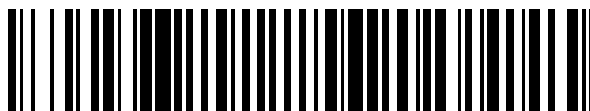


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 202**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07C 311/08 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009 E 09718306 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2265610**

54 Título: **Inhibidores de RAF de pirazol[3,4-B]piridina**

30 Prioridad:

29.02.2008 US 32813

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

08.04.2013

73 Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA, INC. (50.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US y
GENENTECH, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

AHRENDT, KATERI A.;
BUCKMELTER, ALEXANDRE J.;
DE MEESE, JASON;
GRINA, JONAS;
HANSEN, JOSHUA D.;
LAIRD, ELLEN R.;
LUNGHOFFER, PAUL;
MORENO, DAVID;
NEWHOUSE, BRAD;
REN, LI;
SEO, JEONGBEOB;
TIAN, HONGQI;
WENGLOWSKY, STEVEN MARK;
FENG, BAINIAN;
GUNZNER, JANET;
MALESKY, KIM;
MATHIEU, SIMON;
RUDOLPH, JOACHIM;
WEN, ZHAOYANG y
YOUNG, WENDY B.

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 400 202 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de Raf de pirazol[3,4-b]piridina

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 [0001] La presente invención se refiere a compuestos novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a un procedimiento para preparar los compuestos y al uso de los compuestos en terapia. Más particularmente, se refiere a ciertos compuestos de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina sustituidos útiles para inhibir Raf cinasa y para tratar trastornos mediados por la misma.

DESCRIPCIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

15 [0002] La ruta Raf/MEK/ERK es crítica para la supervivencia, crecimiento, proliferación y tumorigénesis celular. Li, Nanxin y col. "B-Raf kinase inhibitors for cancer treatment", Current Opinion in Investigational Drugs. vol. 8, nº 6 (2007): 452-456. Las Raf cinasas existen como tres isoformas, A-Raf, B-Raf y C-Raf. Entre las tres isoformas, los estudios han mostrado las funciones de B-Raf como activador de MEK primario. B-Raf es uno de los genes más frecuentemente mutados en cánceres humanos. B-Raf cinasa representa una diana excelente para contra el cáncer basada en la validación de dianas preclínicas, epidemiología y posibilidad de conseguir un fármaco.

20 [0003] Los inhibidores de molécula pequeña de B-Raf están siendo desarrollados para terapia contra el cáncer. Nexavar[®] (tosilato de sorafenib) es un inhibidor de multikinases, que incluye la inhibición de B-Raf, y está aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado y carcinoma hepatocelular no reseccionable. También se han desvelado otros inhibidores de Raf o han entrado en ensayos clínicos, por ejemplo, SB-590885, RAF-265, PLX-4032 y XL-281. También se conocen otros inhibidores de B-Raf, véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2006/0189627, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2006/0281751, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2007/0049603, la publicación de solicitud de patente internacional WO 2007/002325 y la publicación de solicitud de patente internacional WO 2007/002433.

25 [0004] Se conocen pirazolopiridinas, véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional WO 03/068773 y la publicación de solicitud de patente internacional WO 2007/013896.

30 [0005] Se conocen inhibidores de cinasas, véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional WO 2005/062795.

35 [0006] La publicación de solicitud de patente internacional WO 2008/079906 y la publicación de solicitud de patente internacional WO 2008/079909 también desvelan inhibidores de cinasas.

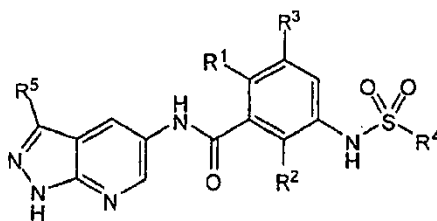
40 [0007] La publicación de solicitud de patente internacional WO 2006/066913, la publicación de solicitud de patente internacional WO 2008/028617 y la publicación de solicitud de patente internacional WO 2009/012283 también desvelan inhibidores de cinasas.

45 Los documentos WO 2006/042599 y WO 2006/040039 describen algunos inhibidores de tirosina-cinasas que tienen derivados de fenilurea y N,N'-ditenilurea, respectivamente. El documento WO 2007/070398 describe inhibidores de ERK que tienen un grupo central de indazol policíclico. El documento WO 2005/009958 describe algunos compuestos inhibidores de PPAR, algunos de los cuales tienen actividad de pan significativa a través de la serie de PPAR. El documento WO 1999/030710 describe compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina como inhibidores de cinasas dependientes de ciclina. El documento US 4.328.155 describe derivados de meta-sulfonamido-benzamida que tienen diversas actividades farmacológicas tales como actividad antiemética o psicotrópica.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

55 [0008] En un aspecto, la invención se refiere a compuestos que son inhibidores de Raf cinasas, particularmente inhibidores de B-Raf. Ciertos trastornos hiperproliferativos se caracterizan por la activación en exceso de la función de Raf cinasas, por ejemplo, por mutaciones o expresión en exceso de la proteína. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como cáncer.

60 [0009] Más específicamente, un aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:

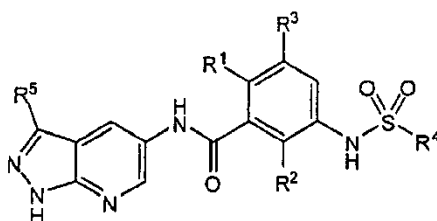


I

y estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptadas de los mismos,

5 en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en el presente documento.

[0010] Más específicamente, un aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:

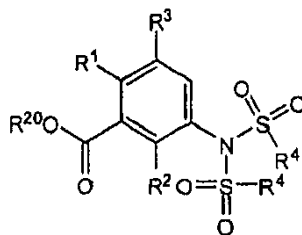


I

10 y estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en el presente documento.

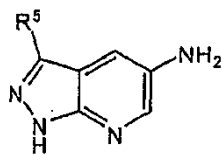
[0011] También se describen compuestos intermedios de fórmula III o fórmula IV

15



III

en la que R¹, R², R³, R⁴ y R²⁰ son como se definen en el presente documento.



IV

20

en la que R⁵ se define en el presente documento.

25 **[0012]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno modulado por B-Raf en un mamífero en necesidad de tal tratamiento. Ejemplos de tales enfermedades y trastornos incluyen, pero no se limitan a, trastornos hiperproliferativos (tales como cáncer, que incluye melanoma y otros cánceres de la piel), neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña y enfermedad neurotraumática.

30 **[0013]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno modulado por B-Raf en un mamífero en necesidad de tal tratamiento. Ejemplos de tales enfermedades y trastornos incluyen, pero no se limitan a, trastornos hiperproliferativos (tal como cáncer, que incluye

melanoma y otros cánceres de la piel), neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña y enfermedad neurotraumática.

5 **[0014]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades anticancerígenas para la prevención o el tratamiento de cáncer en un mamífero en necesidad de tal tratamiento.

10 **[0015]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades anticancerígenas para la prevención o el tratamiento de cáncer en un mamífero en necesidad de tal tratamiento.

15 **[0016]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención para la prevención o el tratamiento de enfermedad hiperproliferativa en un mamífero.

20 **[0017]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales para la prevención o el tratamiento de enfermedad renal en un mamífero en necesidad de tal tratamiento. Otro aspecto de la presente invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales para la prevención o el tratamiento de enfermedad renal poliquística en un mamífero en necesidad de tal tratamiento.

25 **[0018]** Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en terapia.

30 **[0019]** Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. En otra realización, la enfermedad hiperproliferativa puede ser cáncer (o todavía más, un cáncer específico como se define en el presente documento).

35 **[0020]** Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad renal. En otra realización, la enfermedad renal puede ser enfermedad renal poliquística.

40 **[0021]** Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. En otra realización, la enfermedad hiperproliferativa puede ser cáncer (o todavía más, un cáncer específico como se define en el presente documento).

45 **[0022]** Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad renal. En otra realización, la enfermedad renal puede ser enfermedad renal poliquística.

[0023] Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento, para su uso como un inhibidor de B-Raf en el tratamiento de un paciente que se somete a terapia contra el cáncer.

50 **[0024]** Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento, para su uso como un inhibidor de B-Raf en el tratamiento de un paciente que se somete a terapia para enfermedad renal poliquística.

55 **[0025]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

[0026] Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de cáncer.

60 **[0027]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedad renal poliquística.

[0028] Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0029] Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 **[0030]** Otro aspecto de la presente invención incluye procedimientos de preparación, procedimientos de separación y procedimientos de purificación de los compuestos de la presente invención.

10 **[0031]** Otro aspecto de la presente invención proporciona productos intermedios para preparar compuestos de fórmula I. Ciertos compuestos de fórmula I puede usarse como productos intermedios para otros compuestos de fórmula I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 **[0032]** Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá conjuntamente con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a aquellas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento que podrían usarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada de ninguna forma a los procedimientos y materiales descritos. En el supuesto caso de que uno o más de la bibliografía incorporada y materiales similares se diferencie de o contradiga la presente solicitud, que incluye pero no se limita a los términos definidos, el uso de términos, técnicas descritas, o similares, la presente solicitud domina.

25 DEFINICIONES

[0033] El término "alquilo" incluye radicales de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono. En un ejemplo, el radical alquilo tiene uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). En otros ejemplos, el radical alquilo es C₁-C₅, C₁-C₄ o C₁-C₃. Algunos restos alquilo han sido abreviados, por ejemplo, metilo ("Me"), etilo ("Et"), propilo ("Pr") y butilo ("Bu"), y adicionalmente se usan abreviaturas para designar isómeros específicos de compuestos, por ejemplo, 1-propilo o n-propilo ("n-Pr"), 2-propilo o isopropilo ("i-Pr"), 1-butilo o n-butilo ("n-Bu"), 2-metil-1-propilo o isobutilo ("i-Bu"), 1-metilpropilo o s-butilo ("s-Bu"), 1,1-dimetiletilo o t-butilo ("t-Bu") y similares. Otros ejemplos de grupos alquilo incluyen 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-hexilo (-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) y 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃). Las abreviaturas se usan algunas veces conjuntamente con abreviaturas elementales y estructuras químicas, por ejemplo, metanol ("MeOH") o etanol ("EtOH").

[0034] Abreviaturas adicionales usadas en toda la solicitud incluyen, por ejemplo, bencilo ("Bn"), fenilo ("Ph") y acetilo ("Ac").

45 **[0035]** El término "alqueno" se refiere a radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, en el que el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente orientaciones "E" y "Z". En un ejemplo, el radical alqueno tiene dos a seis átomos de carbono (C₂-C₆). En otros ejemplos, el radical alqueno es C₂-C₃. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo o vinilo (-CH=CH₂), prop-1-enilo (-CH=CHCH₃), prop-2-enilo (-CH₂CH=CH₂), 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dieno, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, hexa-1,3-dienilo.

55 **[0036]** El término "alquino" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, en el que el radical alquino puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En un ejemplo, el radical alquino tiene dos a dieciocho átomos de carbono (C₂-C₆). En otros ejemplos, el radical alquino es C₂-C₃. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo (-C≡CH), prop-1-inilo (-C≡CCH₃), prop-2-inilo (propargilo, CH₂C≡CH), but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo.

60 **[0037]** Los términos "alqueno" y "alquino" también incluyen radicales de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono que contienen al menos un enlace insaturado.

[0038] "Cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo no aromático, saturado o parcialmente

insaturado en el que el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En un ejemplo, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono (C₃-C₆). En otros ejemplos, cicloalquilo es C₃-C₄ o C₃-C₅. En otros ejemplos, el grupo cicloalquilo, como un monociclo, es C₃-C₆ o C₅-C₆. En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como un biciclo, es C₇-C₁₂. Ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen 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, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Disposiciones a modo de ejemplo de cicloalquilos bicíclicos que tienen 7 a 12 átomos de anillo incluyen, pero no se limitan a, sistemas de anillo [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Cicloalquilos bicíclicos con puentes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano.

[0039] Los términos “heterocíclico” o “heterociclo” o “heterociclilo” se refieren a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces dentro del anillo) en el que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los restantes átomos de anillo carbono. En una realización, heterociclilo incluye grupos heterociclilo de 4-6 miembros saturados o parcialmente insaturados. El grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Grupos heterociclilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, oxiraniolo, aziridinilo, tiiraniolo, azetidiniolo, oxetaniolo, tietaniolo, 1,2-ditietaniolo, 1,3-ditietaniolo, pirrolidinilo, piperidinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxaniolo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, azepaniolo, oxepaniolo, tiepaniolo, 1,4-oxatianiolo, 1,4-dioxepaniolo, 1,4-oxatiepaniolo, 1,4-oxaazepaniolo, 1,4-ditiepaniolo, 1,4-tiazepaniolo y 1,4-diazepano, 1,4-ditianiolo, 1,4-azatianiolo, oxazepiniolo, diazepiniolo, tiazepiniolo, dihidrotieniolo, dihidropiraniolo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotieniolo, tetrahidropiraniolo, tetrahidropiraniolo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piraniolo, 4H-piraniolo, 1,4-dioxaniolo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianiolo, ditiolanilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, pirimidinonilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexaniolo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptaniolo y azabicyclo[2.2.2]hexaniolo. Heterociclos incluyen anillos de 4 a 6 miembros que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.

[0040] El término “heteroarilo” se refiere a un grupo cíclico aromático en el que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los restantes átomos de anillo carbono. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En un ejemplo, heteroarilo incluye grupos heteroarilo de 5-6 miembros. Otros ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indoliziniolo, ftalaziniolo, piridaziniolo, triaziniolo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los heteroarilos incluyen anillos aromáticos de 5 a 6 miembros que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.

[0041] “Halógeno” se refiere a F, Cl, Br o I.

[0042] La abreviatura “CCF” representa cromatografía en capa fina.

[0043] Los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren a medidas terapéuticas, profilácticas, paliativas o preventivas. En un ejemplo, tratamiento incluye tratamiento terapéutico y paliativo. Para los fines de la presente invención, resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de síntomas, disminución del grado de enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, que no empeora), retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de enfermedad y remisión (tanto parcial como total), tanto detectable como indetectable. “Tratamiento” también puede significar prolongar la supervivencia con respecto a la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos en necesidad de tratamiento incluyen aquellos ya con la afección o trastorno, además de aquellos propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que la afección o trastorno va a prevenirse.

[0044] Los términos “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” significan una cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. La cantidad de un compuesto que se corresponderá con una cantidad tal variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, condición de enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero en necesidad de tratamiento, pero sin embargo puede ser determinada rutinariamente por un experto en la materia.

[0045] Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren a o describen la condición fisiológica en mamíferos que normalmente se caracteriza por crecimiento celular anormal o sin regular. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o tumores malignos linfoides. Más ejemplos particulares de tales cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón, que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (“CPCNP”), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago que incluye cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de las glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, además de cáncer de cabeza y cuello. El término cáncer puede usarse genéricamente para incluir diversos tipos de cáncer o específicamente (como se ha enumerado anteriormente).

[0046] El término “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición es químicamente y/o toxicológicamente compatible, comprendiendo los otros componentes una formulación, y/o el mamífero que está tratándose con la misma.

[0047] El término “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención.

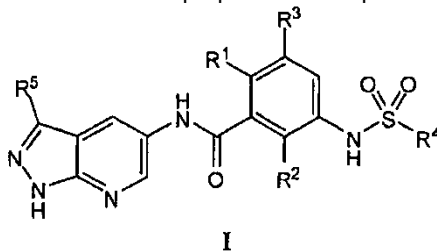
[0048] Los compuestos de la presente invención también incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como productos intermedios para preparar y/o purificar compuestos de la presente invención y/o para separar enantiómeros de compuestos de la presente invención.

[0049] El término “mamífero” significa un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en el presente documento e incluye, pero no se limita a, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, que incluye seres humanos.

COMPUESTOS DE INHIBIDORES DE B-RAF

[0050] La presente invención proporciona compuestos, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por B-Raf.

[0051] Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



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

[0052] R^1 y R^2 están seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 ;

[0053] R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_3 ;

[0054] R^4 es cicloalquilo C_3-C_5 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , fenilo, un heteroarilo de 5-6 miembros o NR^9R^{10} , en el que el cicloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con OR^6 , halógeno, fenilo, cicloalquilo C_3-C_4 , o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con halógeno;

R^5 es:

hidrógeno,

halógeno,

CN,

NR^cR^d,

OR^e,

5 SR^f,

fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a,

10 un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, un cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄,

un heterociclilo de 4-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄,

15 alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OR^c o NR^cR^a,

alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OR^c o NR^cR^a, o

alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b;

20 cada R^a está seleccionado independientemente de halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₄ o -O(alquilo C₁-C₄), en el que el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con OH, NR^cR^a o un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

25 cada R^b está seleccionado independientemente de halógeno, OH, OCH₃, oxo, -NR^cR^d o cicloalquilo C₃-C₆;

cada R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno, fenilo y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con oxo;

30 R^e está seleccionado de un heterociclilo de 4-6 miembros y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH, OCH₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclilo de 4-6 miembros;

R^f es alquilo C₁-C₆; y

35 R^g y R^h están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con halógeno, o

R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros.

[0055] Los compuestos de fórmula I incluyen compuestos en la que:

40 **[0056]** R¹, R² y R³ están seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃;

45 **[0057]** R⁴ es cicloalquilo C₃-C₄; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OH, halógeno, fenilo o cicloalquilo C₃-C₄; fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno; un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄; o NR^gR^h;

50 **[0058]** R⁵ es hidrógeno, halógeno, CN, NR^cR^d, OR^e, SR^f, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄, un heterociclilo de 4-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con NR^cR^d, alquenilo C₂-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b;

55 cada R^a está seleccionado independientemente de halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₄ o -O(alquilo C₁-C₄), en el que el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con OH, NR^cR^d o un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

cada R^b está seleccionado independientemente de halógeno, OH, OCH₃, oxo, -NR^cR^d o cicloalquilo C₃-C₆;

60 cada R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno, fenilo y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con oxo;

R^e está seleccionado de un heterociclilo de 4-6 miembros y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OCH₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclilo de 4-6 miembros;

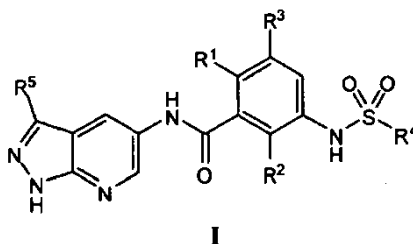
R^f es alquilo C₁-C₆; y

R^g y R^h están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con halógeno, o

5

R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros.

