 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,36 (d, J = 6,3, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,63 (d, J = 11,8, 2H), 3,04-2,61 (m, 4H), 2,22-1,78 (m, 4H), 1,45 (d, J = 8,6, 2H), MS (ESI) m/z 441,2 (M + 1)⁺.

[0228] Ejemplo 21 3-(6-(1H-Indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-N-metilbenzamida 111

[0229] Se suspendieron 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **7** (80 mg, 0,28 mmol) y ácido 3-(N-metilaminocarbonil) fenil borónico (1,4 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo. Se añadieron carbonato de sodio (3 equiv., 92 mg) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,05 equiv.) se añadieron como en una disolución en agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó y purificó mediante cromatografía en columna para dar como resultado **111**. RMN (CDCl₃): 3,11 (3H, d), 4,34 (3H, s), 6,25 (1H, br), 7,56 (1H, m), 7,63-7,70 (2H, m), 7,84 (1H, d), 7,87 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,97 (1H, s), MS: MH + 383,09 (100 %).

[0230] Ejemplo 22 N-(3-(6-(1H-Indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)acetamida 112

[0231] Se suspendieron 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **7** (80 mg, 0,28 mmol) y 3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acetanilida (1,4 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo. Se añadieron carbonato de sodio (3 equiv., 92 mg) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,05 equiv.) en forma de disolución en agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 130 °C durante 20 min. Se añadió agua a la mezcla, y el producto precipitado se filtró y purificó mediante cromatografía en columna para dar como resultado **112**. RMN (CDCl₃): 2,27 (3H, s), 4,33 (3H, s), 7,34 (1H, br), 7,52-7,68 (5H, m), 7,84 (1H, d), 7,85 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,96 (1H, s), MS: MH + 383,12 (100 %).

[0232] Ejemplo 23 N-(3-(6-(1H-Indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)metanosulfonamida 113

[0233] Se suspendieron 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **7** (80 mg, 0,28 mmol) y N-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil metanosulfonamida (1,4 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo. Se añadieron carbonato de sodio (3 equiv., 92 mg) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,05 equiv.) en forma de disolución en agua (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 130 °C durante 20 min. Se añadió agua a la mezcla y el producto precipitado se filtró y purificó mediante cromatografía en columna para dar como resultado **113**. RMN (CDCl₃): 3,14 (3H, s), 4,34 (3H, s), 6,75 (1H, br), 7,39 (1H, dd), 7,54-7,71 (4H, m), 7,74 (1H, s), 7,82-7,84 (2H, m), 8,22 (1H, s), 8,95 (1H, s), 10,20 (1H, br), MS: MH + 418,12.

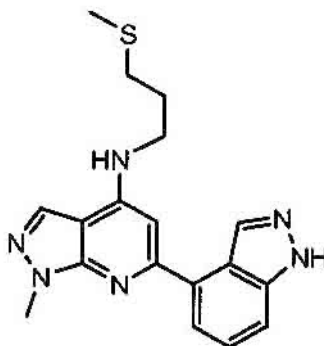
[0234] **Ejemplo 24** 3-(6-(1H-Indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol **114**

[0235] Se calentaron la 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **7** (70 mg) y el 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (3 equiv.) en microondas a 170 °C durante dos horas. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío; se purificó el residuo mediante HPLC prep para dar **114** como un sólido de color blanco (55 mg). RMN (CDCl₃): 1,11 (6H, s), 1,72 (1H, br, OH), 3,42 (2H, d), 3,64 (2H, d), 4,19 (3H, s), 5,70 (1H, br, NH), 6,78 (1H, s), 7,49-7,58 (2H, m), 7,71 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,82 (1H, s), 10,10 (1H, br, NH), MS: MH + 351.

[0236] **Ejemplo 25** 6-(1H-Indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **115**

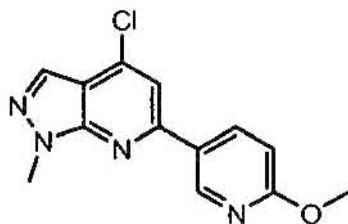
[0237] Se suspendieron la 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **7** (80 mg, 0,28 mmol) y el ácido 4-(metanosulfonil)benzo borónico (1,4 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo. Se añadieron carbonato de sodio (3 equiv., 92 mg) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,05 equiv.) en forma de disolución en agua (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 130 °C durante 20 min. Se añadió agua a la mezcla, y el producto precipitado se filtró y purificó mediante cromatografía en columna para dar como resultado **115**. RMN (CDCl₃): 3,19 (3H, s), 4,36 (3H, s), 7,58 (1H, m), 7,67 (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,87 (1H, s), 8,06 (2H, d), 8,19 (1H, s), 8,20 (2H, d), 8,96 (1H, s), 10,20 (1H, br), MS: MH + 404.

[0238] **Ejemplo 26** 6-(1H-Indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina **116**



[0239] Se calentaron la 4-cloro-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **7** (100 mg) y la 3-(metiltio)propilamina (3 equiv.) en microondas a 170 °C durante una hora siguiendo el Procedimiento General B. se eliminaron los compuestos volátiles a vacío; se purificó el residuo mediante HPLC prep para dar la [6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]-(3-metilsulfanil-propil)-amina (94 mg) como un sólido de color blanco. Se añadió ácido 3-cloroperoxisulfónico (MCPBA, 94 mg, 2,2 equiv.) en 2 ml de DCM seco a 0 °C. Se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se extrajo con DCM, se lavó con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se purificó mediante cromatografía instantánea (metanol/DCM) para dar **116** (27 mg) como un sólido de color blanco. RMN (CDCl₃): 2,39 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,25 (2H, t), 3,74 (2H, m), 4,20 (3H, s), 5,20 (1H, br t), 6,77 (1H, s), 7,50-7,54 (1H, m), 7,59 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,97 (1H, s), 8,82 (1H, s), 10,20 (1H, br), MS: MH + 385,19 (100 %).

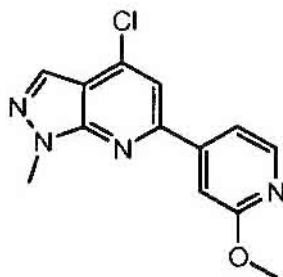
[0240] **Ejemplo 27** 6-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **117**



5 **[0241]** Se disolvió la 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **5** (0,5 g, 4,9 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y se añadieron ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (0,4 g) y KOAc 1 M (8 ml) en un tubo de microondas. Se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 1 minuto. Se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (1,2 g) y se calentó la mezcla resultante mediante microondas a 120 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc al 30 % en hexano) para proporcionar la 4-cloro-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,32 g).

10 **[0242]** A la 4-cloro-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,32 g) y el 4-(metilsulfonyl)fenol (0,40 g) en DMF (6 ml) se añadió carbonato de potasio (0,80 g) y se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 5 min. A continuación se calentó la mezcla de reacción en un reactor microondas a 150 °C durante 1 h. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexano) para dar como resultado **117** (0,38 g). MS (ESI) m/z 411,1 (M + 1)⁺.