[0059] Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



10

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

[0060] R¹ y R² están seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃;

15

[0061] R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃;

[0062] R⁴ es cicloalquilo C₃-C₅, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, en el que el cicloalquilo, alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con OR^c, halógeno o cicloalquilo C₃-C₄;

20

[0063] R⁵ es hidrógeno, halógeno, CN, NR^cR^d, OR^e, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, un cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄, un heterociclo de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con OR^c, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con OR^c, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b;

25

cada R^a está seleccionado independientemente de halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₄ o -O(alquilo C₁-C₄), en el que el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con OH, NR^cR^d o un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

30

cada R^b está seleccionado independientemente de halógeno, OH, OCH₃, oxo o -NR^cR^d; cada R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y

R^e es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃-C₆.

35

[0064] Los compuestos de fórmula I incluyen compuestos en la que:

[0065] R¹, R² y R³ están seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃;

[0066] R⁴ es cicloalquilo C₃-C₄ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OH, halógeno o cicloalquilo C₃-C₄;

40

[0067] R⁵ es hidrógeno, halógeno, CN, NR^cR^d, OR^e, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 5-6 miembros, alquenilo C₂-C₆ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b;

45

cada R^a está seleccionado independientemente de halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₄ o -O(alquilo C₁-C₄), en el que el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con OH, NR^cR^d o un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃;

cada R^b está seleccionado independientemente de halógeno, OH, OCH₃, oxo o -NR^cR^d;

50

R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y

R^e es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃-C₆.

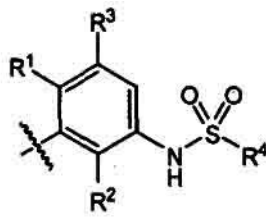
55

[0068] En ciertas realizaciones, R¹ y R² están seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno,

ES 2 400 202 T3

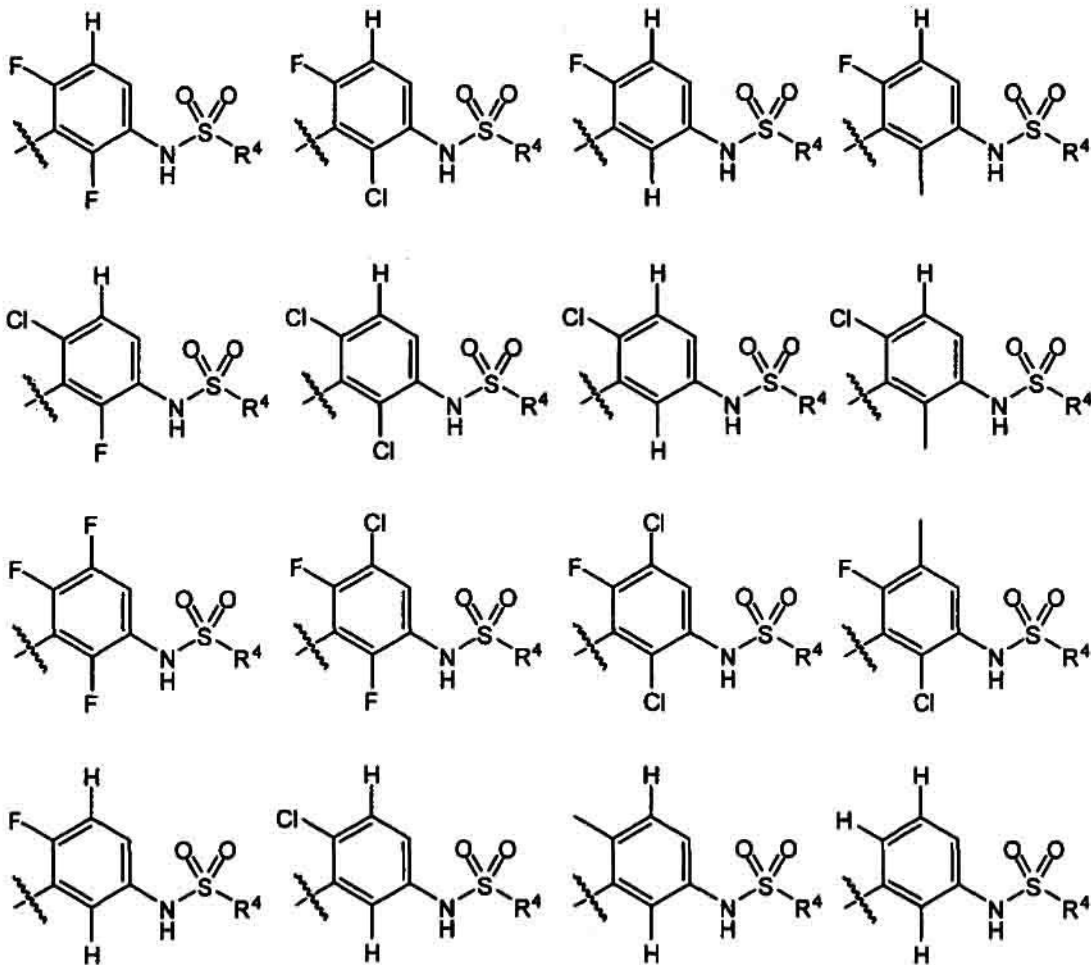
CN, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃.

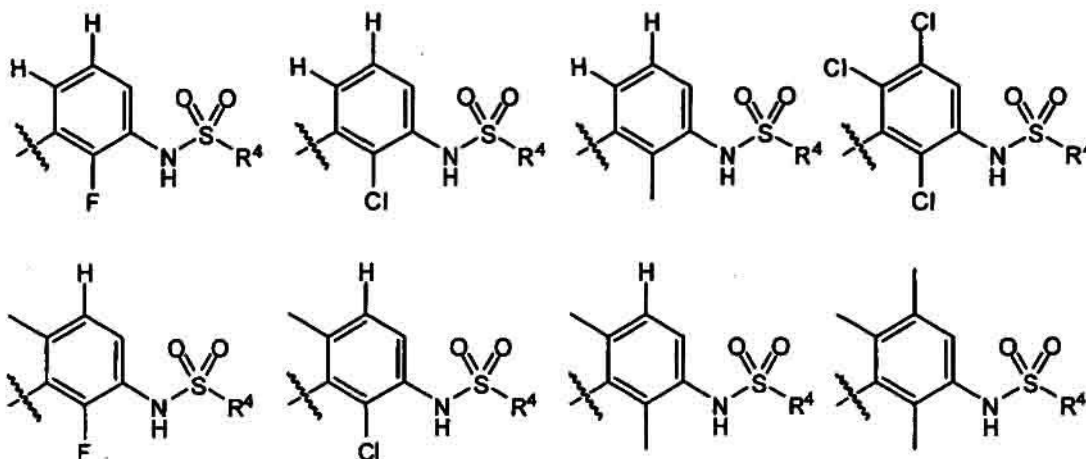
- 5
- [0069] En ciertas realizaciones, R¹, R² y R³ están seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃.
- [0070] En ciertas realizaciones, R¹, R² y R³ están seleccionados independientemente de hidrógeno, F y Cl.
- [0071] En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃.
- 10 [0072] En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃.
- [0073] En ciertas realizaciones, R¹ es hidrógeno.
- [0074] En ciertas realizaciones, R¹ es halógeno. En ciertas realizaciones, R¹ es F o Cl.
- 15 [0075] En ciertas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₃. En ciertas realizaciones, R¹ es metilo.
- [0076] En ciertas realizaciones, R² es hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃.
- 20 [0077] En ciertas realizaciones, R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃.
- [0078] En ciertas realizaciones, R² es hidrógeno.
- [0079] En ciertas realizaciones, R² es halógeno. En ciertas realizaciones, R² es F o Cl.
- 25 [0080] En ciertas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₃. En ciertas realizaciones, R² es metilo.
- [0081] En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es Cl.
- [0082] En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es hidrógeno.
- 30 [0083] En ciertas realizaciones, R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃.
- [0084] En ciertas realizaciones, R³ es hidrógeno.
- 35 [0085] En ciertas realizaciones, R³ es halógeno. En ciertas realizaciones, R³ es F o Cl.
- [0086] En ciertas realizaciones, R¹ y R² son F y R³ es hidrógeno.
- [0087] En ciertas realizaciones, R¹ es F y R² es Cl y R³ es hidrógeno.
- 40 [0088] En ciertas realizaciones, R¹ es Cl y R² es F y R³ es hidrógeno.
- [0089] En ciertas realizaciones, R¹ es F y R² y R³ son hidrógeno.
- 45 [0090] En ciertas realizaciones, R¹ y R³ son hidrógeno y R² es F.
- [0091] En ciertas realizaciones, R² y R³ son F y R¹ es hidrógeno.
- [0092] En ciertas realizaciones, R¹ es Cl y R² y R³ son hidrógeno.
- 50 [0093] En ciertas realizaciones, R¹, R² y R³ son F.
- [0094] En ciertas realizaciones, R¹ es F y R² es metilo y R³ es hidrógeno.
- 55 [0095] En ciertas realizaciones, R¹ es metilo y R² es F y R³ es hidrógeno.
- [0096] En ciertas realizaciones, R¹ es F y R² y R³ son hidrógeno.
- [0097] En ciertas realizaciones, R¹ es Cl y R² y R³ son hidrógeno.
- 60 [0098] En ciertas realizaciones, R² es F y R¹ y R³ son hidrógeno.
- [0099] En ciertas realizaciones, el residuo:



de fórmula I en la que la línea ondulada representa el punto de unión del residuo en la fórmula I, está seleccionado de:

5





5 **[0100]** En ciertas realizaciones, R^4 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, fenilo, un heteroarilo de 5-6 miembros o NR^gR^h , en el que el cicloalquilo, alquilo, alqueno, alquino y fenilo están opcionalmente sustituidos con OR^c , halógeno, fenilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con halógeno.

10 **[0101]** En ciertas realizaciones, R^c está seleccionado independientemente de hidrógeno, fenilo y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con oxo. En ciertas realizaciones, R^c es hidrógeno.

15 **[0102]** En ciertas realizaciones, R^4 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, fenilo, un heteroarilo de 5-6 miembros o NR^gR^h , en el que el cicloalquilo, alquilo, alqueno, alquino y fenilo están opcionalmente sustituidos con OH, halógeno, fenilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con halógeno.

20 **[0103]** En ciertas realizaciones, R^4 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ o alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, en el que el cicloalquilo, alquilo, alqueno y alquino están opcionalmente sustituidos con OR^c , halógeno o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$.

25 **[0104]** En ciertas realizaciones, R^4 es ciclopropilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, fenilmetilo, ciclopropilmetilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, furan-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, tiofen-2-ilo, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o pirrolidin-1-ilo.

30 **[0105]** En ciertas realizaciones, R^4 es ciclopropilo, etilo, propilo, isobutilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, fenilmetilo, ciclopropilmetilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, furan-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, tiofen-2-ilo o $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$.

35 **[0106]** En ciertas realizaciones, R^4 es propilo, butilo, isobutilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ o ciclopropilmetilo.

40 **[0107]** En ciertas realizaciones, R^4 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con OH, halógeno o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$.

45 **[0108]** En ciertas realizaciones, R^4 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$. En ciertas realizaciones, R^4 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$. En ciertas realizaciones, R^4 es ciclopropilo o ciclobutilo.

[0109] En ciertas realizaciones, R^4 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$. En ciertas realizaciones, R^4 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$. En ciertas realizaciones, R^4 es ciclopropilo.

[0110] En ciertas realizaciones, R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En ciertas realizaciones, R^4 es etilo, propilo, butilo o isobutilo.

[0111] En ciertas realizaciones, R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En ciertas realizaciones, R^4 es propilo, butilo o isobutilo.

[0112] En ciertas realizaciones, R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con OR^c . En ciertas realizaciones, R^c es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con OH. En ciertas realizaciones, R^4 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

[0113] En ciertas realizaciones, R^4 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones, R^4 es $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$ o $-CF_2CF_2CF_3$.

[0114] En ciertas realizaciones, R^4 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones, R^4 es $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$ o $-CF_2CF_2CF_3$. En ciertas realizaciones, R^4 es $-CH_2CH_2CH_2F$ o $-CH_2CH_2CF_3$.

[0115] En ciertas realizaciones, R^4 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con OH, halógeno o cicloalquilo C_3 - C_4 . En ciertas realizaciones, R^4 es ciclopropilmetilo ($-CH_2$ -ciclopropilo) o ciclobutilmetilo ($-CH_2$ -ciclobutilo). En ciertas realizaciones, R^4 es ciclopropilmetilo ($-CH_2$ -ciclopropilo).

[0116] En ciertas realizaciones, R^4 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con fenilo. En ciertas realizaciones, R^4 es fenilmetilo.

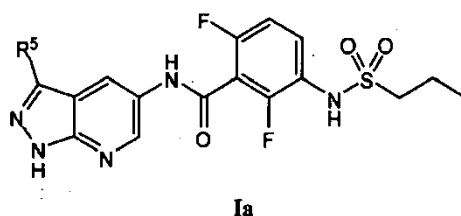
[0117] En ciertas realizaciones, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con OR^c , halógeno, cicloalquilo C_3 - C_4 o alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones, R^4 es fenilo. En ciertas realizaciones, R^4 es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo o 4-cloro-3-trifluorometilfenilo.

[0118] En ciertas realizaciones, R^4 es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con OR^c , halógeno, cicloalquilo C_3 - C_4 o alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones, R^4 es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1 - C_4 . En ciertas realizaciones, R^4 es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con OR^c , halógeno, cicloalquilo C_3 - C_4 o alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con halógeno, en el que el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. En ciertas realizaciones, R^4 es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con OR^c , halógeno, cicloalquilo C_3 - C_4 o alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con halógeno, en el que el heteroarilo es imidazolilo, furanilo, piridinilo o tiofenilo. En ciertas realizaciones, R^4 es 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, furan-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o tiofen-2-ilo.

[0119] En ciertas realizaciones, R^4 es NR^gR^h . En ciertas realizaciones, R^g y R^h están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C_1 - C_5 opcionalmente sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones, R^h es hidrógeno o metilo. En ciertas realizaciones, R^g es alquilo C_1 - C_5 opcionalmente sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones, R^g es metilo, etilo, propilo, isopropilo o 2,2-difluoroetilo. En ciertas realizaciones, R^4 está seleccionado del grupo que consiste en $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CHF_2$ y $-N(CH_3)_2$.

[0120] En ciertas realizaciones, R^4 es NR^gR^h , en la que R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros. En ciertas realizaciones, R^4 es NR^gR^h , en la que R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en la que el anillo heterocíclico contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En ciertas realizaciones, R^4 es NR^gR^h , en la que R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros. En ciertas realizaciones, R^4 es NR^gR^h , en la que R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros, en la que el anillo heterocíclico contiene un heteroátomo de nitrógeno. En ciertas realizaciones, R^4 es pirrolidin-1-ilo.

[0121] En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 son F, R^3 es hidrógeno y R^4 es propilo, de forma que compuestos de fórmula I tienen la estructura de fórmula Ia (un subconjunto de la fórmula I):



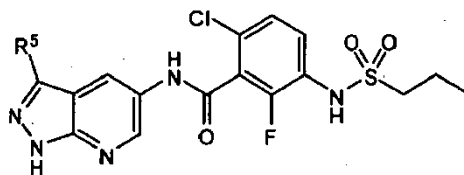
[0122] En ciertas realizaciones de fórmula Ia, R^5 está seleccionado de $-O$ (alquilo C_1 - C_3), fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos, y un cicloalquilo C_3 - C_5 saturado opcionalmente sustituido con halógeno o metilo. En ciertas realizaciones de fórmula Ia, R^5 está seleccionado de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

[0123] En ciertas realizaciones de fórmula **la**, R⁵ es -O(alquilo C₁-C₃). En ciertas realizaciones de fórmula **la**, R⁵ está seleccionado de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi. En ciertas realizaciones de fórmula **la**, R⁵ está seleccionado de metoxi y etoxi. En ciertas realizaciones de fórmula **la**, R⁵ es metoxi. En ciertas realizaciones de fórmula **la**, R⁵ es etoxi.

[0124] En ciertas realizaciones de fórmula **la**, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos. En ciertas realizaciones de fórmula **la**, R⁵ está seleccionado de fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo y 3,5-difluorofenilo.

[0125] En ciertas realizaciones de fórmula **la**, R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₅ saturado opcionalmente sustituido con halógeno o metilo. En ciertas realizaciones de fórmula **la**, R⁵ está seleccionado de ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En ciertas realizaciones de fórmula **la**, R⁵ está seleccionado de ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo y 2-metilciclopropilo. En ciertas realizaciones de fórmula **la**, R⁵ es ciclopropilo. En ciertas realizaciones de fórmula **la**, R⁵ es 2,2-difluorociclopropilo. En ciertas realizaciones de fórmula **la**, R⁵ es 2-metilciclopropilo.

[0126] En ciertas realizaciones, R¹ es Cl, R² es F, R³ es hidrógeno y R⁴ es propilo, de forma que compuestos de fórmula **I** tienen la estructura de fórmula **la1** (un subconjunto de la fórmula **I**):

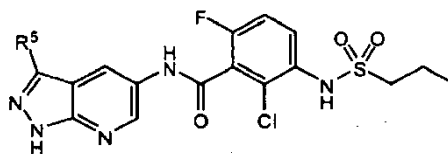
**Ia1**

[0127] En ciertas realizaciones de fórmula **la1**, R⁵ está seleccionado de -O(alquilo C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos, y un cicloalquilo C₃-C₅ saturado opcionalmente sustituido con halógeno o metilo. En ciertas realizaciones de fórmula **la1**, R⁵ está seleccionado de metoxi, etoxi, isopropoxi y ciclopropilo.

[0128] En ciertas realizaciones de fórmula **la1**, R⁵ es -O(alquilo C₁-C₃). En ciertas realizaciones de fórmula **la1**, R⁵ está seleccionado de metoxi, etoxi e isopropoxi. En ciertas realizaciones de fórmula **la1**, R⁵ está seleccionado de metoxi y etoxi. En ciertas realizaciones de fórmula **la1**, R⁵ es metoxi. En ciertas realizaciones de fórmula **la1**, R⁵ es etoxi.

[0129] En ciertas realizaciones de fórmula **la1**, R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₅ saturado opcionalmente sustituido con halógeno o metilo. En ciertas realizaciones de fórmula **la1**, R⁵ es ciclopropilo.

[0130] En ciertas realizaciones, R¹ es F, R² es Cl, R³ es hidrógeno y R⁴ es propilo, de forma que compuestos de fórmula **I** tienen la estructura de fórmula **la2** (un subconjunto de la fórmula **I**):

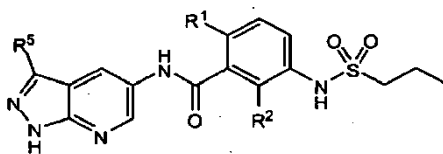
**Ia2**

[0131] En ciertas realizaciones de fórmula **la2**, R⁵ está seleccionado de -O(alquilo C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos, y un cicloalquilo C₃-C₅ saturado opcionalmente sustituido con halógeno o metilo. En ciertas realizaciones de fórmula **la2**, R⁵ está seleccionado de metoxi y ciclopropilo.

[0132] En ciertas realizaciones de fórmula **la2**, R⁵ es -O(alquilo C₁-C₃). En ciertas realizaciones de fórmula **la2**, R⁵ es metoxi.

[0133] En ciertas realizaciones de fórmula **la2**, R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₅ saturado opcionalmente sustituido con halógeno o metilo. En ciertas realizaciones de fórmula **la2**, R⁵ es ciclopropilo.

[0134] En ciertas realizaciones, R³ es hidrógeno y R⁴ es propilo, de forma que compuestos de fórmula **I** tienen la estructura de fórmula **Ib** (un subconjunto de la fórmula **I**):

**Ib**

en la que R¹ y R² están seleccionados independientemente de F y Cl, y R⁵ está seleccionado de -O(alquilo C₁-C₃), fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos, y un cicloalquilo C₃-C₅ saturado opcionalmente sustituido con halógeno o metilo.

[0135] En ciertas realizaciones de fórmula **Ib**, R⁵ está seleccionado de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

[0136] En ciertas realizaciones de fórmula **Ib**, R⁵ está seleccionado de metoxi y etoxi. En ciertas realizaciones de fórmula **Ib**, R⁵ es metoxi. En ciertas realizaciones de fórmula **Ib**, R⁵ es etoxi.

[0137] En ciertas realizaciones de fórmula **Ib**, R⁵ está seleccionado de ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo y 2-metilciclopropilo. En ciertas realizaciones de fórmula **Ib**, R⁵ es ciclopropilo. En ciertas realizaciones de fórmula **Ib**, R⁵ es 2,2-difluorociclopropilo. En ciertas realizaciones de fórmula **Ib**, R⁵ es 2-metilciclopropilo.

[0138] En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, halógeno, CN, NR^cR^d, OR^e, SR^f, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, un cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄, un heterociclilo de 4-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OR^c o NR^cR^d, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OR^c o NR^cR^d, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b.

[0139] En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, halógeno, CN, NR^cR^d, OR^e, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, un heterociclo de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con OR^c, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con OR^c, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b.

[0140] En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, CN, NR^cR^d, OR^e, SR^f, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, un cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄, un heterociclilo de 4-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OR^c o NR^cR^d, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OR^e o NR^cR^d, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b.

[0141] En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, CN, NR^cR^d, OR^e, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, un heterociclo de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con OR^c, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con OR^c, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b.

[0142] En ciertas realizaciones, R⁵ es CN, NR^cR^d, OR^e, SR^f, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, un cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄, un heterociclilo de 4-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OR^c o NR^cR^d, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OR^c o NR^cR^d, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b.

[0143] En ciertas realizaciones, R⁵ es CN, NR^cR^d, OR^e, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, un heterociclo de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con OR^c, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con OR^c, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b.

[0144] En ciertas realizaciones, cada R^a está seleccionado independientemente de halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₄ o -O(alquilo C₁-C₄), en el que el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con OH, NR^cR^d o un heterociclilo

de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃.

- 5 **[0145]** En ciertas realizaciones, cada R^b está seleccionado independientemente de halógeno, OH, OCH₃, oxo, -NR^cR^d o cicloalquilo C₃-C₆.
- [0146]** En ciertas realizaciones, cada R^b está seleccionado independientemente de halógeno, OH, OCH₃, oxo o -NR^cR^d.
- 10 **[0147]** En ciertas realizaciones, cada R^b está seleccionado independientemente de halógeno, OH, OCH₃ o -NR^cR^d.
- [0148]** En ciertas realizaciones, cada R^c está seleccionado independientemente de hidrógeno, fenilo y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con oxo.
- 15 **[0149]** En ciertas realizaciones, cada R^c está seleccionado independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄.
- [0150]** En ciertas realizaciones, cada R^d está seleccionado independientemente de hidrógeno, fenilo y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con oxo.
- 20 **[0151]** En ciertas realizaciones, cada R^d está seleccionado independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄.
- [0152]** En ciertas realizaciones, R^e es un heterociclilo de 4-6 miembros o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH, OCH₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclilo de 4-6 miembros.
- 25 **[0153]** En ciertas realizaciones, R^e es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃-C₆.
- [0154]** En ciertas realizaciones, R^f es alquilo C₁-C₆.
- 30 **[0155]** En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, halógeno, CN, NR^cR^d, OR^e, SR^f, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄, un heterociclilo de 4-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con NR^cR^d, alquenilo C₂-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b.
- 35 **[0156]** En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, halógeno, CN, NR^cR^d, OR^e, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 5-6 miembros, alquenilo C₂-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b.
- 40 **[0157]** En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, CN, NR^cR^d, OR^e, SR^f, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄, un heterociclilo de 4-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con NR^cR^d, alquenilo C₂-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b.
- 45 **[0158]** En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, CN, NR^cR^d, OR^e, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 5-6 miembros, alquenilo C₂-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b.
- 50 **[0159]** En ciertas realizaciones, R⁵ es CN, NR^cR^d, OR^e, SR^f, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄, un heterociclilo de 4-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con NR^cR^d, alquenilo C₂-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b.
- 55 **[0160]** En ciertas realizaciones, R⁵ es CN, NR^cR^d, OR^e, fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 5-6 miembros, alquenilo C₂-C₆, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b.
- 60 **[0161]** En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de hidrógeno, Br, I, CN, metilamino, dimetilamino, dietilamino, isopropilamino, fenilamino, -NHC(=O)CH₃, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, 2-metoxietoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-hidroxietoxi, oxetan-3-iloxi, 3-hidroxipropoxi, ciclobutilmetoxi, oxetan-3-ilmetoxi, tetrahidrofurán-3-iloxi, metilitio, etilitio, fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-

((dimetilamino)metil)fenilo, 3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenilo, 3-(2,3-dihidroxi)propoxi)fenilo, 3-(morfolinometil)fenilo, 3-(piperidin-1-ilmetil)fenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, furan-2-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2-metilciclopropilo, azetidín-3-ilo, 1-metilazetidín-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, morfolino, 4-metilpiperazin-1-ilo, 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, $-C=CCH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH=CH_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(=O)OCH_3$, CF_3 , $-CH_2OH$, 2,2,2-trifluoroetilo, $-C(=O)CH_3$ y $-C(=O)$ ciclopropilo.

[0162] En ciertas realizaciones, R^5 está seleccionado de hidrógeno, Br, I, metilamino, dimetilamino, metoxi, fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-((dimetilamino)metil)fenilo, 3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenilo, 3-(2,3-dihidroxi)propoxi)fenilo, 3-(morfolinometil)fenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, furan-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, piperidin-4-ilo, morfolino, $-CH=CH_2$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(=O)OCH_3$ y CF_3 .

[0163] En ciertas realizaciones, R^5 es hidrógeno.

[0164] En ciertas realizaciones, R^5 es halógeno. En ciertas realizaciones, R^5 es F, Cl, Br o I. En ciertas realizaciones, R^5 es Br. En ciertas realizaciones, R^5 es I.

[0165] En ciertas realizaciones, R^5 es CN.

[0166] En ciertas realizaciones, R^5 es NR^cR^d . En ciertas realizaciones, R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno, fenilo y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con oxo. En ciertas realizaciones, R^5 es metilamino, dimetilamino, dietilamino, isopropilamino, fenilamino o $NHC(=O)CH_3$.

[0167] En ciertas realizaciones, R^5 es NR^cR^d . En ciertas realizaciones, R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno, fenilo y alquilo C_1-C_4 . En ciertas realizaciones, R^5 es metilamino, dimetilamino, dietilamino, isopropilamino o fenilamino.

[0168] En ciertas realizaciones, R^5 es NR^cR^d . En ciertas realizaciones, R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 . En ciertas realizaciones, R^5 es metilamino o dimetilamino.

[0169] En ciertas realizaciones, R^5 es OR^e . En ciertas realizaciones, R^e es un heterociclilo de 4-6 miembros o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, OH, OCH_3 , cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 4-6 miembros. En ciertas realizaciones, R^e es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con OH o OCH_3 . En ciertas realizaciones, R^e es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 . En ciertas realizaciones, R^e es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con ciclobutilo. En ciertas realizaciones, R^e es un heterociclilo de 4-6 miembros. En ciertas realizaciones, R^e es un heterociclilo de 4-6 miembros, en el que el heterociclilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. En ciertas realizaciones, R^e es un heterociclilo de 4-6 miembros, en el que el heterociclilo contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. En ciertas realizaciones, R^e es un heterociclilo de 4-6 miembros, en el que el heterociclilo contiene un heteroátomo de oxígeno. En ciertas realizaciones, R^e es un heterociclilo de 4-6 miembros, en el que el heterociclilo es oxetanilo o tetrahidrofuranilo. En ciertas realizaciones, R^e es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metoxietilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxietilo, oxetan-3-ilo, 3-hidroxi)propilo, ciclobutilmetilo, oxetan-3-ilmetilo o tetrahidrofuran-3-ilo. En ciertas realizaciones, R^5 es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, 2-metoxietoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-hidroxietoxi, oxetan-3-iloxi, 3-hidroxi)propoxi, ciclobutilmetoxi, oxetan-3-ilmetoxi o tetrahidrofuran-3-iloxi.

[0170] En ciertas realizaciones, R^5 es OR^e . En ciertas realizaciones, R^e es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C_3-C_6 . En ciertas realizaciones, R^e es metilo. En ciertas realizaciones, R^5 es metoxi.

[0171] En ciertas realizaciones, R^5 es SR^f . En ciertas realizaciones, R^f es alquilo C_1-C_6 . En ciertas realizaciones, R^5 es metiltio o etiltio.

[0172] En ciertas realizaciones, R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a . En ciertas realizaciones, cada R^a está seleccionado independientemente de halógeno, CF_3 , alquilo C_1-C_4 o $-O$ (alquilo C_1-C_4), en el que el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con OH, NR^cR^d o un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 . En ciertas realizaciones, R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 .

[0173] En ciertas realizaciones, R^5 es fenilo.

[0174] En ciertas realizaciones, R⁵ es fenilo sustituido con un grupo R^a. En ciertas realizaciones, R^a está seleccionado de halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₄ o -O(alquilo C₁-C₄), en el que el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con OH, NR^cR^d o un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃. En ciertas realizaciones, R^c y R^d son metilo. En ciertas realizaciones, R^a es -O(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con OH o un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃. En ciertas realizaciones, R^a es -O(alquilo C₁-C₄) sustituido con un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, en el que el heterociclilo es 1,3-dioxolano. En ciertas realizaciones, R^a es alquilo C₁-C₄ sustituido con un heterociclilo de 5-6 miembros, en el que el heterociclilo es morfolinilo. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-((dimetilamino)metil)fenilo, 3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenilo, 3-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenilo, 3-(morfolinometil)fenilo y 3-(piperidin-1-ilmetil)fenilo.

[0175] En ciertas realizaciones, R⁵ es fenilo sustituido con un grupo R^a. En ciertas realizaciones, R^a está seleccionado de halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₄ o -O(alquilo C₁-C₄), en el que el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con OH, NR^cR^d o un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃. En ciertas realizaciones, R^c y R^d son metilo. En ciertas realizaciones, R^a es -O(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con OH o un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃. En ciertas realizaciones, R^a es -O(alquilo C₁-C₄) sustituido con un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, en el que el heterociclilo es 1,3-dioxolano. En ciertas realizaciones, R^a es alquilo C₁-C₄ sustituido con un heterociclilo de 5-6 miembros, en el que el heterociclilo es morfolinilo. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-((dimetilamino)metil)fenilo, 3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenilo, 3-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenilo y 3-(morfolinometil)fenilo.

[0176] En ciertas realizaciones, R⁵ es fenilo sustituido con un halógeno. En ciertas realizaciones, R⁵ es fenilo sustituido con F o Cl. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

[0177] En ciertas realizaciones, R⁵ es fenilo sustituido con CF₃. En ciertas realizaciones, R⁵ es 4-trifluorometilfenilo.

[0178] En ciertas realizaciones, R⁵ es fenilo sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con NR^cR^d. En ciertas realizaciones, R^c y R^d son metilo. En ciertas realizaciones, R⁵ es 3-((dimetilamino)metil)fenilo.

[0179] En ciertas realizaciones, R⁵ es fenilo sustituido con -O(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido con OH, NR^cR^d o un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃. En ciertas realizaciones, R^c y R^d son metilo. En ciertas realizaciones, R⁵ es fenilo sustituido con -O(alquilo C₁-C₄) sustituido con un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, en el que el heterociclilo es 1,3-dioxolano. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de 3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenilo y 3-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenilo.

[0180] En ciertas realizaciones, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con dos grupos R^a. En ciertas realizaciones, cada R^a es halógeno. En ciertas realizaciones, cada R^a es F. En ciertas realizaciones, R⁵ es 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo y 3,5-difluorofenilo.

[0181] En ciertas realizaciones, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^a. En ciertas realizaciones, cada R^a es halógeno. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo y 3,5-difluorofenilo.

[0182] En ciertas realizaciones, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^a. En ciertas realizaciones, R^a está seleccionado de halógeno, CF₃, alquilo C₁-C₄ o -O(alquilo C₁-C₄), en el que el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con OH, NR^cR^d o un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃. En ciertas realizaciones, R^c y R^d son metilo. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-((dimetilamino)metil)fenilo, 3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenilo, 3-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenilo y 3-(morfolinometil)fenilo.

[0183] En ciertas realizaciones, R⁵ es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, en el que el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, en el que el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, en el que el heteroarilo está seleccionado de piridinilo, pirazolilo, furanilo e imidazolilo. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, furan-2-ilo y 1H-imidazol-1-ilo.

5 **[0184]** En ciertas realizaciones, R⁵ es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, en el que heteroarilo está seleccionado de piridinilo, pirazolilo y furanilo. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo y furan-2-ilo.

10 **[0185]** En ciertas realizaciones, R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄. En ciertas realizaciones, R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₆ saturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄. En ciertas realizaciones, R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₆ saturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄, en el que el cicloalquilo está seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En ciertas realizaciones, R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₆ saturado. En ciertas realizaciones, R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₆ saturado, en el que el cicloalquilo está seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En ciertas realizaciones, R⁵ es ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo o 2-metilciclopropilo.

15 **[0186]** En ciertas realizaciones, R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄. En ciertas realizaciones, R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₆ saturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄. En ciertas realizaciones, R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₆ saturado. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En ciertas realizaciones, R⁵ es ciclopropilo.

20 **[0187]** En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros saturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros saturado. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, en el que heterociclilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, en el que heterociclilo es azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, en el que heterociclilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, en el que heterociclilo es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, en el que heterociclilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En ciertas realizaciones, R⁵ es azetidín-3-ilo, 1-metilazetidín-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-4-ilo, morfolino, 4-metilpiperazín-1-ilo o 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-ilo.

25 **[0188]** En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros saturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros saturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, en el que heterociclilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, en el que heterociclilo es azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo. En ciertas realizaciones, R⁵ es azetidín-3-ilo, 1-metilazetidín-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-4-ilo, morfolino o 4-metilpiperazín-1-ilo.

30 **[0189]** En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 5-6 miembros saturado. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 5-6 miembros, en el que el heterociclilo es piperidinilo o morfolinilo. En ciertas realizaciones, R⁵ es piperidín-4-ilo o morfolino.

35 **[0190]** En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros saturado. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros parcialmente insaturado, en el que heterociclilo contiene uno o dos nitrógeno heteroátomos. En ciertas realizaciones, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros parcialmente insaturado, en el que heterociclilo es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo. En ciertas realizaciones, R⁵ es 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-ilo.

40 **[0191]** En ciertas realizaciones, R⁵ es alquínilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con OR^e o NR^cR^d. En ciertas realizaciones, R⁵ es alquínilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con NR^cR^d. En ciertas realizaciones, R^c y R^d son hidrógeno o alquilo C₁-C₄. En ciertas realizaciones, R⁵ es -C=CCH₂N(CH₂CH₃)₂.

45 **[0192]** En ciertas realizaciones, R⁵ es alquénilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con OR^c. En ciertas

realizaciones, R⁵ es alqueno C₂-C₆. En ciertas realizaciones, R⁵ es -CH=CH₂.

[0193] En ciertas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b. En ciertas realizaciones, cada R^b está seleccionado independientemente de halógeno, OH, OCH₃, oxo, -NR^cR^d o cicloalquilo C₃-C₆. En ciertas realizaciones, R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno, fenilo y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con oxo. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(=O)OCH₃, CF₃, -CH₂OH 2,2,2-trifluoroetilo, -C(=O)CH₃ y -C(=O)ciclopropilo.

[0194] En ciertas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b. En ciertas realizaciones, cada R^b está seleccionado independientemente de halógeno, OH, OCH₃, oxo o -NR^cR^d. En ciertas realizaciones, R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(=O)OCH₃ y CF₃.

[0195] En ciertas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b. En ciertas realizaciones, cada R^b está seleccionado independientemente de halógeno, OH, OCH₃, oxo, -NR^cR^d y cicloalquilo C₃-C₆. En ciertas realizaciones, R^b es cicloalquilo C₃-C₆, en el que el cicloalquilo es ciclopropilo. En ciertas realizaciones, R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, -CH₂CH₂CH₂OH -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, CF₃, -CH₂OH, 2,2,2-trifluoroetilo, -C(=O)CH₃ y -C(=O)ciclopropilo.

[0196] En ciertas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b. En ciertas realizaciones, cada R^b está seleccionado independientemente de halógeno, OH, OCH₃ o -NR^cR^d. En ciertas realizaciones, R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂ y CF₃.

[0197] En ciertas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo e isobutilo.

[0198] En ciertas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo R^b. En ciertas realizaciones, R^b está seleccionado de OH, oxo y NR^cR^d. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OH y -C(=O)CH₃.

[0199] En ciertas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo R^b. En ciertas realizaciones, R^b está seleccionado de OH y NR^cR^d. En ciertas realizaciones, R⁵ está seleccionado de -CH₂CH₂CH₂OH y -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂.

[0200] En ciertas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido con dos grupos R^b. En ciertas realizaciones, cada R^b está seleccionado de oxo y cicloalquilo C₃-C₆. En ciertas realizaciones, R⁵ es -C(=O)ciclopropilo.

[0201] En ciertas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido con dos grupos R^b. En ciertas realizaciones, cada R^b está seleccionado de oxo y OCH₃. En ciertas realizaciones, R⁵ es -CH₂C(=O)OCH₃.

[0202] En ciertas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido con tres grupos R^b. En ciertas realizaciones, R^b es halógeno. En ciertas realizaciones, R⁵ es CF₃ o 2,2,2-trifluoroetilo.

[0203] En ciertas realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₆ sustituido con tres grupos R^b. En ciertas realizaciones, R^b es halógeno. En ciertas realizaciones, R⁵ es CF₃.