15 **[0243]** **Ejemplo 28** 6-(2-Metoxipiridin-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **118**



20 **[0244]** Se disolvió la 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **5** (0,5 g, 4,9 mmol) en acetonitrilo (8 ml) y se añadieron ácido 2-metoxipiridina-4-borónico (0,4 g) y KOAc 1 M (8 ml) en un tubo de microondas. Se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 5 minutos. Se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (1,21 g) y a continuación se calentó la mezcla resultante mediante microondas a 120 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc al 30 % en hexano) para proporcionar la 4-cloro-6-(2-metoxipiridin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,37 g).

25 **[0245]** A la 4-cloro-6-(2-metoxipiridin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,4 g) y 4-(metilsulfonyl)fenol (0,5 g) se añadió DMF (3,4 ml) y carbonato de potasio (1,0 g). Se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 5 min. Se calentó la mezcla de reacción en un reactor microondas durante 1 h a 150 °C, a continuación se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar **118** (0,3 g). MS (ESI) m/z 411,1 (M + 1)⁺.

30 **[0246]** **Ejemplo 29** 5-(1-Metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piridin-2-ol **119**

35 **[0247]** A la 6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **117** (110 mg) en acetonitrilo (1 ml) se añadió yodotrimetilsilano (1 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 3 h y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar como resultado **119** (35,8 mg). MS (ESI) m/z 397,1 (M + 1)⁺.

40 **[0248]** **Ejemplo 30** 4-(1-Metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piridin-2-ol **120**

[0249] A la 6-(2-metoxipiridin-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **118** (100 mg) en acetonitrilo (1 ml) se añadió yodotrimetilsilano (140 µl). se calentó la mezcla resultante durante 3 h a 70 °C y se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar **120**. MS (ESI) m/z 397,1 (M + 1)⁺.

[0250] Ejemplo 31 7-(1-Metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-yl)benzo[d]isoxazol-3-amina 121

5 **[0251]** Una mezcla de la 7-(4-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzo[d]isoxazol-3-amina **17** (0,032 g, 0,106 mmol), 4-metilsulfonil fenol **8a** (0,036 g, 0,213 mmol) y carbonato de potasio (0,15 g, 1,06 mmol) en 2ml de DMF se calentó en un microondas a 155 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se eliminó el disolvente y se diluyó con acetato de etilo. Se combinaron las porciones orgánicas y se lavaron con disolución saturada de bicarbonato y salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente. El material
10 bruto se purificó usando purificación dirigida por masas para dar 10 mg de **121**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ = 8,02-7,58 (m, 8H), 7,58 (dd, J = 26,9, 35,7, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,15-4,01 (m, 3H), 3,3-3,06 (m, 3H), MS (ESI) m/z 436,0 (M + 1)⁺.

[0252] Ejemplo 32 Ensayo de unión a p110 α (alfa) de PI3K

15 **[0253]** Ensayos de unión: Se llevaron a cabo experimentos iniciales de polarización en un Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.). Se prepararon muestras para las medidas de afinidad por polarización de fluorescencia mediante la adición de 1: 3 diluciones en serie de p110 alfa PI3K (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA) comenzando a una concentración final de 20 μ g/ml e tampón de polarización (10 mM Tris pH 7,5, NaCl 50 mM, MgCl₂ 4mM, Chaps al 0,05 %, y DTT 1 mM) hasta una concentración final de PIP₂ 10 mM (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.). Tras un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, se detuvieron las reacciones mediante la adición de GRP-1 y la sonda PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) a unas concentraciones finales de 100 nM y 5 nM respectivamente. Las lecturas con filtros de corte normalizados para el fluoróforo de rodamina (λ_{ex} = 530 nm; λ_{em} = 590 nm) en Proxiplates de volumen bajo de 384 pocillos de color negro (PerkinElmer, Wellesley, MA.). Los valores de la polarización por fluorescencia se representaron gráficamente como una función de la concentración de proteína, y se obtuvieron los valores de CE₅₀ ajustando los datos a la ecuación de 4 parámetros usando el software KaleidaGraph (Synergy software, Reading, PA). Este experimento establece también la concentración adecuada de proteína para usar en los posteriores experimentos de competición con inhibidores.

30 **[0254]** Se determinaron los valores de CI₅₀ mediante la adición de 0,04 mg/ml de p110 alfa PI3K (concentración final) combinado con PIP₂ (concentración final de 10 mM) a pocillos que contenían 1: 3 diluciones en serie de los antagonistas en una concentración final de ATP 25 mM (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) en el tampón de polarización. Tras un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, se detuvieron las reacciones mediante la adición de GRP-1 y la sonda PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) a concentraciones finales de 100 nM y 5 nM. La lectura con filtros de corte normalizados para el fluoróforo de rodamina (λ_{ex} = 530 nm; λ_{em} = 590 nm) en Proxiplates de volumen bajo de 384 pocillos de color negro (PerkinElmer, Wellesley, MA.). Los valores de polarización por fluorescencia se representaron gráficamente como una función de la concentración de antagonista, y se obtuvieron los valores de CI₅₀ ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros en el software Assay Explorer (MDL, San Ramon, CA.).

40 **[0255]** Alternativamente, se determinó la actividad de PI3K en un ensayo radiométrico utilizando enzima recombinante purificada y ATP a una concentración de 1 μ M. el compuesto de Fórmula I se diluyó en serie en DMSO al 100 %. La reacción de la cinasa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente, y se finalizó la reacción mediante la adición de PBS Los valores de CI₅₀ usando la curva de dosis-respuesta con ajuste sigmoidal (pendiente variable)

[0256] Ejemplo 33 Ensayo de proliferación celular *in vitro*

50 **[0257]** Se midió la eficacia de los compuestos de Fórmula I mediante un ensayo de proliferación celular que empleaba el siguiente protocolo (Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza y col. (2002) Cancer Res. 62: 5485-5488):

55 **[0258]** 1. Se depositó una alícuota de 100 μ l de cultivo celular que contenía aproximadamente 10⁴ células (PC3, Detroit562, o MDAMB361.1) en medio en cada pocillo de una de 384 pocillos de pared opaca.

[0259] 2. Se prepararon pocillos control que contenían medio y sin células.

[0260] 3. Se añadió el compuesto a los pocillos experimentales y se incubó durante 3 – 5 días.

60 **[0261]** 4. Se equilibraron las placas a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.

[0262] 5. Se añadió un volumen de Reactivo CellTiter-Glo igual al volumen de medio de cultivo celular

presente en cada pocillo.

[0263] 6. Se mezclaron los contenidos durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular.

5 **[0264]** 7. Se incubó la placa a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.

[0265] 8. Se registró la luminiscencia y se informó en las gráficas ULR = unidades de luminiscencia relativas.

10 **[0266]** Alternativamente, se sembraron las células a una densidad óptima en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 4 días en presencia del compuesto de ensayo. Se añadió posteriormente Alamar Blue™ al medio de ensayo, y se incubaron las células durante 6 h antes de la lectura a una excitación de 544 nm, emisión a 590 nm. Se calcularon los valores de CE₅₀ usando una curva dosis-respuesta con ajuste sigmoidal.

15 **[0267]** Se midieron los efectos antiproliferativos de los compuestos a modo de ejemplo de Fórmula I mediante el Ensayo CellTiter-Glo® frente a diversas líneas de células tumorales, incluyendo los siguiente

Línea celular	Tipo de tejido	Estado de la mutación	CE50 (μmoles) 101	CE50 (μmoles) 104	CE50 (μmoles) 111	CE50 (μmoles) 113	CE50 (μmoles) 115	CE50 (μmoles) 118
MDA-MB-361.1	Mama	PI3 K	0,965	0,475	1,0	0,749	0,346	2,4
PC3	Próstata	PTEN	0,881	2	2,4	0,561	0,75	4,9

20 **[0268]** **Ejemplo 34 Permeabilidad a Caco-2**

[0269] Se sembraron células Caco-2 en placas Millipore Multiscreen a 1×10^5 células/cm², y se cultivaron durante 20 días. Se llevó a cabo posteriormente la evaluación de la permeabilidad del compuesto. Se aplicaron los compuestos a la superficie apical (A) de monocapas de células y se midió la permeación del compuesto en el compartimento basolateral (B). Se llevó a cabo esto en la dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo. Se calculó un valor de coeficiente de permeabilidad, P_{app}, para cada compuesto, una medida de la velocidad de permeación del compuesto a través de la membrana. Se agruparon los compuestos en un potencial de absorción bajo (P_{app} < / = $1,0 \times 10^6$ cm/s) o alto (P_{app} > / = $1,0 \times 10^6$ cm/s) basándose en la comparación con compuesto del control con absorción humana establecida.

30 **[0270]** Para la evaluación de la capacidad de un compuesto a experimentar reflujo activo, se determinó la relación de transporte basolateral (B) a apical (A) en comparación con A y B. Los valores de B-A/A-B > / = 1,0 indican la incidencia de salida celular activa.

35 **[0271]** **Ejemplo 35 Aclaramiento de hepatocitos**

[0272] Se utilizaron hepatocitos humanos criopreservados. Se llevaron a cabo incubaciones a una concentración de compuesto de 1 mM o 3 μM a una densidad celular de $0,5 \times 10^6$ células viables/ml. La concentración final de DMSO en la incubación es aproximadamente de 0,25 %. Se llevaron a cabo las incubaciones del control en ausencia de células para desvelar cualquier degradación no enzimática. Se eliminaron las muestras por duplicado (50 μl) de la mezcla de incubación a los 0, 5, 10, 20, 40 and 60 minutos (muestra del control solo a 60 minutos) y se añadieron a un patrón interno que contenía MeOH (100 μl) – para terminar la reacción. Se pueden usar Tolbutamida, 7-hidroxicumarina, y testosterona como compuestos del control. Se centrifugaron las muestras y se combinaron los sobrenadantes en cada punto temporal para el análisis mediante LC-MSMS. A partir de una gráfica de la relación en el área del pico (área del pico del compuesto progenitor / área del pico normalizada interna) frente al tiempo, se calculó el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) como sigue: CL_{int} (μl/min/millones de células) = V x k, en el que k es la constante de la velocidad de eliminación, obtenida a partir del gradiente de la concentración de ln representado gráficamente frente al tiempo; V es un término de volumen derivado del volumen de incubación y se expresa como μl 10⁶ células⁻¹.

50 **[0273]** **Ejemplo 36 Inhibición del citocromo P450**

[0274] Se pueden seleccionar compuestos de Fórmula I frente a dianas de CYP450 (1A2, 2C9, 2C 19, 2D6, 3A4) a aproximadamente 10 concentraciones por duplicado, con una concentración superior de 100 μM. se pueden usar inhibidores normalizados (furafilina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, ketoconazol) como controles. Se pueden leer las placas utilizando BMG LabTechnologies PolarStar en modo fluorescencia.

[0275] Ejemplo 37 Inducción del citocromo P450

5 **[0276]** Se pueden cultivar hepatocitos humanos aislados recientemente procedentes de un único donante durante aproximadamente 48 h antes de la adición del compuesto de Fórmula I a tres concentraciones y se incubaron durante 72 h. Se añadieron sustratos de sonda para CYP3A4 y CYP1A2 se añadieron durante 30 minutos y 1 h antes del final de la incubación. A las 72 h, las células y los medios se eliminaron y se cuantificó la extensión del metabolismo de cada sustrato de la sonda mediante LC-MS/MS. El experimento se controló utilizando inductores del P450s individual incubado a una concentración por triplicado.

[0277] Ejemplo 38 Unión a proteínas plasmáticas

10 **[0278]** Se prepararon disoluciones del compuesto de Fórmula I (5 µm, concentración final de DMSO 0,5 %) en tampón y plasma al mismo tiempo (v/v en tampón). Se ensambló una placa de diálisis HT de 96 pocillos de tal manera que cada pocillo se dividió en dos mediante una membrana de celulosa semipermeable. Se añadió la disolución tampón a un lado de la membrana y la disolución de plasma al otro lado, a continuación se llevaron a cabo las incubaciones a 37 °C durante 2 h por triplicado. Las células se vaciaron posteriormente, y las disoluciones de cada lote de compuestos se combinaron en dos grupos (exentas de plasma y conteniendo plasma), a continuación se analizaron mediante LC-MSMS utilizando dos conjuntos de patrones de calibración para las disoluciones exentas de plasma (6 puntos) y conteniendo plasma (7 puntos). Se calculó el valor de la fracción no unida para el compuesto.

[0279] Ejemplo 39 Bloqueo del canal hERG

25 **[0280]** Se evaluaron los compuestos de Fórmula I para la capacidad de modular la salida de rubidio de las células HEK-294 que expresaban de forma estable los canales hERG del potasio utilizando la metodología de flujo establecida. Se prepararon las células en medio que contenía RbCl, se plaquearon en placas de 96 pocillos y se hicieron crecer durante la noche para formar monocapas. Se inició el experimento de salida aspirando los medios y lavando cada pocillo con 3 x 100 µl de tampón de preincubación (que contenía una [K⁺] baja) a temperatura ambiente. Tras la aspiración final, se añadieron 50 µl de compuesto de la solución de trabajo (2x) a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añadieron 50 µl de tampón de estimulación (que contenía una [K⁺] alta) a cada pocillo proporcionando las concentraciones finales del compuesto de ensayo. A continuación se incubaron las placas de células a temperatura ambiente durante 10 minutos más. A continuación se transfirieron 80 µl de sobrenadante de cada pocillo a los pocillos equivalentes de una placa de 96 pocillos y se analizaron mediante espectroscopía de emisión atómica. Se seleccionó el compuesto como las curvas de Cl₅₀ por duplicado de 10 pt, n = 2, a partir de una concentración superior de 100 µM.