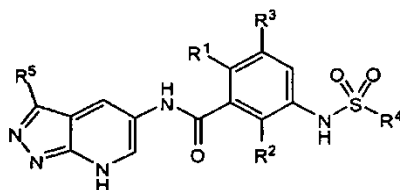
[0204] Se apreciará que ciertos compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, diaestereómeros, enantiómeros y atropisómeros, además de mezclas de los mismos tal como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

[0205] En las estructuras mostradas en el presente documento, si no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. Si la estereoquímica se especifica por una cuña rellena o línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero es así especificado y definido.

[0206] También se apreciará que los compuestos de fórmula I incluyen formas tautómeras. Los tautómeros son compuestos que son interconvertibles por tautomerización. Esto se produce comúnmente debido a la migración de un átomo de hidrógeno o protón, acompañado por el cambio de un enlace sencillo y doble enlace adyacente. Por ejemplo, la 1H-pirazolo[3,4-b]piridina es una forma tautómera, mientras que la 7H-pirazolo[3,4-b]piridina es otra

forma tautómera. Otros tautómeros de fórmula I también pueden formarse en otras posiciones que incluyen, pero no se limitan a, la sulfonamida o posición de R⁵ dependiendo de la sustitución. Está previsto que los compuestos de fórmula I incluyan todas las formas tautómeras.

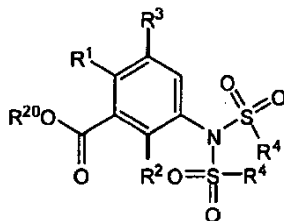
5 **[0207]** Los compuestos de fórmula I incluyen la 7H-pirazolo[3,4-b]piridina tautómera mostrada como fórmula II:



II

10 en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en el presente documento.

[0208] En otra realización de la presente invención se proporcionan productos intermedios de fórmula III:

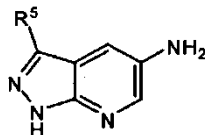


III

15 en la que R²⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, bencilo o fenilo y R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento.

[0209] En una realización de fórmula III, R²⁰ es alquilo C₁-C₆, bencilo o fenilo.

20 **[0210]** En otra realización de la presente invención se proporcionan productos intermedios de fórmula IV:



IV

en la que R⁵ es como se define en el presente documento.

25 **[0211]** En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁵ es CN.

[0212] En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁵ es ORe.

[0213] En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁵ es SR^f.

30 **[0214]** En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a.

35 **[0215]** En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁵ es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄.

[0216] En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁-C₄.

40 **[0217]** En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁵ es un heterociclilo de 4-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄.

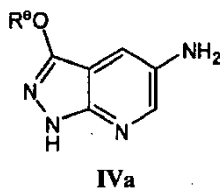
[0218] En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁵ es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno,

OR^c o NR^cR^d.

[0219] En ciertas realizaciones de fórmula **IV**, R⁵ es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OR^c o NR^cR^d.

[0220] En ciertas realizaciones de fórmula **IV**, R⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b.

[0221] En otra realización de la presente invención se proporcionan productos intermedios de fórmula **IVa** (un subconjunto de la fórmula **IV**):



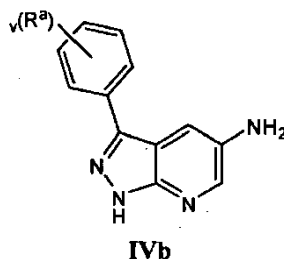
en la que R^e está seleccionado de un heterociclilo de 4-6 miembros y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH, OCH₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclilo de 4-6 miembros.

[0222] En ciertas realizaciones de fórmula **IVa**, R^e está seleccionado de un heterociclilo de 4-6 miembros y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH, OCH₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclilo de 4-6 miembros, en el que los heterociclilos contienen uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. En ciertas realizaciones de fórmula **IVa**, R^e está seleccionado de un heterociclilo de 4-6 miembros y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH, OCH₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclilo de 4-6 miembros, en el que los heterociclilos contienen un heteroátomo de oxígeno. En ciertas realizaciones de fórmula **IVa**, R^e está seleccionado de un heterociclilo de 4-6 miembros y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH, OCH₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclilo de 4-6 miembros, en el que los heterociclilos están seleccionados de oxetaniolo y tetrahydrofurano.

[0223] En ciertas realizaciones de fórmula **IVa**, R^e es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH, OCH₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclilo de 4-6 miembros. En ciertas realizaciones de fórmula **IVa**, R^e es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH, OCH₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclilo de 4-6 miembros, en el que el heterociclilo contiene un heteroátomo de oxígeno. En ciertas realizaciones de fórmula **IVa**, R^e es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH, OCH₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclilo de 4-6 miembros, en el que el heterociclilo está seleccionado de oxetaniolo y tetrahydrofurano. En ciertas realizaciones de fórmula **IVa**, R^e está seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃ oxetan-3-ilo, tetrahydropiran-3-ilo, -CH₂(ciclobutilo) y -CH₂(oxetan-3-ilo).

[0224] Compuestos de fórmula **IVa** incluyen 3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-propoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-isopropoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(2-fluoroetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-iloxi)propan-1-ol, 2-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-iloxi)etanol, 3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina y 3-(ciclobutilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina.

[0225] En otra realización de la presente invención se proporcionan productos intermedios de fórmula **IVb** (un subconjunto de la fórmula **IV**):



en la que v es 0, 1, 2 o 3 y R^a es como se define en el presente documento.

[0226] En ciertas realizaciones de fórmula **IVb**, v es 0.

[0227] En ciertas realizaciones de fórmula **IVb**, v es 1.

5 [0228] En ciertas realizaciones de fórmula **IVb**, v es 2.

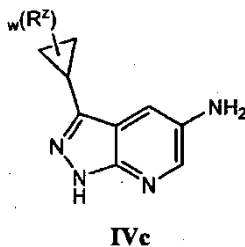
[0229] En ciertas realizaciones de fórmula **IVb**, v es 3.

10 [0230] En ciertas realizaciones de fórmula **IVb**, R^a es halógeno. En ciertas realizaciones de fórmula **IVb**, R^a es F o Cl. En ciertas realizaciones de fórmula **IVb**, R^a es F o Cl y v es 1 ó 2.

15 [0231] Compuestos de fórmula **IVb** incluyen 3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(3-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(2,3-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina y 3-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina.

20 [0232] Compuestos de fórmula **IVb** incluyen 3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(3-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)fenoxi)propano-1,2-diol, 3-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(3-(morfolinometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina y 3-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina.

25 [0233] En otra realización de la presente invención se proporcionan productos intermedios de fórmula **IVc** (un subconjunto de la fórmula **IV**):



en la que R^z es halógeno o alquilo C_1-C_4 y w es 0, 1 ó 2.

30 [0234] En ciertas realizaciones de fórmula **IVc**, w es 0.

[0235] En ciertas realizaciones de fórmula **IVc**, w es 1.

35 [0236] En ciertas realizaciones de fórmula **IVc**, w es 2.

[0237] En ciertas realizaciones de fórmula **IVc**, R^z es halógeno. En ciertas realizaciones de fórmula **IVc**, R^z es F. En ciertas realizaciones de fórmula **IVc**, R^z es F y w es 2.

40 [0238] En ciertas realizaciones de fórmula **IVc**, R^z es alquilo C_1-C_4 . En ciertas realizaciones de fórmula **IVc**, R^z es metilo. En ciertas realizaciones de fórmula **IVc**, R^z es metilo y w es 1.

45 [0239] Compuestos de fórmula **IVe** incluyen 3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, (R)-3-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, (S)-3-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, 3-(2-metilciclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina y 3-((cis)-2-metilciclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina.

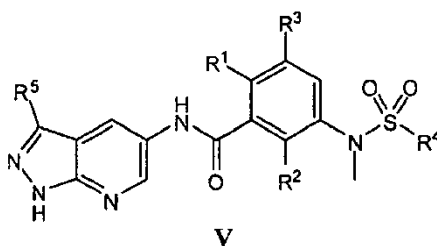
[0240] También se apreciará que ciertos compuestos de fórmula **I** pueden usarse como productos intermedios para otros compuestos de fórmula **I**.

50 [0241] También se apreciará adicionalmente que los compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar, además de solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención englobe formas tanto solvatadas como sin solvatar.

55 [0242] El término "profármaco" como se usa en la presente solicitud se refiere a un precursor o forma derivada de un compuesto de la invención que es menos activo o inactivo en comparación con el compuesto parental o

fármaco y puede ser metabolizado *in vivo* en la forma parental más activa. Véase, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pág. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) y Stella y col., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery", Directed Drug Delivery, Borchardt y col., (ed.), pág. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos incluyen, pero no se limitan a, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos modificados con D-aminoácidos, profármacos glucosilados, profármacos que contienen β -lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida, profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluorouridina que pueden convertirse en el fármaco libre citotóxico más activo.

[0243] Los profármacos de compuestos de fórmula I no son tan activos como los compuestos de fórmula I en el ensayo que se describe en el Ejemplo A. Sin embargo, los profármacos pueden convertirse *in vivo* en metabolitos más activos, es decir, compuestos de fórmula I. Los profármacos de compuestos de fórmula I incluyen compuestos que tienen la fórmula V:

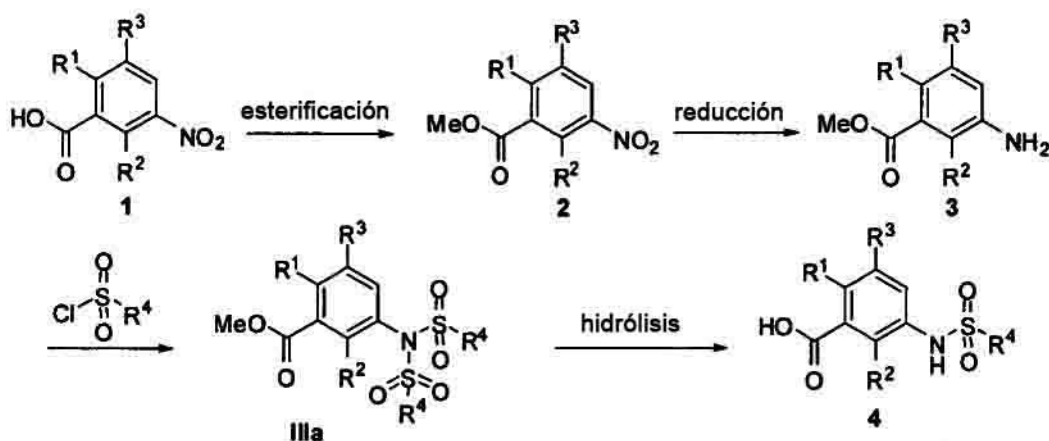


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en el presente documento.

20 SÍNTESIS DE COMPUESTOS

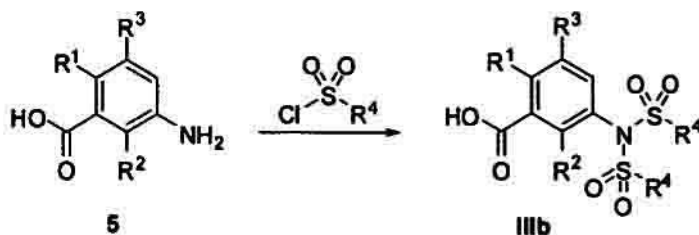
[0244] Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por rutas de síntesis que incluyen procedimientos análogos a aquellos muy conocidos en las ciencias químicas, particularmente en vista de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA) o TCI (Portland, OR), o se preparan fácilmente usando procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia (por ejemplo, se preparan mediante procedimientos generalmente descritos en Loues F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed. (también disponible mediante la página web de Wiley InterScience®), o Beilstein Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, que incluye suplementos (también disponible mediante la base de datos en línea de Beilstein)).

[0245] Para fines ilustrativos, los Esquemas 1-18 muestran procedimientos generales para preparar los compuestos de la presente invención, además de productos intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales véase la sección de ejemplos más adelante. Aquellos expertos en la materia apreciarán que pueden usarse otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos inventivos. Aunque materiales de partida y reactivos específicos se representan en los esquemas y se tratan más adelante, otros materiales de partida y reactivos pueden sustituirse fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos más adelante pueden modificarse adicionalmente en vista de esta divulgación usando química convencional muy conocida para aquellos expertos en la materia.



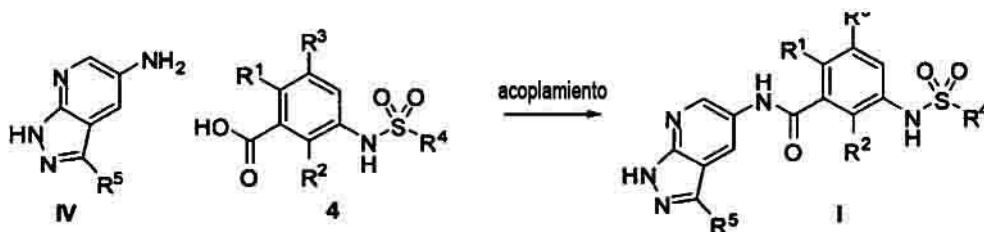
Esquema 1

5 [0246] El Esquema 1 muestra un procedimiento general para preparar el compuesto 4, en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en el presente documento. Se esterifica ácido benzoico 1 con benzoato de metilo 2 mediante tratamiento con trimetilsilildiazometano en MeOH o mediante condiciones de esterificación de Fisher, tales como tratamiento con cloruro de trimetilsililo ("TMSCl") en MeOH. La reducción del éster 2 se realiza usando una condición convencional, tal como tratamiento con Pd/C y H_2 . La bis-sulfonamida de fórmula IIIa (un subconjunto de la fórmula III) se obtiene por tratamiento de la anilina 3 con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base, tal como NEt_3 , en un disolvente orgánico, tal como diclorometano ("DCM"). La hidrólisis de la fórmula IIIa se lleva a cabo en condiciones básicas, tales como NaOH acuoso en el sistema de disolventes apropiado tal como THF y/o MeOH, dando el compuesto 4.



Esquema 2

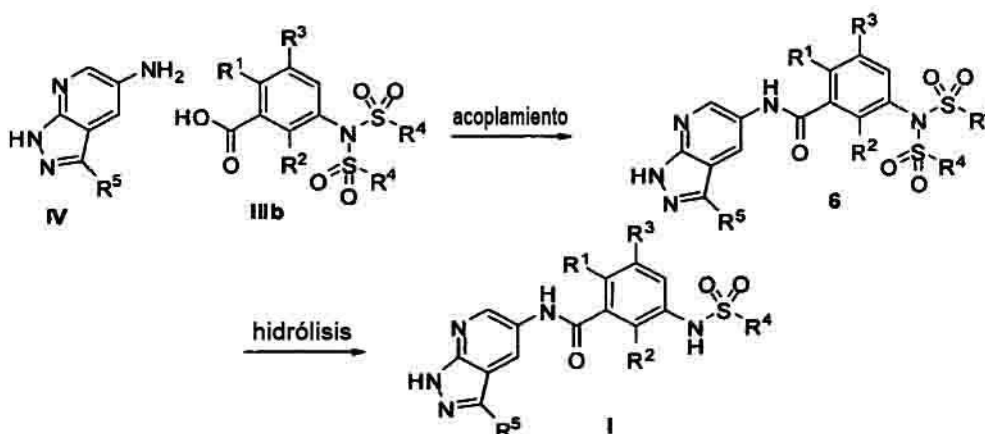
15 [0247] El Esquema 2 muestra un procedimiento general para preparar compuestos de fórmula IIIb (un subconjunto de la fórmula III) en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en el presente documento. La anilina 5 se sulfonila en un disolvente orgánico, tal como DCM, en presencia de una base, tal como NEt_3 , dando un compuesto de fórmula IIIb.



Esquema 3

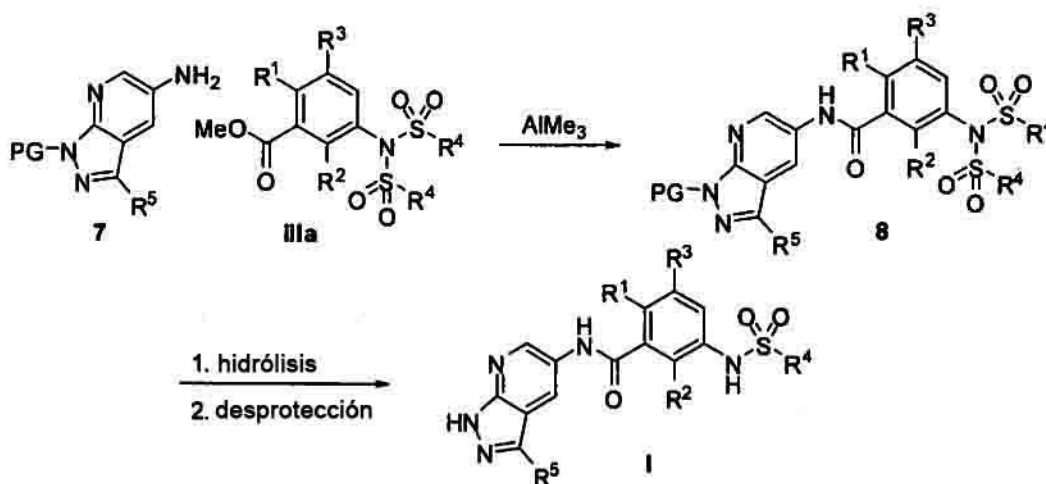
25 [0248] El Esquema 3 ilustra un procedimiento general para preparar compuestos de fórmula I en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en el presente documento. El acoplamiento de la 5-aminopirazolopiridina de fórmula IV con el ácido 4 se realiza con un reactivo activante, tal como clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida ("EDCI"), en presencia de un aditivo, tal como hidroxibenzotriazol ("HOBT"), en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida ("DMF").

30



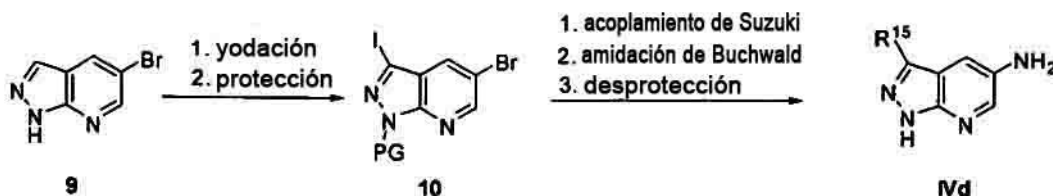
Esquema 4

[0249] El Esquema 4 ilustra otro procedimiento general para preparar compuestos de fórmula I en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en el presente documento. El acoplamiento de la 5-aminopirazolopiridina de fórmula IV con bis-sulfonamidoácido de fórmula IIIb se realiza con un reactivo activante, tal como EDCI, en presencia de un aditivo, tal como HOBT, en un disolvente adecuado, tal como DMF. La hidrólisis del compuesto 6 se lleva a cabo con una base acuosa, tal como NaOH, en un sistema de disolventes, tal como tetrahidrofurano ("THF") y/o MeOH.