35 **[0281]** La anterior descripción se considera únicamente como ilustrativa de los principios de la invención. Además, debido a que numerosas modificaciones y cambios serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica, no se desea limitar la invención a la construcción y al procedimiento exactos que se muestran tal como se han descrito anteriormente. De acuerdo con esto, todas las modificaciones y equivalentes adecuados pueden considerarse que se encuentran comprendidos en el alcance de la invención tal como se define por las reivindicaciones que siguen.

40 **[0282]** Las palabras “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye”, e “incluyen” cuando se usan es esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones se pretende que especifiquen la presencia de características, enteros, componentes, o etapas indicadas, pero no presuponen la presencia o la adición de una o más de sus otras características, enteros, componentes, etapas o grupos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado a partir de la Fórmula I



I

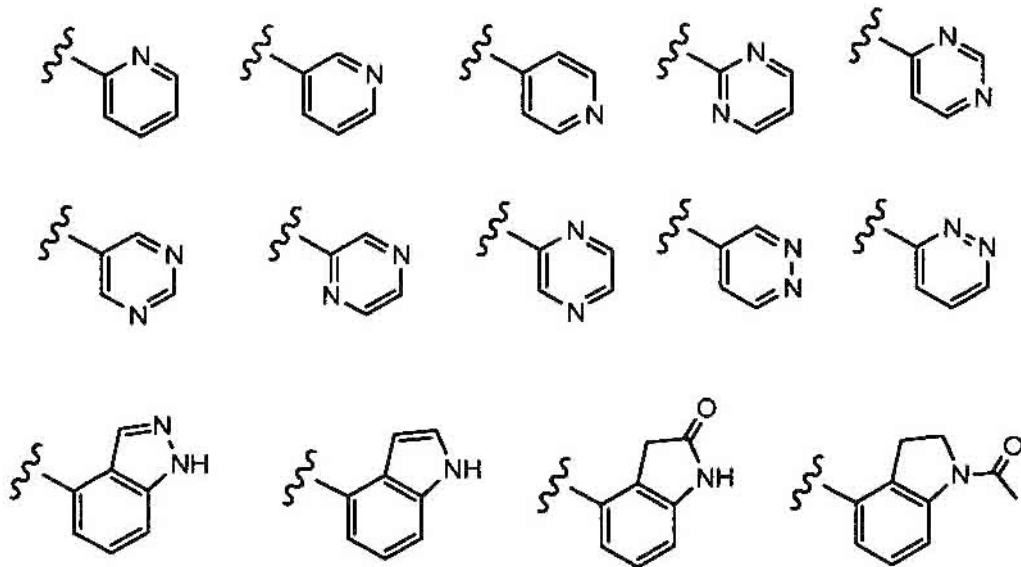
5

y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en los que:

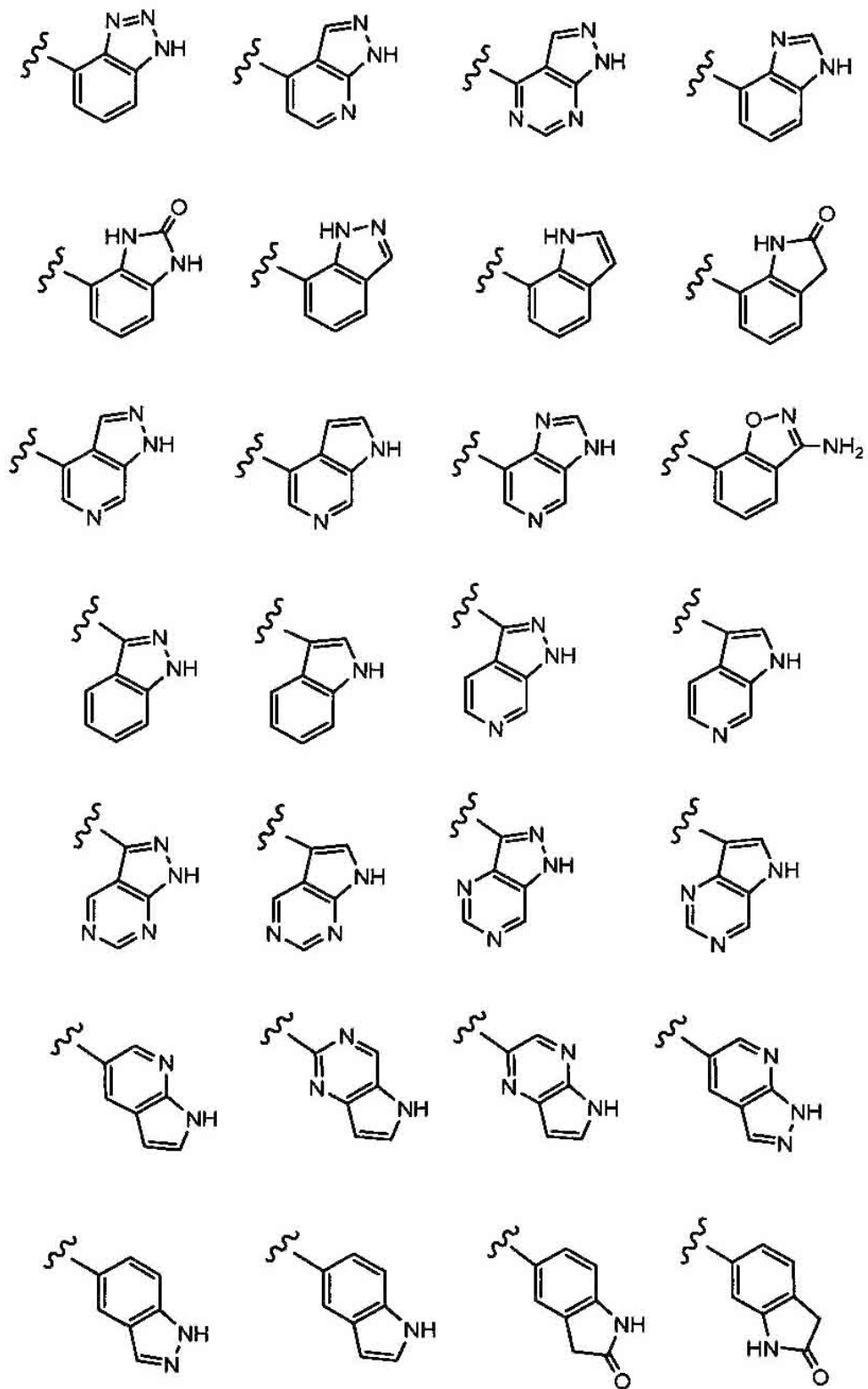
- 10 R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₁₂, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹⁰, y heteroarilo C₁-C₂₀ en el que heteroarilo C₁-C₂₀ se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁-C₁₂-OR¹⁰, arilo C₆-C₂₀, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -CO₂H, C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -NHCOR¹⁰, -OR¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, y -S(O)₂R¹⁰;

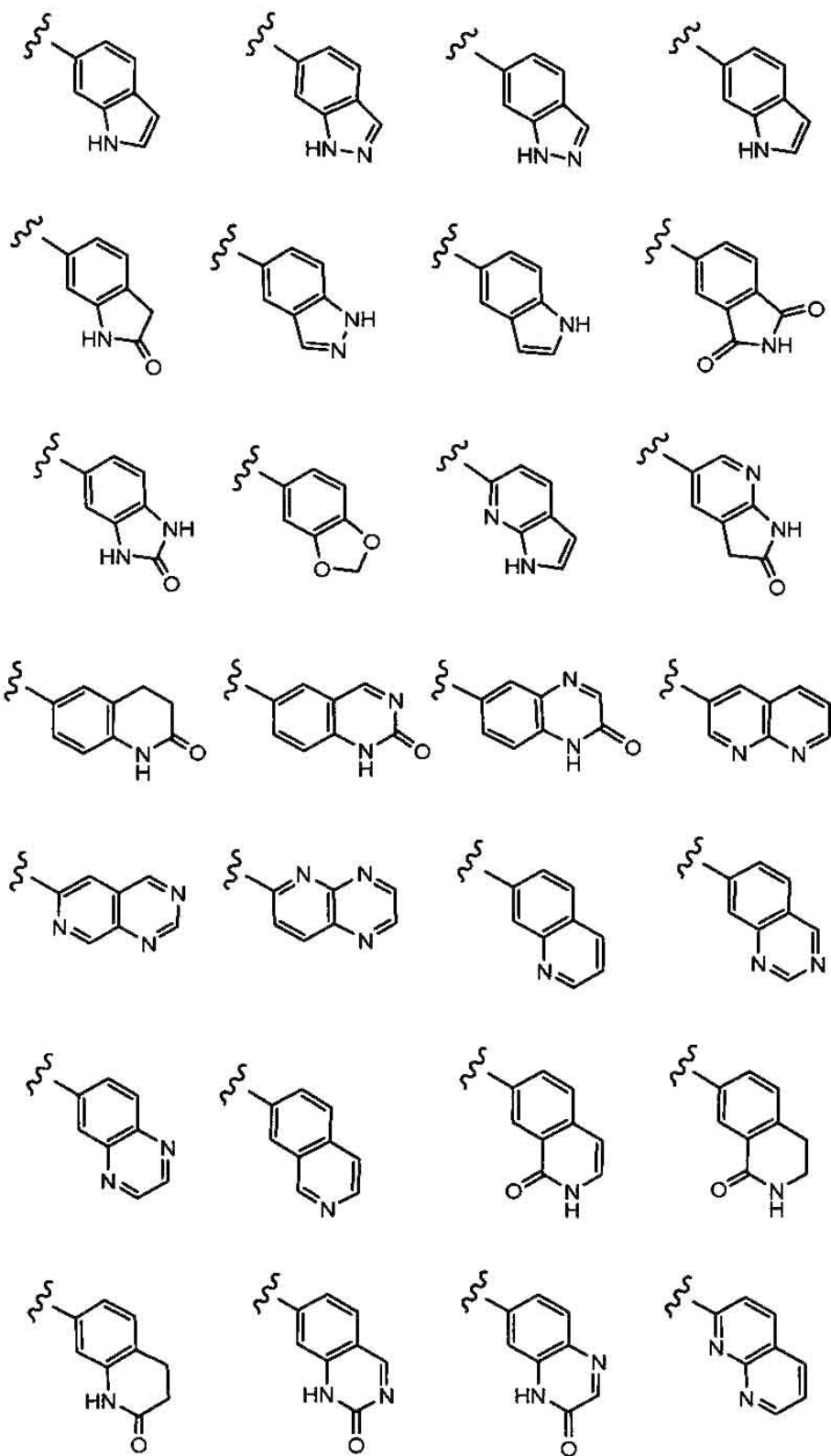
- 15 R² es alquilo C₁-C₁₂;