Esquema 5

[0250] El Esquema 5 ilustra otro procedimiento general para preparar compuestos de fórmula I en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en el presente documento. El acoplamiento de la 5-aminopirazolopiridina 7, en la que PG es un grupo protector de nitrógeno, tal como tosilo, con el éster de bis-sulfonamido de fórmula IIIa se realiza con AlMe₃ en un disolvente adecuado, tal como tolueno. La hidrólisis del compuesto 8, seguido de desprotección, proporciona un compuesto de fórmula I.

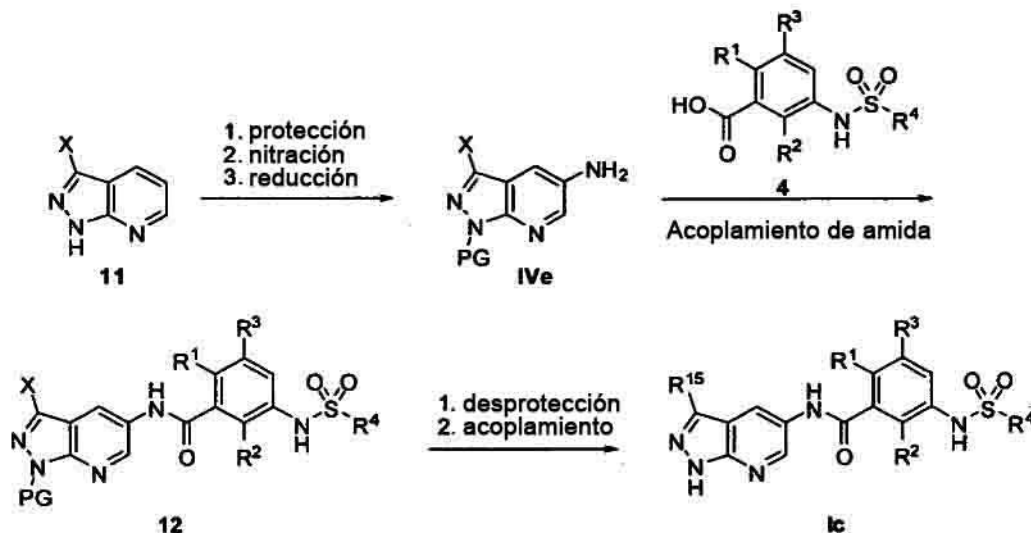


Esquema 6

[0251] El Esquema 6 muestra un procedimiento general para preparar compuestos de fórmula IVd (un subconjunto de la fórmula IV) en la que R¹⁵ es arilo o heteroarilo. La pirazolopiridina 9 es yodada, por ejemplo, por n-yodosuccinimida, y el nitrógeno del pirazol puede protegerse, por ejemplo, con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo ("SEMCl"), en un disolvente, tal como DMF, en presencia de una base, tal como NaH, dando el compuesto 10, en el

que PG es un grupo protector de nitrógeno. Se usa una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con el compuesto 10 en presencia de un catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, para instalar R^{15} . Una posterior reacción de acoplamiento de Buchwald con un reactivo de aminación, tal como carbamato de terc-butilo, seguido de desprotección global en presencia de un ácido, tal como HCl, proporciona la anilina de fórmula **IVd**.

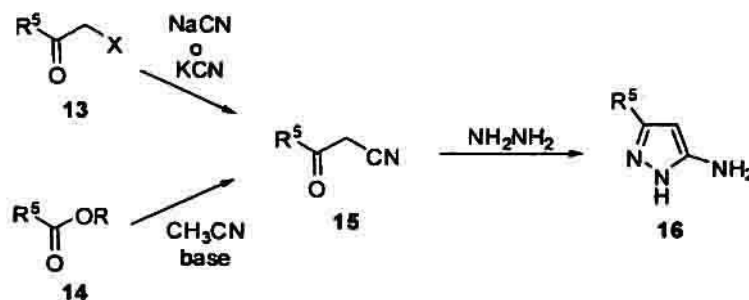
5



Esquema 7

[0252] El Esquema 7 ilustra un procedimiento para la instalación del grupo R^5 dando compuestos de fórmula **Ic** (un subconjunto de la fórmula **I**) en la que R^{15} es arilo o heteroarilo. La pirazolopiridina **11**, en la que X es halógeno, puede protegerse, por ejemplo con un grupo tosilo usando cloruro de tosilo en un disolvente, tal como diclorometano o THF, en presencia de una base, tal como K_2CO_3 o NaH. La nitración, por ejemplo, con nitrato de tetrabutilamonio, seguido de reducción del grupo nitro bajo condiciones convencionales, tales como $SnCl_2$ dihidratado, proporciona compuestos de fórmula **IVe** (un subconjunto de la fórmula **IV**) en la que PG es un grupo protector de nitrógeno, tal como un grupo tosilo. La anilina de fórmula **IVe** y el ácido benzoico **4** se acoplan bajo condiciones convencionales dando la amida **12**. La eliminación del grupo protector en condiciones básicas, por ejemplo, con K_2CO_3 a una temperatura apropiada, por ejemplo $0^\circ C$ a reflujo, seguido de una reacción de acoplamiento cruzado, por ejemplo, las reacciones de Suzuki, Stille o Negishi, en presencia de un catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, pueden usarse para instalar una variedad de grupos arilo y heteroarilo.

20

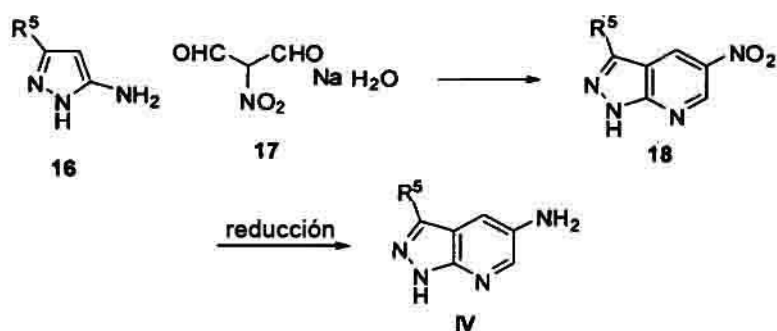


Esquema 8

[0253] El Esquema 8 muestra un procedimiento general para preparar el compuesto **16**, en el que R^5 es como se define en el presente documento. La α -cianocetona **15** se prepara haciendo reaccionar una cetona α -sustituida **13**, en la que X es halógeno o un grupo saliente adecuado tal como mesilato o tosionato, con NaCN o KCN en un disolvente orgánico adecuado, tal como DMF. Alternativamente, la α -cianocetona **15** se prepara por tratamiento del éster **14** con CH_3CN y una base adecuada, tal como NaH o NaOtBu. El sometimiento de la α -cianocetona **15** a hidracina en un disolvente, tal como EtOH, a aproximadamente $80^\circ C$ proporciona la 1H-pirazol-5-amina sustituida en **16**.

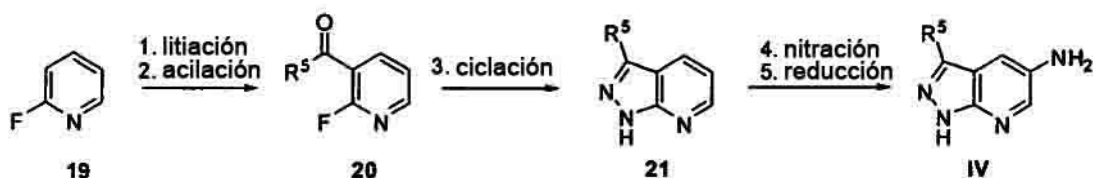
25

30



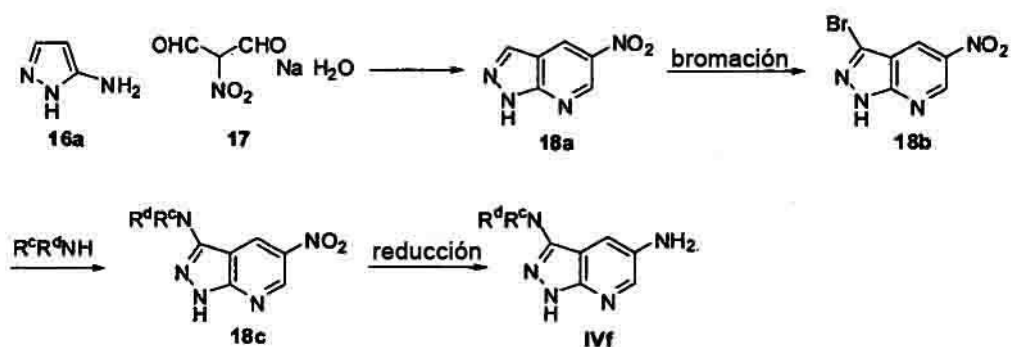
Esquema 9

[0254] El Esquema 9 muestra un procedimiento general para preparar compuestos de fórmula IV en la que R⁵ es como se define en el presente documento. El tratamiento de la 1H-pirazol-5-amina sustituida en 3 16 con nitromalonaldehído de sodio monohidratado 17 en un disolvente adecuado, tal como AcOH, a aproximadamente 90°C proporciona la 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina sustituida en 3 18. La reducción convencional de la funcionalidad nitro en el compuesto 18, tal como mediante tratamiento con Pd/C y H₂, proporciona 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina sustituida en 3 de fórmula IV.



Esquema 10

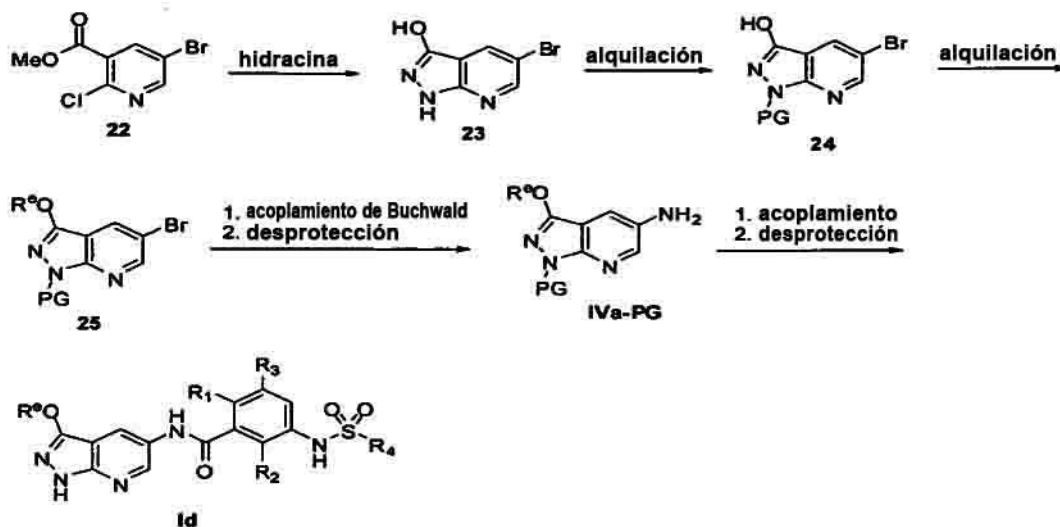
[0255] El Esquema 10 proporciona una ruta alternativa para preparar análogos de R⁵ en compuestos de fórmula IV en la que R⁵ es como se define en el presente documento. La 2-fluoropiridina 19 puede litiarse con una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio ("LDA"), en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, a baja temperatura. Esto va seguido de una reacción con un éster para proporcionar la piridina acilada 20. El compuesto 21 se prepara por ciclación de la piridina 20 con hidracina a temperatura elevada en un disolvente, tal como etanol. El compuesto 21 puede nitrarse por condiciones de nitración convencionales tales como ácidos nítrico y sulfúrico mezclados o nitrato de tetrabutilamonio y anhídrido trifluoroacético en diclorometano. La posterior reducción con SnCl₂·2H₂O en acetato de etilo o hidrogenación con paladio sobre catalizador de carbono en un disolvente, tal como etanol, proporciona el derivado de 5-amino de fórmula IV.



Esquema 11

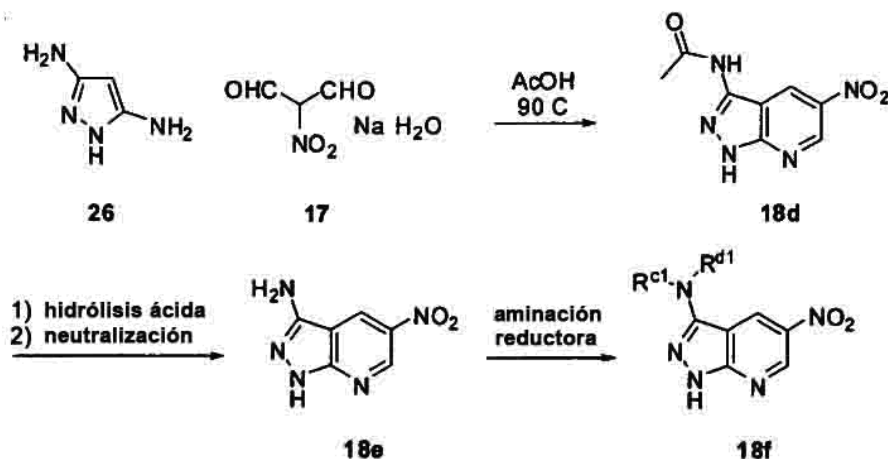
El Esquema 11 muestra un procedimiento general para preparar compuestos de fórmula IVf (un subconjunto de la fórmula IV) en la que R^c y R^d son como se definen en el presente documento. El tratamiento de 1H-pirazol-5-amina 16a (un subconjunto del compuesto 16) con nitromalonaldehído de sodio monohidratado 17 en un disolvente adecuado, tal como AcOH, a 90°C proporciona 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 18a (un subconjunto del compuesto 18). La pirazolopiridina 18a es bromada, por ejemplo, por bromo, en presencia de una base, tal como NaOH, dando bromonitropirazolo 18b (un subconjunto del compuesto 18). El tratamiento del compuesto 18b con un nucleófilo de nitrógeno a una temperatura elevada, por ejemplo 120°C a 160°C, proporciona 3-(R^cR^d)aminopirazolo[3,4-b]piridina 18c (un subconjunto del compuesto 18). La reducción convencional de la funcionalidad nitro en el compuesto 18c, tal como mediante tratamiento con Pd/C y H₂, proporciona la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina sustituida en 3-N de

fórmula IVf.



Esquema 12

5 [0256] El Esquema 12 muestra un procedimiento general para preparar compuestos de fórmula **Id** (un subconjunto de la fórmula I) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 son como se definen en el presente documento. El éster de cloropiridina **22** se condensa con hidracina para formar pirazolopiridina **23**. La pirazolopiridina **23** se protege por una N-alkilación selectiva en un disolvente, tal como sulfóxido de dimetilo ("DMSO"), con NaOH como base y un cloruro de bencilo sustituido, tal como cloruro de 4-metoxibencilo, dando el compuesto **24**. La O-alkilación de **24** por desprotonación con NaH en DMF y alquilación con un electrófilo adecuado, tal como yoduro de metilo, proporciona el compuesto **25**. Un acoplamiento de Buchwald catalizado con Pd con, por ejemplo, carbamato de terc-butilo, introduce una funcionalidad nitrógeno protegida, y la posterior desprotección del ácido con ácido trifluoroacético ("TFA") a temperatura ambiente proporciona la anilina de fórmula **IVa-PG**. El acoplamiento del enlace amida convencional con el compuesto **4** y la N-desprotección en TFA puro con calentamiento proporciona la pirazolopiridina de fórmula **Id**.



Esquema 13

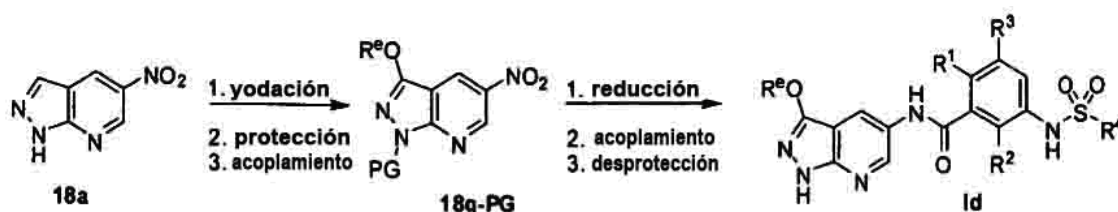
20 [0257] El Esquema 13 ilustra un procedimiento general de preparación de N,N-dialquil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-aminas **18f** (un subconjunto del compuesto **18**), en la que R^{c1} y R^{d1} son independientemente alquilo C_1 - C_4 . El tratamiento de 3,5-diaminopirazol **26** (Settepani, J.A. y col. "Heterocyclic amines. III. Synthesis of 3,5-diaminopyrazole." J. Org. Chem. vol. 33, nº 6 (1968): pág. 2606-2606) con nitromalonaldehído de sodio monohidratado **17** en AcOH a 90°C proporciona N-(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetamida **18d** (un subconjunto del compuesto **18**). La hidrólisis ácida del compuesto **18d** a temperatura elevada, seguido de neutralización, da 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina **18e** (un subconjunto del compuesto **18**). La aminación reductora de 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina **18e**, tal como mediante tratamiento con un aldehído y $NaBH(OAc)_3$, proporciona N,N-dialquil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-aminas **18f**.