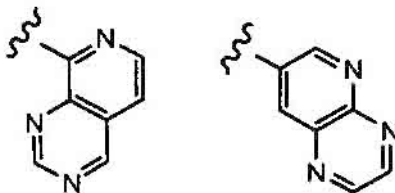
R³ se selecciona entre



20

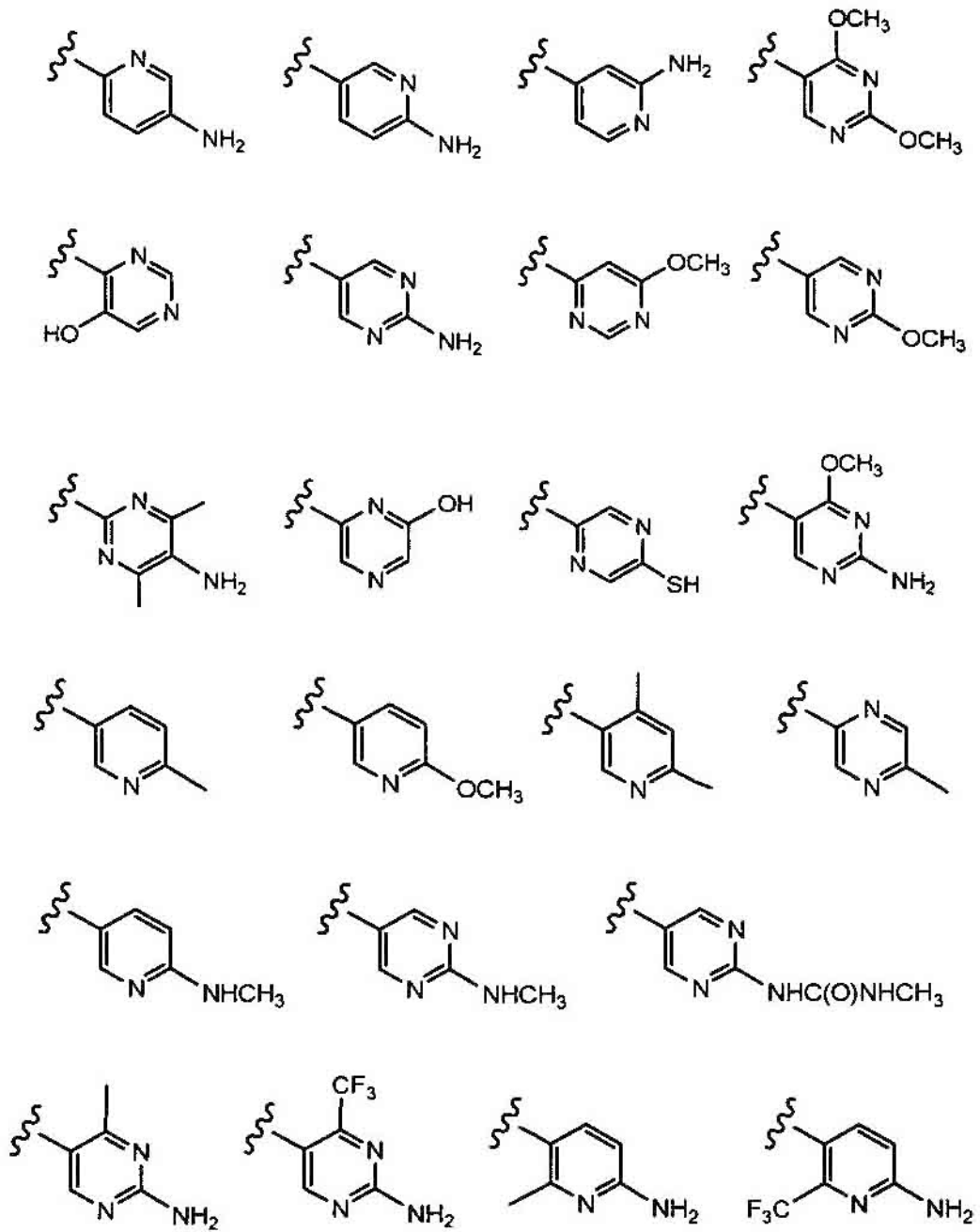






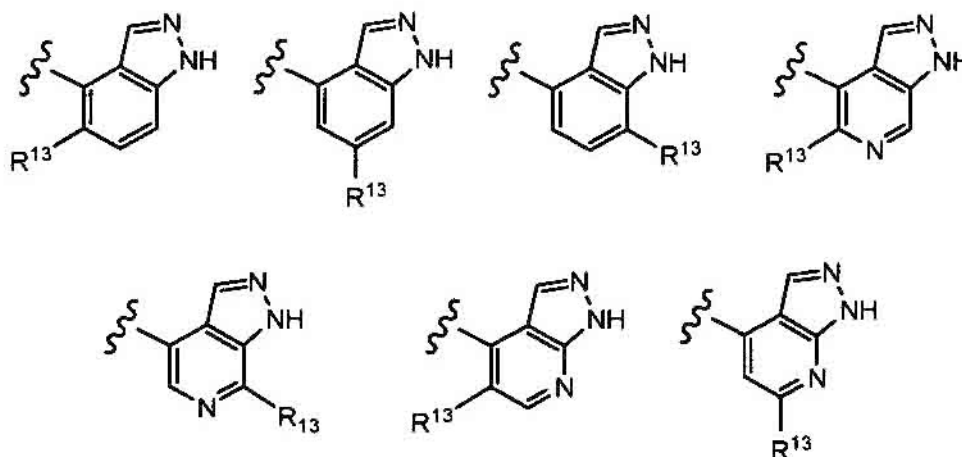
en las que la línea ondulada indica el sitio de unión;

- 5 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₁₂, arilo C₆-C₂₀, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CN, -CF₃, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCOCH₃, -OH, -OCH₃, -SH, -NHC(=O)NHCH₃, y -S(O)₂CH₃;
- 10 R⁴ se selecciona entre -NR¹⁰R¹³, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹³, -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)C(=O)NR¹⁰R¹³, -NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), -NR¹⁰(alquileo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -OR¹⁰, -O(alquileo C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -O(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -O(alquileo C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), -O(alquileo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquileo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹³, -(alquileo C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alquileo C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), -(alquileo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquinileno C₂-C₈)NR¹⁰R¹³, -(alquinileno C₂-C₈)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alquinileno C₂-C₈)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alquinileno C₂-C₈)-(arilo C₆-C₂₀), -(alquinileno C₂-C₈)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquileo C₁-C₁₂)-(arileno C₆-C₂₀)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(arilo C₆-C₂₀)-(alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -C(=O)NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁-C₁₂, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y heteroarilo C₁-C₂₀, en el que alquilo, alquileo, alquinilo, alquinileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃, y -S(O)₂CH₃;
- 15 R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan de forma independiente entre H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y heteroarilo C₁-C₂₀, en el que alquilo, alqueno, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₃, y -S(O)₂CH₃;
- 20 o R¹⁰ y R¹¹ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo de heterociclilo C₂-C₂₀; y
- 25 R¹³ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y heteroarilo C₁-C₂₀, en el que alquilo, alqueno, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃, -OCH₂CH₂-N(CH₃)₂, y -S(O)₂CH₃;
- 30 o R¹⁰ y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo de heterociclilo C₂-C₂₀.
- 40 2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ es H o CH₃, y R² es CH₃.
3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R³ se selecciona entre:



5 en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

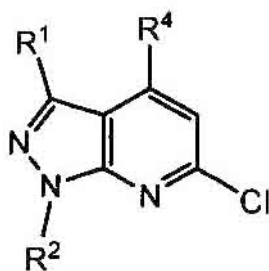
4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R³ se selecciona entre:



en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es 1H-indazol-4-ilo o 1H-indol-4-ilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ se selecciona entre pirimidin-5-ilo, arilo C₆-C₂₀, y fenilo opcionalmente sustituidos.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es -OR¹⁰ en el que R¹⁰ es fenilo, alquilo C₁-C₁₂, - (alquileo C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alquileo C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), o (alquileo C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre -OCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -NHSO₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CN, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -NHC(=O)CH₃, -CF₃, -OH, -CH₃, y -Cl.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es -NR¹⁰R¹³, -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹³, -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)OR¹⁰, o -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)C(=O)NR¹⁰R¹³, en el que R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, o alquino C₂-C₈; y R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido, o cuando R⁴ es -NR¹⁰R¹³ en el que R¹⁰ y R¹³ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman morfolinilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilsulfonilpiperazin-1-ilo, o 4-(2-piridil)piperazin-1-ilo.
9. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:
- 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 - 6-(1H-indazol-5-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 - 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina;
 - 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina;
 - 7-(1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-1H-indazol-3-amina;
 - 4-(2,6-dimetilfenoxi)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 - 6-(1H-indazol-4-il)-4-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 - 4-(3,4-dimetoxifenoxi)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 - 4-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-iloxi)benzamida;
 - 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 - 3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-N-metilbenzamida;
 - N-(3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)acetamida;
 - N-(3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenil)metanosulfonamida;
 - 3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 - 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 - 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina;
 - 6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 - 6-(2-metoxipiridin-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 - 5-(1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piridin-2-ol;
 - 4-(1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piridin-2-ol; y
 - 7-(1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzo[d]isoxazol-3-amina.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo, agente deslizante, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

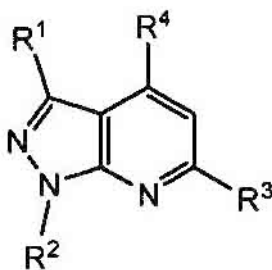
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente para tratar la enfermedad cardiovascular, un agente para tratar la enfermedad hepática, un agente antivírico, un agente para tratar los trastornos de la sangre, un agente para tratar la diabetes, y un agente para tratar los trastornos de inmunodeficiencia.
12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en terapia.
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, en el que el trastorno hiperproliferativo es cáncer, en el que el cáncer es de mama, ovario, cuello de útero, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, testículo queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, óseo, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y de pasajes biliares, carcinoma de riñón, páncreas, trastornos mieloides, linfoma, células pilosas, cavidad bucal, nasofaríngeo, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebral y sistema nervioso central, de Hodgkin o leucemia.
14. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, en el que el trastorno hiperproliferativo es cáncer, en el que el cáncer es de mama, ovario, cuello de útero, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, óseo, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y de pasajes biliares, carcinoma de riñón, páncreas, trastornos mieloides, linfoma, células pilosas, cavidad bucal, nasofaríngeo, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebral y sistema nervioso central, de Hodgkin o leucemia.
15. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
16. Un kit para tratar una dolencia mediada por PI3K, que comprende:
- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y
- b) instrucciones para el uso en el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer es de mama, ovario, cuello de útero, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, óseo, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y de pasajes biliares, carcinoma de riñón, páncreas, trastornos mieloides, linfoma, células pilosas, cavidad bucal, nasofaríngeo, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebral y sistema nervioso central, de Hodgkin o leucemia.
17. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II:



II

5 y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con un compuesto de boronato que comprende un heteroarilo monocíclico, un heterociclo bicíclico fusionado, o un heteroarilo bicíclico fusionado,

a través del cual se forma un compuesto de Fórmula I:



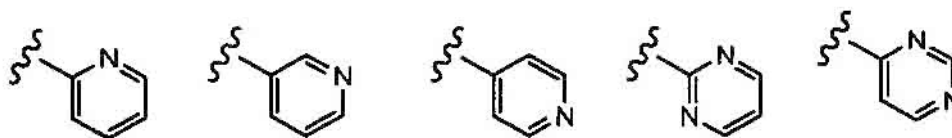
I

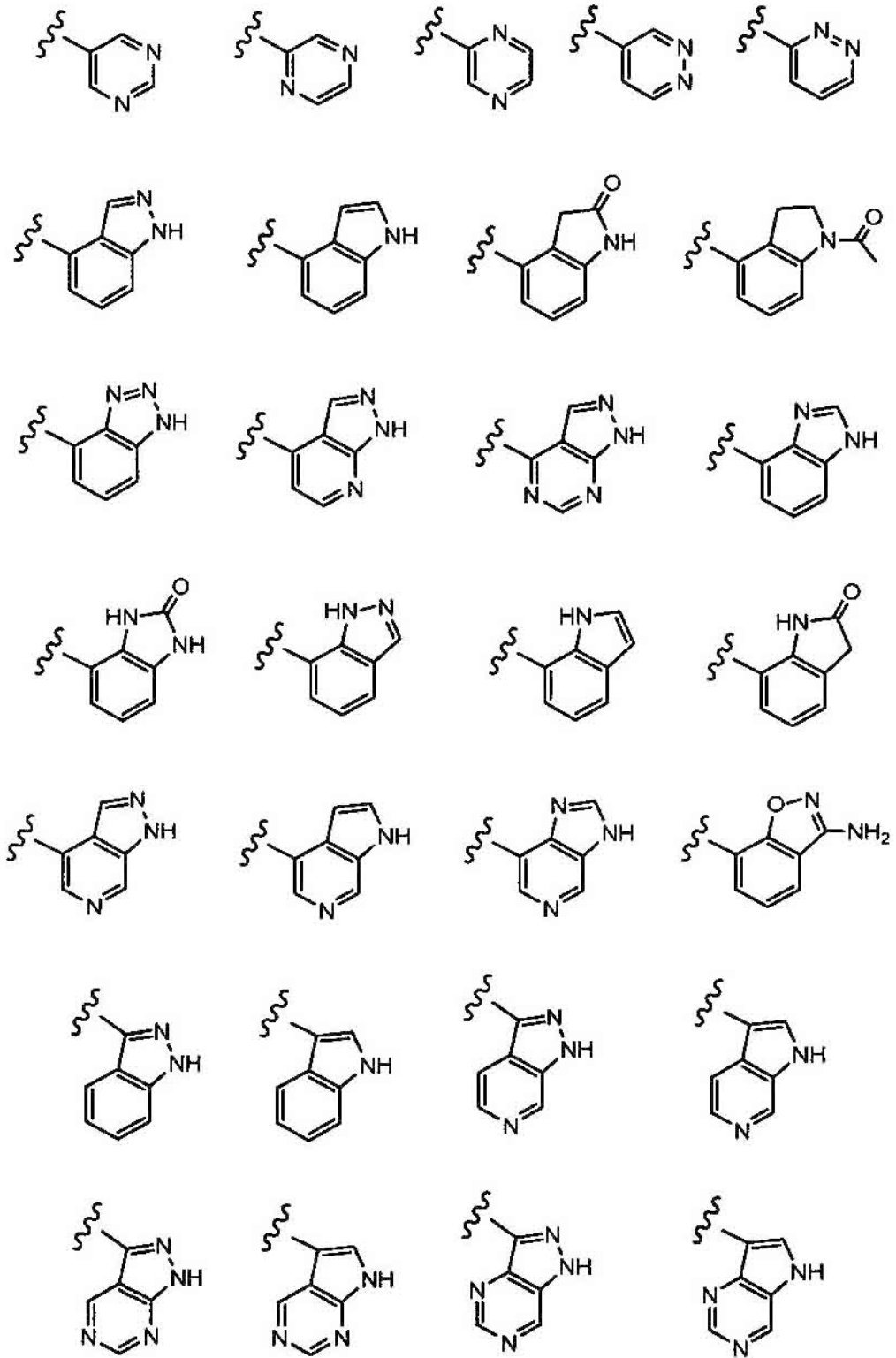
10 y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en los que