30



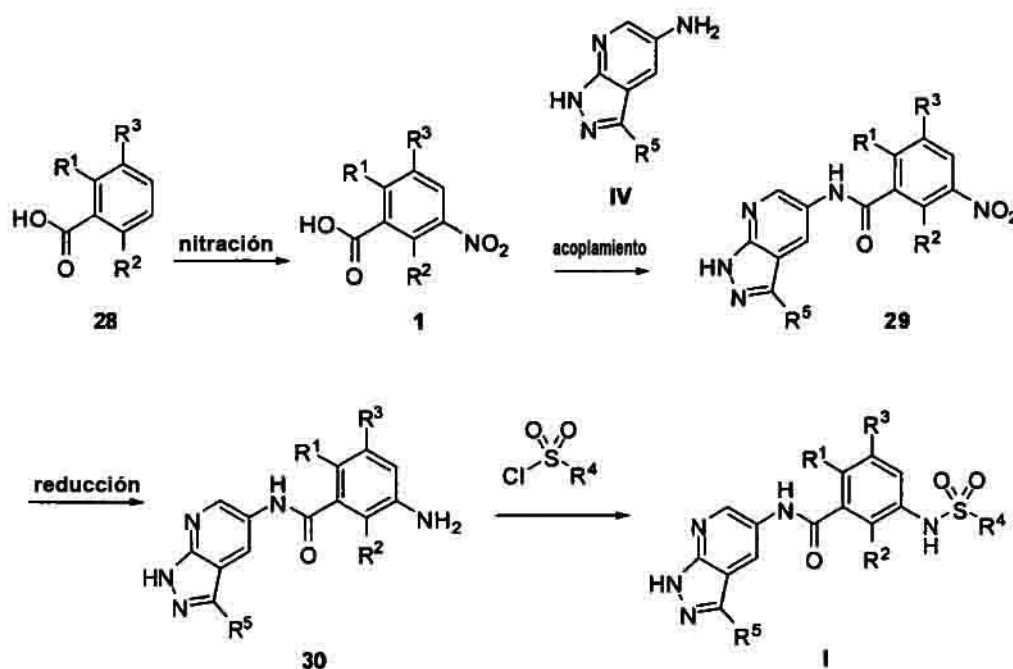
Esquema 14

[0258] El Esquema 14 muestra un procedimiento general de preparación de compuestos de fórmula **1e** en la que R^{25} es cicloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido con halógeno, OH, OCH_3 , NR^cR^d o cicloalquilo C_1-C_6 , y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en el presente documento. El compuesto 11, en el que X es halógeno, puede metalarse y añadirse a un electrófilo, tal como un aldehído. La oxidación del alcohol resultante con un agente de oxidación, tal como peryodinato de Dess-Martin, seguido del bloqueo del grupo N-H, puede usarse para preparar el compuesto 27, en el que PG es un grupo protector, tal como 4-metoxibencilo. El compuesto 27 puede luego someterse a nitración, reducción, acoplamiento con el compuesto 4 y desprotección como se trata anteriormente y se elabora en los ejemplos para proporcionar compuestos de fórmula **1e**.



Esquema 15

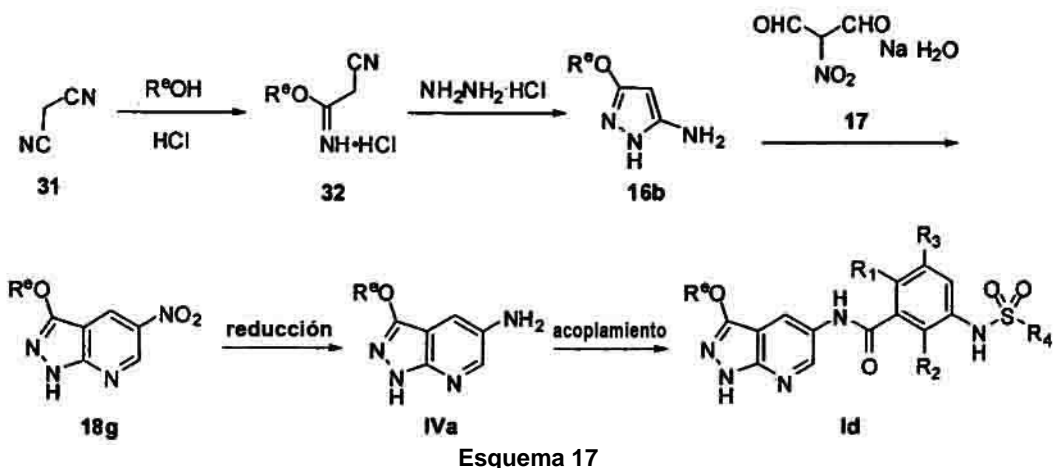
[0259] El Esquema 15 muestra un procedimiento general de preparación de compuestos de fórmula **1d** en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 son como se definen en el presente documento. El compuesto 18a puede tratarse con yodo, protegerse con un reactivo, tal como cloruro de 4-metoxibencilo, tras lo cual el tratamiento con catalizadores apropiados, tales como yoduro de cobre y fenantrolina, en un disolvente, tal como tolueno, crea condiciones por las cuales los alcoholes pueden acoplarse dando el compuesto 18g-PG en la que PG es un grupo protector, tal como 4-metoxibencilo. El compuesto 18g-PG puede luego reducirse, acoplarse con el compuesto 4 y desprotegerse como se trata anteriormente y se elabora en los ejemplos dando compuestos de fórmula **1d**.



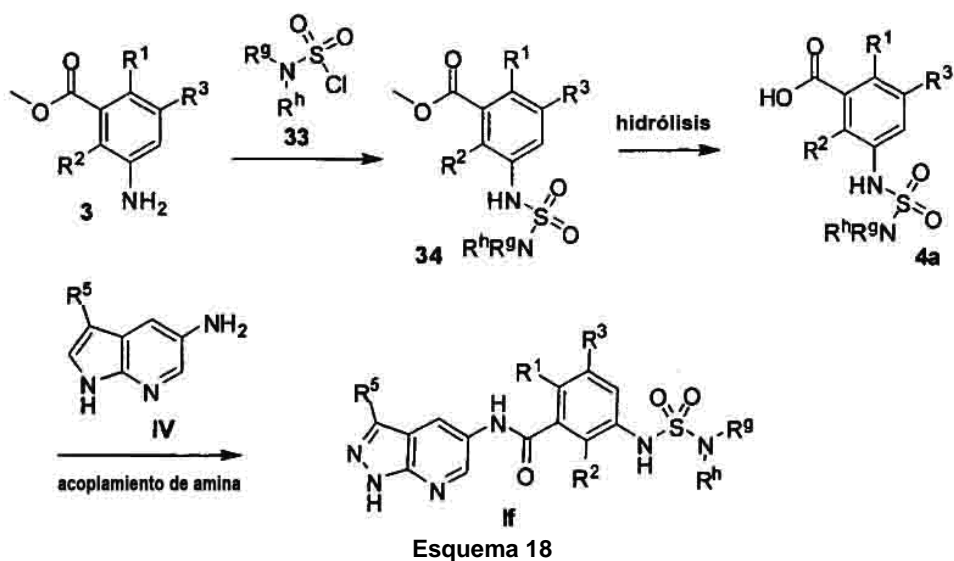
Esquema 16

25

[0260] El Esquema 16 muestra un procedimiento general para preparar compuestos de fórmula I en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en el presente documento. El ácido benzoico 28 es nitrado en presencia de ácido nítrico, tanto puro como en presencia de otro ácido, tal como ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético, dando ácido benzoico nitrado 1. El compuesto 1 puede acoplarse con un compuesto de fórmula IV con un reactivo activante tal como EDCI, en presencia de un aditivo, tal como HOBt, en un disolvente adecuado, tal como DMF o DCM, dando el compuesto 29. El compuesto 29 puede reducirse a anilina 30 de varias formas, por ejemplo, por SnCl₂ dihidratado, Zn/ácido o mediante hidrogenación. La sulfonamida de fórmula I se obtiene por tratamiento de la anilina 30 con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base, tal como piridina, en un disolvente orgánico, tal como DCM.



[0261] El Esquema 17 muestra un procedimiento general para preparar compuestos de fórmula Id en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en el presente documento. El malononitrilo 31 se convierte en la sal de HCl del éster de imino 32 mediante tratamiento con alcohol R^oOH en presencia de HCl en un disolvente orgánico, tal como éter dietílico. El compuesto 32 se condensa luego con monoclóhidrato de hidracina en un disolvente adecuado, tal como MeOH, dando 3-alcoxi-1H-pirazol-5-amino 16b (un subconjunto del compuesto 16). La ciclación de 16b con nitromalonaldehído de sodio monohidratado 17 en un disolvente adecuado, tal como H₂O, a 90°C proporciona 3-alcoxi-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 18g (un subconjunto del compuesto 18). La reducción convencional de la funcionalidad nitro en el compuesto 18g, tal como mediante tratamiento con Pd/C y H₂, proporciona 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amino sustituida en 3 de fórmula IVa. El acoplamiento del enlace amida convencional proporciona la pirazolopiridina de fórmula Id.

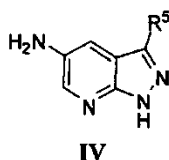


[0262] El Esquema 18 ilustra un procedimiento general para la preparación del compuesto de fórmula If (un subconjunto de la fórmula I) en la que R¹, R², R³, R⁵, R⁹ y R^h se definen en el presente documento. El compuesto 3 puede tratarse con una base, tal como trietilamina, y cloruro de sulfamilo 33 en un disolvente, tal como DCM, para

producir la sulfamida 34. La hidrólisis pueden llevarse a cabo en 34 con una base, tal como hidróxido sódico, en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes, tales como THF y MeOH, dando el ácido 4a (un subconjunto del compuesto 4). El acoplamiento del enlace amida de 4a y un compuesto de fórmula **IV** puede llevarse a cabo con un agente de acoplamiento, tal como EDCI, en un disolvente, tal como DMF, dando un compuesto de fórmula **If**.

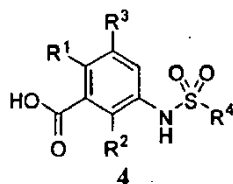
5
[0263] Por consiguiente, otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula **I** (o subconjuntos de la fórmula **I**), que comprende

10 a) acoplar un compuesto de fórmula **IV**:



en la que R⁵ es como se define en el presente documento;

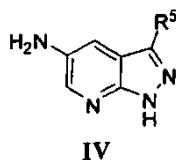
15 con el compuesto 4:



20 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento;

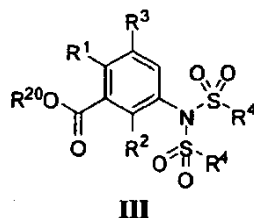
dando un compuesto de fórmula **I**;

(b) acoplar un compuesto de fórmula **IV**:



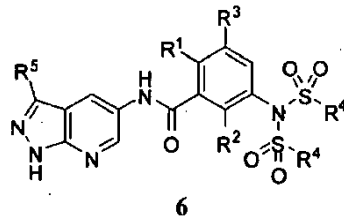
25 en la que R⁵ es como se define en el presente documento;

30 con un compuesto de fórmula **III**:



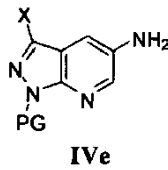
en la que R²⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, bencilo o fenilo y R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento;

35 dando el compuesto 6:

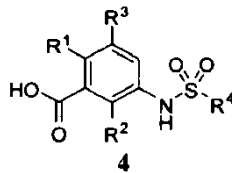


seguido de hidrólisis dando un compuesto de fórmula I;

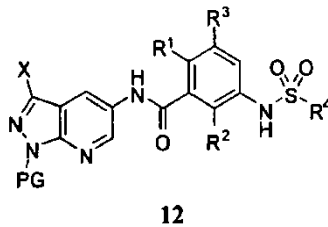
- 5 a) acoplar un compuesto de fórmula **IVe**:



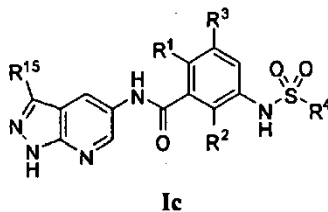
- 10 en la que X es halógeno y PG es un grupo protector de amina;
con el compuesto 4:



- 15 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento;
dando el compuesto 12:

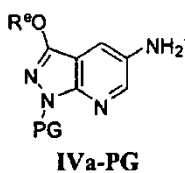


- 20 seguido de desprotección y una reacción de acoplamiento cruzado proporciona compuestos de fórmula **Ic**:



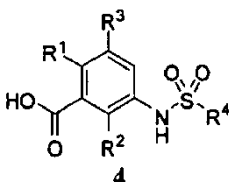
- 25 en la que R¹⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄; o

(d) acoplar un enlace de amida con un compuesto de fórmula **IVa-PG**:



en la que PG es un grupo protector y R^e es como se define en el presente documento;

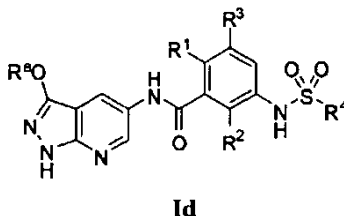
5 con el compuesto 4:



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento;

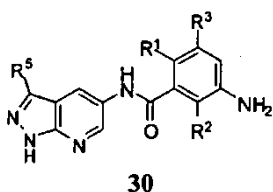
10

seguido de desprotección dando un compuesto de fórmula Id:



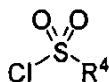
15 **[0264]** Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I (o subconjuntos de la fórmula I), que comprende:

a) hacer reaccionar el compuesto 30:



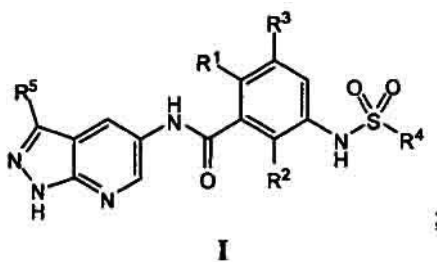
20

en la que R¹, R², R³ y R⁵ son como se definen en el presente documento; con un cloruro de sulfonilo:



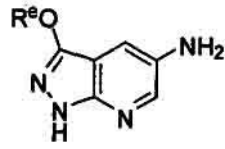
25

en la que R⁴ es como se define en el presente documento, en presencia de una base y en un disolvente orgánico dando un compuesto de fórmula I:



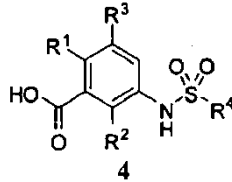
30

b) acoplar una amina de fórmula IVa:



IVa

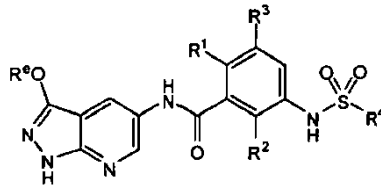
en la que R^c es como se define en el presente documento, con el compuesto de fórmula 4:



4

5

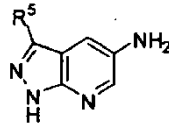
en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento, dando un compuesto de fórmula **Id**:



Id

10 o

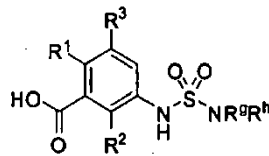
c) acoplar un compuesto de fórmula **IV**:



IV

15

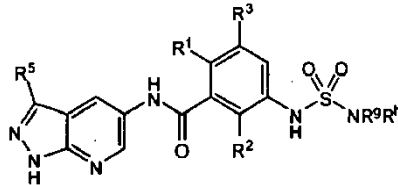
en la que R⁵ es como se define en el presente documento, con el compuesto 4a:



4a

20

en la que R¹, R², R³, R^g y R^h son como se definen en el presente documento, dando un compuesto de fórmula **If**:



If

25

En ciertas realizaciones de procedimiento (a), la base es piridina. En ciertas realizaciones del procedimiento (a), el disolvente es diclorometano.

[0265] En la preparación de compuestos de fórmula **I** puede ser necesaria la protección de funcionalidades remotas (por ejemplo, aminas primarias o secundarias, etc.) de productos intermedios. La necesidad de tal

protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Grupos protectores de amino adecuados (NH-PG) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butiloxicarbonilo ("boc"), benciloxicarbonilo ("CBz") y 9-fluorenilmetileno carbonilo ("Fmoc"). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene y col. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Nueva York: Wiley Interscience, 2006.

PROCEDIMIENTOS DE SEPARACIÓN

[0266] Puede ser ventajoso separar productos de reacción entre sí y/o de materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (en lo sucesivo se separan) al grado deseado de homogeneidad por las técnicas comunes en la materia. Normalmente, tales separaciones implican extracción multifásica, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de procedimientos que incluyen, por ejemplo: procedimientos y aparatos de cromatografía en fase inversa y fase normal; de exclusión por tamaño; de intercambio iónico; líquida de alta, media y baja presión; cromatografía analítica a pequeña escala; en lecho en movimiento simulado ("SMB") y en capa fina o gruesa preparativa, además de técnicas de cromatografía de capa fina a pequeña escala y ultrarrápida. Un experto en la materia aplicará técnicas lo más probablemente para lograr la separación deseada.

[0267] Las mezclas diaestereoméricas pueden separarse en sus diaestereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diaestereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diaestereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse usando una columna de HPLC quiral.

[0268] Un único estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero, puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un procedimiento tal como formación de diaestereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H. y col. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review". *J. Chromatogr.*, 113(3) (1975): pág. 283-302). Mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse por cualquier procedimiento adecuado, que incluyen: (1) formación de sales diaestereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros procedimientos, (2) formación de compuestos diaestereoméricos con reactivos derivatizantes quirales, separación de los diaestereómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos bajo condiciones quirales. Véase: Wainer, Irving W., Ed. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

[0269] De acuerdo con el procedimiento (1), pueden formarse sales diaestereoméricas haciendo reaccionar bases quirales enantioméricamente puras como brucina, quinina, efedrina, estriquina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que llevan funcionalidad ácido, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diaestereoméricas pueden ser inducidas para separarse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos de amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede producir formación de las sales diaestereoméricas.

[0270] Alternativamente, por el procedimiento (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diaestereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, pág. 322). Los compuestos diaestereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes quirales enantioméricamente puros tales como derivados de mentilo, seguido de la separación de los diaestereómeros y la hidrólisis para dar el enantiómero puro o enriquecido. Un procedimiento de determinación de la pureza óptica implica preparar ésteres quirales tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-) mentilo en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III, Peyton. "Resolution of (\pm)-5-Bromonornicotine. Synthesis of (R)- and (S)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity". *J. Org. Chem.* vol. 47, n° 21 (1982): pág. 4165-4167), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN ^1H para la presencia de los dos enantiómeros o diaestereómeros atropisoméricos. Diaestereómeros estables de compuestos atropisoméricos pueden separarse y aislarse por cromatografía de fase normal e inversa siguiendo los procedimientos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111).

[0271] Por el procedimiento (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Lough, W.J., Ed. *Chiral Liquid Chromatography*. Nueva York: Chapman y Hall, 1989; Okamoto, Yoshio y col. "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase". *J. of*

Chromatogr. Vol. 513 (1990): pág. 375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse mediante procedimientos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos tal como rotación óptica y dicroísmo circular.

5 EVALUACIÓN BIOLÓGICA

[0272] Se co-expresó proteína mutante de B-Raf 447-717 (V600E) con la proteína chaperona Cdc37, se complejó con Hsp90 (Roe, S. Mark y col. "The Mechanism of Hsp90 Regulation by the Protein Kinase-Specific Cochaperone p50cdc37". Cell. Vol. 116 (2004): pág. 87-98; Stancato, LF y col. "Raf exists in a native heterocomplex with Hsp90 and p50 that can be reconstituted in a cell free system". J. Biol. Chem. 268(29) (1993): pág. 21711-21716).

[0273] La determinación de la actividad de Raf en la muestra es posible por varios procedimientos de detección directos e indirectos (documento US 2004/0082014). La actividad de la proteína B-Raf recombinante humana puede evaluarse *in vitro* por ensayo de la incorporación de fosfato radiomarcado en MAP cinasa recombinante (MEK), un sustrato fisiológico conocido de B-Raf, según los documentos US 2004/0127496 y WO 03/022840. La actividad/inhibición de la B-Raf de longitud completa V600E se estimó midiendo la incorporación de fosfato radiomarcado de [γ -³³P]ATP en MEK natural modificada con FSBA (véase el Ejemplo A).