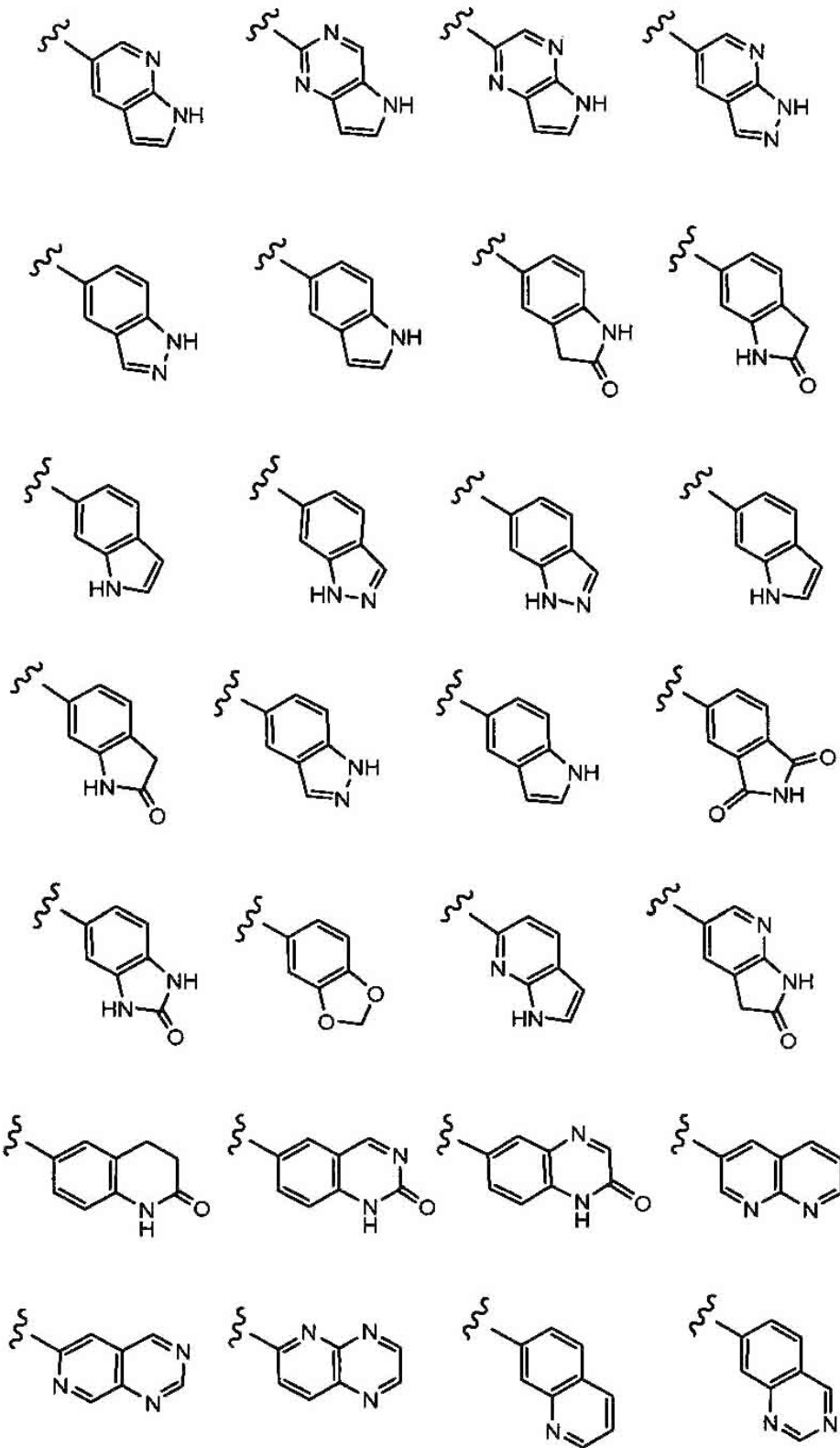
15 R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₁₂, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹, y heteroarilo C₁-C₂₀ en el que heteroarilo C₁-C₂₀ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂-NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁-C₁₂-OR¹⁰, arilo C₆-C₂₀, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -NHCOR¹⁰, -OR¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, y -S(O)₂R¹⁰;

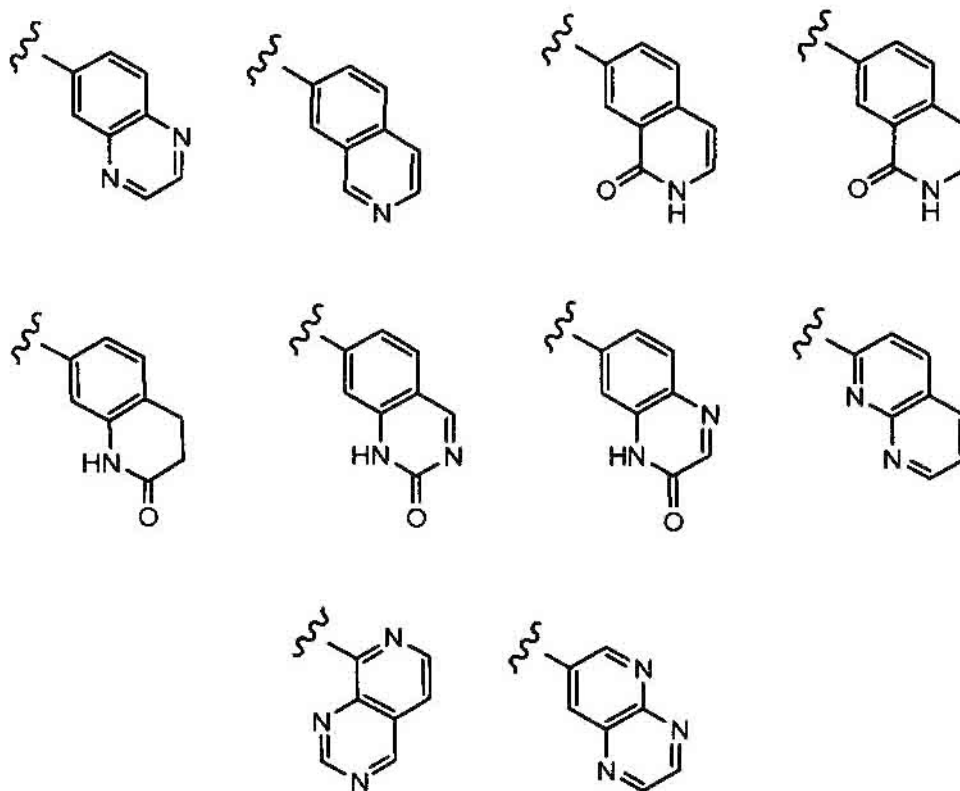
20 R² es alquilo C₁-C₁₂;

R³ se selecciona entre:









en las que la línea ondulada indica el sitio de unión;

5 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₁₂, arilo C₆-C₂₀, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CN, -CF₃, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCOCH₃, -OH, -OCH₃, -SH, -NHC(=O)NHCH₃, y -S(O)₂CH₃;

10 R⁴ se selecciona entre -NR¹⁰R¹³, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹³, -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)OR¹⁰, -NR¹⁰(alquilo C₁-C₁₂)C(=O)NR¹⁰R¹³, -NR¹⁰(alquileno C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -NR¹⁰(alquileno C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -NR¹⁰(alquileno C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), -NR¹⁰(alquileno C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -OR¹⁰, -O(alquileno C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -O(alquileno C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -O(alquileno C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), -O(alquileno C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquileno C₁-C₁₂)NR¹⁰R¹³, -(alquileno C₁-C₁₂)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alquileno C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alquileno C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀), -(alquileno C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquileno C₁-C₁₂)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -15 (alquinileno C₂-C₈)NR¹⁰R¹³, -(alquinileno C₂-C₈)-(carbociclilo C₃-C₁₂), -(alquinileno C₂-C₈)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(alquinileno C₂-C₈)-(arilo C₆-C₂₀), -(alquinileno C₂-C₈)-(heteroarilo C₁-C₂₀), -(alquileno C₁-C₁₂)-(arilo C₆-C₂₀)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -(arilo C₆-C₂₀)-(alquileno C₁-C₁₂)-(heterociclilo C₂-C₂₀), -C(=O)NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁-C₁₂, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y heteroarilo C₁-C₂₀, en el que alquilo, alquileno, alquinilo, alquinileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CO₂H, -COCH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -CH₂OCH₃, y -S(O)₂CH₃;

25 R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan de forma independiente entre H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y heteroarilo C₁-C₂₀, en el que alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₃, y -S(O)₂CH₃;

30 o R¹⁰ y R¹¹ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo de heterociclilo C₂-C₂₀; y

R¹³ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, y heteroarilo C₁-C₂₀, en el que alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo se

sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -SCH₃, -S(O)CH₃, -OCH₂CH₂-N(CH₃)₂, y -S(O)₂CH₃;

- 5 o R¹⁰ y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo de heterociclilo C₂-C₂₀.