20 ADMINISTRACIÓN Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

[0274] Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía conveniente apropiada para la afección que va a tratarse. Vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal.

[0275] Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, disoluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, esprays, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga y adicionalmente agentes activos. Si se desea administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de disolución o suspensión adecuada para inyección o infusión.

[0276] Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Vehículos y excipientes adecuados son muy conocidos para aquellos expertos en la materia y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C. y col., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R. y col. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, opacificantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, perfumantes, aromatizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

[0277] Una realización de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0278] Otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

[0279] Otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de cáncer.

60 PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO CON COMPUESTOS DE LA INVENCION

[0280] La invención incluye uno o más compuestos de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección. En una realización, un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable es para el tratamiento de un paciente humano en una cantidad para inhibir detectablemente actividad de B-Raf.

- [0281]** En otra realización, un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable es para el tratamiento de un paciente humano en una cantidad para inhibir detectablemente actividad de B-Raf.
- 5 **[0282]** En otra realización de la presente invención se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero.
- 10 **[0283]** En otra realización de la presente invención se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero para la prevención o el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero.
- 15 **[0284]** En otra realización de la presente invención se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero para el tratamiento de enfermedad renal en un mamífero. En otra realización, la enfermedad renal es una enfermedad renal poliquística.
- 20 **[0285]** En otra realización se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de cáncer en un mamífero en necesidad de tal tratamiento. El cáncer está seleccionado de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, epidermoide, carcinoma, carcinoma de células grandes, CPCNP, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma sin diferenciar, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, Hodgkin y leucemia. Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación del medicamento para el tratamiento de cáncer.
- 30 **[0286]** En otra realización se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de cáncer en un mamífero en necesidad de tal tratamiento.
- 35 **[0287]** Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.
- 40 **[0288]** Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad renal. En otra realización, la enfermedad renal es enfermedad renal poliquística.
- 45 **[0289]** En otra realización se proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades anticancerígenas para la prevención o el tratamiento de cáncer en un mamífero en necesidad de tal tratamiento.
- 50 **[0290]** En otra realización se proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades anticancerígenas para la prevención o el tratamiento de cáncer en un mamífero en necesidad de tal tratamiento.
- [0291]** En otra realización, el cáncer es un sarcoma.
- 55 **[0292]** En otra realización, el cáncer es un carcinoma. En otra realización, el carcinoma es carcinoma de células escamosas. En otra realización, el carcinoma es un adenoma o adenocarcinoma.
- 60 **[0293]** En otra realización se proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno modulado por B-Raf en un mamífero en necesidad de tal tratamiento. Ejemplos de tales enfermedades y trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer. El cáncer está seleccionado de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, epidermoide, carcinoma, carcinoma de células grandes, CPCNP, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides,

carcinoma folicular, carcinoma sin diferenciar, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, Hodgkin y leucemia.

5 **[0294]** En otra realización se proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno modulado por B-Raf en un mamífero en necesidad de tal tratamiento.

10 **[0295]** En otra realización de la presente invención se proporciona una cantidad eficaz de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales para la prevención o el tratamiento de enfermedad renal en un mamífero en necesidad de tal tratamiento. En otra realización de la presente invención se proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales para la prevención o el tratamiento de enfermedad renal poliquística en un mamífero en necesidad de tal tratamiento.

15 **[0296]** Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer. El cáncer está seleccionado de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, epidermoide carcinoma, carcinoma de células grandes, CPCNP, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma sin diferenciar, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, Hodgkin y leucemia. En otra realización, el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento, para su uso como un inhibidor de b-Raf en el tratamiento de un paciente que se somete a terapia contra el cáncer.

20 **[0297]** Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

25 **[0298]** Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad renal poliquística.

30 **[0299]** En otra realización, la enfermedad renal es enfermedad renal poliquística.

35 **[0300]** Otra realización de la presente invención proporciona los compuestos de fórmula I para su uso en terapia.

40 **[0301]** Otra realización de la presente invención proporciona los compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. En otra realización, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer (como se define adicionalmente y puede seleccionarse individualmente de aquellos anteriores).

45 **[0302]** Otra realización de la presente invención proporciona los compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento de enfermedad renal. En otra realización, la enfermedad renal es enfermedad renal poliquística.

50 TERAPIA DE COMBINACIÓN

[0303] Los compuestos de la presente invención y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo, un agente antihiperproliferativo, anticancerígeno o quimioterapéutico. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o pauta de dosificación tiene preferentemente actividades complementarias con el compuesto de la presente invención de forma que no se afecten adversamente entre sí. Tales agentes están adecuadamente presentes en combinación en cantidades que son eficaces para el fin previsto. Los compuestos pueden administrarse juntos en una composición farmacéutica unitaria o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede producirse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Tal administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o remota en el tiempo.

60 **[0304]** Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento de cáncer,

independientemente del mecanismo de acción. Agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos usados en “terapia que elige diana” y quimioterapia convencional. Varios agentes quimioterapéuticos adecuados que van a usarse como terapéuticos de combinación se contemplan para su uso en los procedimientos de la presente invención. La presente invención contempla, pero no se limita a, administración de numerosos agentes anticancerígenos tales como: agentes que inducen apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticancerígenos, toxinas y/o radionúclidos; modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones [por ejemplo, IFN- α , etc.] e interleucinas [por ejemplo, IL-2, etc.], etc.); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyéticos; agentes que inducen diferenciación de células tumorales (por ejemplo, ácido all-trans-retinoico, etc.); reactivos de terapia génica; reactivos y nucleótidos de terapia antisentido; vacunas tumorales; inhibidores de la angiogénesis, y similares.

[0305] Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitinib (SUTENT®, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorina, rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR®, Bayer), irinotecan (CAMPTOSAR®, Pfizer) y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y la ciclofosfamida CYTOXAN®; alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocuoona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolmelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecan); briostatina; calmentestatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos de 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; espongiostatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma 11 y caliqueamicina omega 11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, que incluye dinemicina A; una esperamicina; además de cromóforo de neocarzinostatina y la cromoproteína relacionada cromóforos antibióticos de enediina), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcomelicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micodifólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metrotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostanol, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; recuperador de ácido fólico tal como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; una eptilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguaazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofílico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido (“Ara-C”); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas manipuladas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloranbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

[0306] En la definición de “agente quimioterapéutico” también están incluidos: (i) agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción de hormonas sobre tumores tales como antiestrógenos y moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERM) que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®,

citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifeno); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de niegestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; además de troxacitabina (un análogo de citosina de nucleósido de 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de proteínas cinasas; (v) inhibidores de lípido cinasas; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en proliferación celular anómala tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (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; un inhibidor de la topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

[0307] En la definición de “agente quimioterapéutico” también están incluidos 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, Corixia) y el conjugado anticuerpo-fármaco, ozogamicina de gemtuzumab (MYLOTARG®, Wyeth).

[0308] Anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con los inhibidores de Raf de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatzumab mertansina, mertansina de cantuzumab, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, ozogamicina de gemtuzumab, ozogamicina de inotuzumab, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pectusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleucina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

EJEMPLOS

[0309] Con el fin de ilustrar la invención se incluyen los siguientes ejemplos. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar varios otros compuestos de la invención. Por tanto, la síntesis de compuestos no ejemplificados según la invención como se define por las reivindicaciones puede realizarse satisfactoriamente por modificaciones evidentes para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo apropiadamente grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de aquellos descritos y/o haciendo modificaciones rutinarias de condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones desveladas en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

[0310] En los ejemplos descritos más adelante, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos se compraron de proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar o TCI, y se usaron sin más purificación, a menos que se indique lo contrario.

[0311] Las reacciones expuestas más adelante se hicieron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se establezca de otro modo) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se dotaron normalmente de tapón de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringuilla. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó en caliente.

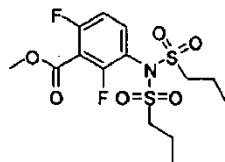
[0312] La purificación por cromatografía en columna se hizo en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o sobre un cartucho SepPak de sílice (Waters) o sobre un sistema de purificación Teledyne Isco Combiflash usando cartuchos de gel de sílice previamente empaquetados. Los espectros de RMN ¹H se registraron en un instrumento Varian que operaba a 400 MHz. Los espectros de RMN ¹H se obtuvieron como disoluciones de CDCl₃, CD₂Cl₂, CD₃OD, D₂O, d₆-DMSO, d₆-acetona o (CD₃)₂CO (informados en ppm) usando tetrametilsilano (0,00 ppm) o disolvente residual (CDCl₃: 7,25 ppm; CD₃OD: 3,31 ppm; D₂O: 4,79 ppm; d₆-DMSO: 2,50 ppm; d₆-acetona: 2,05; (CD₃)₂CO: 2,05) como patrón de referencia. Cuando se informan multiplicidades de picos se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), qn (quintuplete), sx (sextuplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se facilitan, se informan en hercios (Hz). Los ejemplos denotados por las letras A-Z y AB-AD se proporcionan como ejemplos de referencia y no forman parte de la presente invención, pero ayudan a ilustrarla.

Ejemplo AProtocolo de ensayo de Cl_{50} de B-Raf

[0313] La actividad de la proteína B-Raf recombinante humana puede evaluarse *in vitro* por ensayo de la incorporación de fosfato radiomarcado con MAP cinasa recombinante (MEK), un sustrato fisiológico conocido de B-Raf, según los documentos US 2004/0127496 y WO 03/022840. La proteína B-Raf recombinante humana catalíticamente activa se obtiene por purificación de células sf9 de insecto infectadas con un vector de expresión de baculovirus recombinante de B-Raf humana.

[0314] La actividad/inhibición de B-Raf de longitud completa V600E se estimó midiendo la incorporación de fosfato radiomarcado de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ en MEK natural modificada con FSBA. Las mezclas de ensayo de 30 μl contuvieron Pipes de Na 25 mM, pH 7,2, KCl 100 mM, MgCl_2 10 mM, β -glicerofosfato 5 mM, vanadato de Na 100 μM , ATP 4 μM , 500 nCi de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$, FSBA-MEK 1 μM y B-Raf de longitud completa V600E 20 nM. Las incubaciones se llevaron a cabo a 22°C en una placa Costar 3365 (Corning). Antes del ensayo, B-Raf y FSBA-MEK se preincubaron juntos en tampón de ensayo a 1,5x (20 μl de 30 nM y 1,5 μM , respectivamente) durante 15 minutos, y el ensayo se inició mediante la adición de 10 μl de ATP 10 μM . Tras la incubación de 60 minutos, las mezclas de ensayo se inactivaron mediante la adición de 100 μl de 25% de TCA, la placa se mezcló en un agitador rotatorio durante 1 minuto y el producto se capturó en una placa de filtro Perkin-Elmer GF/B usando un recolector Tomtec Mach III. Después de cerrar el fondo de la placa se añadieron 35 μl de mezcla de centelleo Bio-Safe II (Research Products International) a cada pocillo y la placa se cerró en la parte de arriba y se contó en un Topcount NXT (Packard).

[0315] Los compuestos de los ejemplos 1-149 se probaron en el ensayo anterior y se encontró que tenían una Cl_{50} inferior a 1 μM .

Ejemplo B**[0316]**2,6-Difluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo

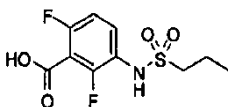
[0317] Etapa A: Una matraz de 1 l se cargó con ácido 2,6-difluoro-3-nitrobenzoico (17,0 g, 83,7 mmoles) y MeOH (170 ml, 0,5 M). El matraz se dispuso en un baño de agua fría, y un embudo de adición cargado con una disolución 2 M de trimetilsililo ("TMS")-diazometano en hexanos (209 ml, 419 mmoles) se unió al matraz. La disolución de TMS-diazometano se añadió lentamente al matraz de reacción durante el transcurso de 2 horas. Se requirió un gran exceso de reactivo con el fin de que la reacción alcanzara la completitud como se ha determinado por el cese del desprendimiento de N_2 tras la posterior adición de reactivo. Los volátiles se eliminaron a vacío dando 2,6-difluoro-3-nitrobenzoato de metilo como un sólido (18,2 g, 99%). El material se pasó directamente a la Etapa B.

[0318] Etapa B: 10% (en peso) de Pd sobre carbono activo (4,46 g, 4,19 mmoles) se añadió a un matraz de 1 l cargado con 2,6-difluoro-3-nitrobenzoato de metilo (18,2 g, 83,8 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió EtOH (350 ml, 0,25 M), y luego se pasó H_2 por la mezcla de reacción durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó bajo dos globos de H_2 durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se volvió a lavar con globos de H_2 frescos y se agitó 4 horas adicionales. Tras el consumo del material de partida y la hidroxilamina intermedia como se ha determinado por CCF, se lavó con gas N_2 a través de la mezcla de reacción. Entonces, la mezcla se filtro dos veces a través de papel de filtro de microfibra de vidrio ("GF/F"). Los volátiles se eliminaron dando 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo como un aceite (15,66 g, 99%). El material se pasó directamente a la siguiente etapa.

[0319] Etapa C: Se añadió lentamente cloruro de propano-1-sulfonilo (23,46 ml, 209,3 mmoles) a una disolución de 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (15,66 g, 83,7 mmoles) y trietilamina (35,00 ml, 251,1 mmoles) en CH_2Cl_2 (175 ml, 0,5 M) mantenido en un baño de agua fría. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (300 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 X 300 ml) y salmuera (200 ml), luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró en un aceite. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 15% de acetato de etilo ("EtOAc")/hexano. Las fracciones aisladas se

trituraron con hexanos dando 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de metilo como un sólido (24,4 g, rendimiento del 73% para las 3 etapas). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52-7,45 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 4H), 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 6H). m/z (APCI-neg) M-(SO_2Pr) = 292,2.

5

Ejemplo C**[0320]**

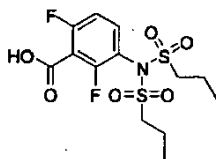
10

Ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

[0321] Una disolución acuosa de NaOH 1 N (150 ml, 150 mmoles) se añadió a una disolución de 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de metilo (20,0 g, 50,1 mmoles) en 4:1 de THF/MeOH (250 ml, 0,2 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mayoría de los disolventes orgánicos se eliminaron luego a vacío (temperatura del baño de agua 35°C). Se añadió lentamente HCl 1 N (150 ml) a la mezcla, y el sólido resultante se filtró y se aclaró con agua (4 X 50 ml). Entonces, el material se lavó con Et_2O (4 X 15 ml) dando ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico como un sólido (10,7 g, rendimiento del 77%). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,74 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H). m/z (APCI-neg) M-1 = 278,0.

15

20

Ejemplo D**[0322]**

25

Ácido 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoico

30

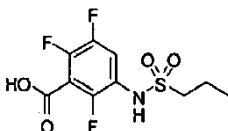
[0323] Se añadió cloruro de propano-1-sulfonyl (1,225 ml, 10,92 mmoles) a una mezcla de ácido 3-amino-2,6-difluorobenzoico (0,573 g, 3,310 mmoles), trietilamina (2,030 ml, 14,56 mmoles) y CH_2Cl_2 (17 ml, 0,2 M) enfriado a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Entonces, la mezcla se repartió entre NaHCO_3 saturado (100 ml) y acetato de etilo (75 ml). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (50 ml) y luego se acidificó con HCl concentrado a pH de aproximadamente 1. La fase acuosa acidificada se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml), y los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se trituró con hexanos dando ácido 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoico como un sólido (0,948 g, rendimiento del 74%). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,90-7,84 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 3,73-3,58 (m, 4H), 1,88-1,74 (m, 4H), 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 6H). m/z (APCI-neg) M-(SO_2Pr) = 278,1.

35

40

Ejemplo E**[0324]**

45

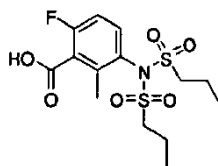
Ácido 2,3,6-trifluoro-5-(propilsulfonamido)benzoico

[0325] Se preparó ácido 2,3,6-trifluoro-5-(propilsulfonamido)benzoico (8,5%) según el procedimiento general del ejemplo D sustituyendo el ácido 3-amino-2,6-difluorobenzoico por ácido 3-amino-2,5,6-trifluoroácido benzoico.

50

Ejemplo F

[0326]



5

Ácido 6-fluoro-2-metil-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoico

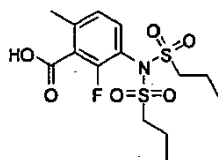
[0327] Se preparó ácido 6-fluoro-2-metil-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoico (11%) según el procedimiento general del ejemplo D sustituyendo el ácido 3-amino-2,6-difluorobenzoico por ácido 3-amino-6-fluoro-2-metilbenzoico.

10

Ejemplo G

[0328]

15



Ácido 2-fluoro-6-metil-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido) benzoico

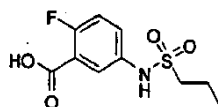
[0329] Se preparó ácido 2-fluoro-6-metil-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoico (3%) según el procedimiento general del ejemplo D sustituyendo el ácido 3-amino-2,6-difluorobenzoico por ácido 3-amino-2-fluoro-6-metilbenzoico.

20

Ejemplo H

25

[0330]



Ácido 2-fluoro-5-(propilsulfonamido)benzoico

30

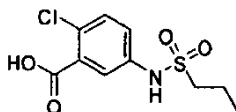
[0331] Se disolvió cloruro de propano-1-sulfonyl (0,0871 ml, 0,774 mmoles) en 10% de Na₂CO₃ (1,65 ml, 1,55 mmoles) a temperatura ambiente. Se añadió ácido 5-amino-2-fluorobenzoico (0,100 g, 0,645 mmoles) y se calentó a 60°C durante la noche. De nuevo se añadió cloruro de propano-1-sulfonyl (0,0871 ml, 0,774 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante otra hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, se llevó a pH 10 con 10% de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (2 X). Entonces, la mezcla de reacción se pasó a pH 2 con HCl 1 N, se extrajo con DCM (3 X) y se concentró dando un sólido, ácido 2-fluoro-5-(propilsulfonamido)benzoico (29%).

35

Ejemplo I

[0332]

45

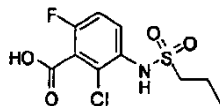


Ácido 2-cloro-5-(propilsulfonamido)benzoico

[0333] Se preparó ácido 2-cloro-5-(propilsulfonamido)benzoico (14%) según el procedimiento general por el Ejemplo H sustituyendo el ácido 5-amino-2-fluorobenzoico por ácido 5-amino-2-clorobenzoico.

Ejemplo J

[0334]



Ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

5
10 **[0335]** Etapa A: Se disolvió ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico (2,00 g, 11,5 mmoles) en ácido sulfúrico (20 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió ácido nítrico (0,529 ml, 12,6 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la porción acuosa se extrajo con DCM (3 X), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró dando un sólido, ácido 2-cloro-6-fluoro-3-nitrobenzoico (97%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

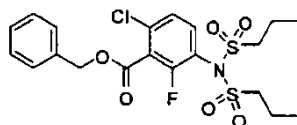
15 **[0336]** Etapa B: Se recogieron ácido 2-cloro-6-fluoro-3-nitrobenzoico (0,100 g, 0,455 mmoles) y polvo de Zn (0,298 g, 4,55 mmoles) en THF (4 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró dando un sólido y se disolvió en agua. El pH se ajustó a 2 con HCl 1 N y la porción acuosa se extrajo con DCM (3 X). La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando un sólido, ácido 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoico (49%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

20 **[0337]** Etapa C: Se preparó ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (13%) según el procedimiento general por el Ejemplo H sustituyendo el ácido 5-amino-2-fluorobenzoico por ácido 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoico .

25

Ejemplo K

[0338]



30

6-Cloro-2-fluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de bencilo

35 **[0339]** Etapa A: Un matraz secado a la llama equipado con una barra de agitación y tapón de goma se cargó con 4-cloro-2-fluoroanilina (5,00 g, 34,35 mmoles) y THF seco (170 ml). Esta disolución se enfrió a -78°C, y luego se añadió n-BuLi (14,7 ml, 1,07 eq. de disolución 2,5 M en hexanos) durante un periodo de 15 minutos. Esta mezcla se agitó a -78°C durante 20 minutos, y luego se añadió lentamente (durante un periodo de 10 minutos) una disolución de THF (25 ml) de 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (7,76 g, 1,05 eq.) a la mezcla de reacción. Ésta se agitó durante 1 hora, y luego se añadió lentamente n-BuLi 2,5 M en hexanos (15,11 ml, 1,1 eq.). Después de dejar que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se enfrió de nuevo a -78°C. Una tercera parte del n-BuLi (15,66 ml, 1,14 eq.) se añadió lentamente, y la mezcla se agitó a -78°C durante 75 minutos. Entonces se añadió lentamente cloroformiato de bencilo (7,40 g, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó a -78°C durante una hora. Entonces se quitó el baño de enfriamiento. La mezcla se dejó calentar durante 30 minutos y luego se extinguió con agua (70 ml) y HCl concentrado (25 ml). Se dejó que la mezcla continuara calentándose hasta temperatura ambiente. Entonces, la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron dos veces con una disolución saturada de Na₂HCO₃, una vez con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida en una 65 Biotage (30% de acetato de etilo/hexano) para producir 3-amino-6-cloro-2-fluorobenzoato de bencilo (4,3 g, 45%) como un aceite. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,37-7,48 (m, 5H), 7,07 (dd, 1H, J = 8, 2), 6,87 (t, 1H, J = 8), 5,61 (s a, 2H), 5,40 (s, 2H).

50

55 **[0340]** Etapa B: Se disolvió 3-amino-6-cloro-2-fluorobenzoato de bencilo (4,3 g, 15,37 mmoles) en diclorometano seco (270 ml). Se añadió trietilamina (5,36 ml, 2,5 eq.) y la mezcla se enfrió a 0°C. Entonces se añadió cloruro de propano-1-sulfonilo (3,63 ml, 32,3 mmoles, 2,1 eq.) mediante jeringuilla y se produjo un precipitado. Una vez se completó la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y el material de partida se consumió como se ha determinado por CCF (3:1 de hexano:acetato de etilo). Entonces, la mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con HCl acuoso 2 M (2 X 100 ml), disolución saturada de Na₂HCO₃, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo resultante se purificó en un sistema de cromatografía Biotage (40% de acetato de etilo/hexano) para producir 6-cloro-2-fluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de

bencilo (5,5 g, 72%) como un aceite que solidificó lentamente tras reposar. RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,28-7,45 (m, 7H), 5,42 (s, 2H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,43-3,52 (m, 2H), 1,08 (t, 6H, J=8).

Ejemplo L

5

[0341]

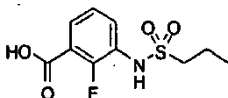


10 Ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

[0342] Se disolvió 6-cloro-2-fluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de bencilo (5,4 g, 10,98 mmoles) en THF (100 ml) y KOH acuoso 1 M (100 ml). Esta mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas y luego se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente. Entonces, la mezcla se acidificó hasta un pH de 2 con HCl acuoso 2 M y se extrajo con EtOAc (2 X). Los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron dando un sólido que se trituró con hexanos/éter dando ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (2,2 g, 68%) como un sólido. RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,93 (s, 1H), 7,49 (t, 1H, J=8), 7,38 (dd, 1H, J = 8, 2), 3,11-3,16 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, J = 8).

20 Ejemplo M

[0343]



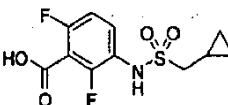
25

Ácido 2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

[0344] Se disolvió ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (0,5 g, 1,69 mmoles) en metanol (15 ml) y se añadió catalizador de Pearlman (un peso equivalente, 0,5 g, 20% de Pd(OH)₂ sobre carbono, 50% en peso de agua). Esta mezcla se sometió a un globo de hidrógeno durante 3 horas y luego se filtró a través de papel de filtro GF/F. El filtrado se concentró dando ácido 2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (396 mg, 90%) como un sólido. EM (M-H⁺) 262. RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,58-7,70 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, J = 8), 3,10 (t, 2H, J = 8), 1,69-1,80 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, J = 8).

35 Ejemplo N

[0345]



40

Ácido 3-(ciclopropilmetilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico

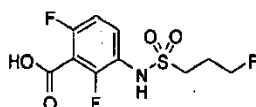
[0346] Etapa A: Se añadió cloruro de ciclopropilmetanosulfonilo (1,27 g, 8,20 mmoles) a una mezcla de ácido 3-amino-2,6-difluorobenzoico (0,430 g, 2,48 mmoles), trietilamina (1,52 ml, 10,9 mmoles) y CH₂Cl₂ (12 ml, 0,2 M) enfriado a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Entonces, la mezcla se repartió entre NaHCO₃ saturado (75 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (50 ml) y luego se acidificó a pH de 1 con HCl concentrado. La fase acuosa acidificada se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 X 50 ml), y los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron dando ácido 3-(1-ciclopropil-N-(ciclopropilmetilsulfonil)metilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico bruto (380 mg, 37%).

[0347] Etapa B: Una disolución de NaOH 1 N (2,78 ml, 2,78 mmoles) se añadió a una disolución de ácido 3-(1-ciclopropil-N-(ciclopropilmetilsulfonil)metilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico bruto (380 mg, 0,928 mmoles) en 4:1 de THF/MeOH (5 ml, 0,2 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se eliminaron la mayoría de los disolventes orgánicos. Se añadió lentamente HCl 1 N (3 ml) a la mezcla para acidificar a pH de 1. La fase acuosa acidificada se extrajo con acetato de etilo (75 ml). El extracto de acetato de etilo

55

se lavó con agua (2 X 20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La trituración del residuo con Et₂O proporcionó ácido 3-(ciclopropilmetilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico como un sólido (139 mg, 51%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,76 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H); 3,10 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,10-0,99 (m, 1H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,36-0,31 (m, 2H); m/z (APCI-neg) M-1 = 289,9.

5

Ejemplo O**[0348]**

10

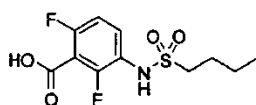
Ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico

[0349] Se preparó 2,6-difluoro-3-(N-(3-fluoropropilsulfonil)-3-fluoropropilsulfonamido)benzoato de metilo según el procedimiento general por el Ejemplo B sustituyendo el cloruro de propano-1-sulfonilo por cloruro de 3-fluoropropilsulfonilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05-7,99 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 4,62 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89-3,74 (m, 4H), 2,26-2,11 (m, 4H).

[0350] Se preparó ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico según el procedimiento general por el Ejemplo C sustituyendo el 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonil)-propilsulfonamido)benzoato de metilo por 2,6-difluoro-3-(N-(3-fluoropropilsulfonil)-3-fluoropropilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 14,05 (s a, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,39 (sx, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ejemplo P

25

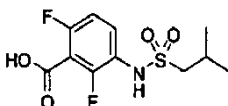
[0351]Ácido 3-(butilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico

[0352] Se preparó 2,6-difluoro-3-(N-(butilsulfonil)-butilsulfonamido)benzoato de metilo según el procedimiento general por el Ejemplo B sustituyendo el cloruro de propano-1-sulfonilo por cloruro de butano-1-sulfonilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99-7,94 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,74-3,62 (m, 4H), 1,81-1,68 (m, 4H), 1,42 (sx, 4H), 0,89 (t, 6H).

[0353] Se preparó ácido 3-(butilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico según el procedimiento general por el Ejemplo C sustituyendo el 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonil)-propilsulfonamido)benzoato de metilo por 2,6-difluoro-3-(N-(butilsulfonil)-butilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,05 (s a, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,39 (sx, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ejemplo Q**[0354]**

45

Ácido 2,6-difluoro-3-(2-metilpropilsulfonamido)benzoico

50

[0355] Se preparó 2,6-difluoro-3-(N-(2-metilpropilsulfonil)-2-metilpropil-sulfonamido)benzoato de metilo según el procedimiento general por el Ejemplo B sustituyendo el cloruro de propano-1-sulfonilo por cloruro de 2-metilpropilsulfonilo. m/z (EM-CL) M+1 = 428,4.

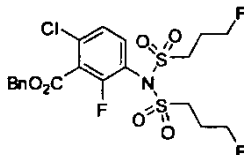
[0356] Se preparó ácido 2,6-difluoro-3-(2-metilpropilsulfonamido)benzoico según el procedimiento general por

55

el Ejemplo C sustituyendo el 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonyl)-propilsulfonamido)benzoato de metilo por 2,6-difluoro-3-(N-(2-metilpropilsulfonyl)-2-metilpropilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,01 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,22(dd, 1H), 3,02 (d, 2H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,03 (d, 6H); m/z (EM-CL) M+1 = 294,3.

5 Ejemplo R

[0357]



10

6-Cloro-2-fluoro-3-(3-fluoro-N-(3-fluoropropilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de bencilo

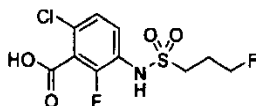
[0358] Se preparó 6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoro-N-(3-fluoropropilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de bencilo (92%) según el procedimiento general por el Ejemplo K, Etapa B, sustituyendo el cloruro de propano-1-sulfonyl por cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonyl.

15

Ejemplo S

[0359]

20



Ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico

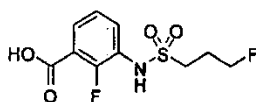
[0360] Se preparó ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico (71%) según el procedimiento general por el Ejemplo L sustituyendo el 6-cloro-2-fluoro-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de bencilo por 6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoro-N-(3-fluoropropilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de bencilo.

25

Ejemplo T

[0361]

30



Ácido 2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico

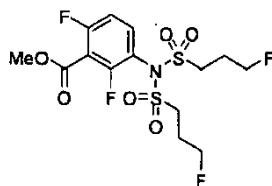
35

[0362] Se preparó ácido 2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico (81%) según el procedimiento general por el Ejemplo M sustituyendo el ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico.

40 Ejemplo U

[0363]

45



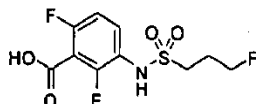
2,6-Difluoro-3-(3-fluoro-N-(3-fluoropropilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de metilo

[0364] Se añadió lentamente cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonyl (14,3 ml, 129 mmoles) a una disolución de

3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (24,1 g, 129 mmoles) y piridina (31,2 ml, 386 mmoles) en CH₂Cl₂ (360 ml). La mezcla de reacción se agitó durante dos días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno. Entonces, la mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato sódico saturado, HCl 1 N y salmuera, luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en un aceite dando 2,6-difluoro-3-(3-fluoro-N-(3-fluoropropilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo (38,1 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) 7,69 (dt, 1H), 7,00 (dt, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,56 (dd, 2H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,32-2,15 (m, 2H).

Ejemplo V

[0365]

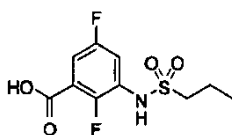


Ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico

[0366] Se disolvió 2,6-difluoro-3-(N-(3-fluoropropilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato (38 g, 120 mmoles) en 5:2 de THF/MeOH (250 ml) y se añadió una disolución de hidróxido de litio (8,77 g, 366 mmoles) en agua (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mayoría de los disolventes orgánicos se eliminaron luego a vacío. Se añadió lentamente HCl 2,5 N (500 ml) a la mezcla, y el sólido resultante se filtró y se aclaró con éter frío dando ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico como un sólido (29,3 g, rendimiento del 81%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) 9,85 (s, 1H), 7,54 (dt, 1H), 7,21 (dt, 1H), 4,54 (td, 2H), 2,20-2,00 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H).

Ejemplo W

[0367]



Ácido 2,5-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

[0368] Etapa A: Se disolvió ácido 2,5-difluorobenzoico (2,01 g, 9,90 mmoles, rendimiento del 31,3%) en ácido sulfúrico concentrado (25 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió ácido nítrico (1,46 ml, 34,8 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución se extrajo con DCM (3 X) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:1 de hexanos:1% de HCOOH/EtOAc) dando ácido 2,5-difluoro-3-nitrobenzoico (2,01 g, 31,3%) como un sólido.

[0369] Etapa B: Se disolvió ácido 2,5-difluoro-3-nitrobenzoico (2,00 g, 9,847 mmoles) en MeOH (60 ml). Se añadió TMSCl (6,220 ml, 49,24 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró dando aproximadamente 20 ml, y los cristales producidos se filtraron y se secaron bajo alto vacío proporcionando 2,5-difluoro-3-nitrobenzoato de metilo (1,55 g, 72,4%) como un sólido cristalino.

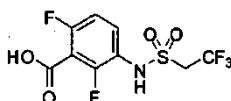
[0370] Etapa C: Se preparó 3-amino-2,5-difluorobenzoato de metilo (96,5%) según el procedimiento general por el Ejemplo B, Etapa B, sustituyendo el 2,6-difluoro-3-nitrobenzoato de metilo por 2,5-difluoro-3-nitrobenzoato de metilo.

[0371] Etapa D: Se preparó 2,5-difluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo según el procedimiento general por el Ejemplo B, Etapa C, sustituyendo el 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo por 3-amino-2,5-difluorobenzoato de metilo.

[0372] Etapa E: Se preparó ácido 2,5-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (83,8%, dos etapas) según el procedimiento general por el Ejemplo C sustituyendo el 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo por 2,5-difluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,67 (s a, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 3,17-3,21 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 2H), 0,95-0,99 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) *M*-1 = 278,1.

Ejemplo X

[0373]



5

Ácido 2,6-difluoro-3-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)benzoico

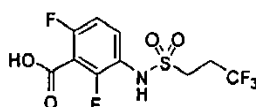
[0374] Etapa A: Se añadió lentamente cloruro de 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo (459 ml, 4,15 mmoles) a una disolución de 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (311 g, 1,66 mmoles) y piridina (0,806 ml, 9,97 mmoles) en diclorometano (8,92 ml, 139 mmoles), mientras que se aplicaba enfriamiento externo usando un baño de hielo seco con acetona. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos, y se quitó el baño de hielo seco. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante otra hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 X 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y luego se concentró en un aceite. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 15% de EtOAc/hexano dando 2,6-difluoro-3-(2-trifluoroetilsulfonamido)benzoato de metilo como un sólido (513 mg, rendimiento del 92,6%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,10-8,01 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

[0375] Etapa B: Se preparó ácido 2,6-difluoro-3-(2-trifluoroetilsulfonamido)benzoico según el procedimiento general por el Ejemplo C sustituyendo el 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonil)-propilsulfonamido)benzoato de metilo por 2,6-difluoro-3-(2-trifluoroetilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 14,08 (s a, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,25 (t, 1H), 3,15-3,11 (s, 2H).

Ejemplo Y

25

[0376]

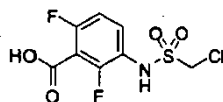
Ácido 2,6-difluoro-3-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)benzoico

[0377] Etapa A: Se preparó 2,6-difluoro-3-(N-(3,3,3-trifluoropropilsulfonil)-3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)benzoato de metilo según el procedimiento general por el Ejemplo B sustituyendo el cloruro de propano-1-sulfonilo por cloruro de 3,3,3-trifluoropropilsulfonilo. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,05-7,99 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 4,62 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89-3,74 (m, 4H), 2,26-2,11 (m, 4H).

[0378] Etapa B: Se preparó ácido 2,6-difluoro-3-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)benzoico según el procedimiento general por el Ejemplo C sustituyendo el 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonil)-propilsulfonamido)benzoato de metilo por 2,6-difluoro-3-(N-(3,3,3-trifluoropropilsulfonil)-3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 14,05 (s a, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H).

Ejemplo Z

[0379]

Ácido 2,6-difluoro-3-(2-clorometilsulfonamido)benzoico

50

[0380] Etapa A: Se preparó 2,6-difluoro-3-(N-(2-clorometilsulfonil)-2-clorometil-sulfonamido)benzoato de metilo según el procedimiento general por el Ejemplo B sustituyendo el cloruro de propano-1-sulfonilo por cloruro de 2-clorometilsulfonilo. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,02 (s, 3H).

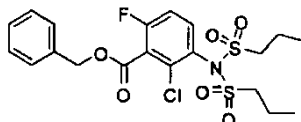
55

[0381] Etapa B: Se preparó ácido 2,6-difluoro-3-(2-clorometilsulfonamido)benzoico según el procedimiento

general por el Ejemplo C sustituyendo el 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonyl)-propilsulfonamido)benzoato de metilo por 2,6-difluoro-3-(N-(2-clorometilsulfonyl)-2-clorometilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN ^1H (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 14,10 (s a, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,28 (t, 1H), 3,19-3,15 (s, 2H).

5 Ejemplo AB

[0382]



10

2-Cloro-6-fluoro-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de bencilo

[0383] Etapa A: Se preparó 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoato de bencilo (56%) según el procedimiento general por el Ejemplo K sustituyendo la 4-cloro-2-fluoroanilina por 2-cloro-4-fluoroanilina. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,48-7,32 (m, 5H), 7,11-7,05 (1, 1H), 6,94-6,89 (q, 1H), 5,53-5,49 (s, 2H), 5,41-5,39 (s, 2H).

15

[0384] Etapa B: Se disolvió 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoato de bencilo (330 mg, 1,2 mmoles) en diclorometano seco (11,8 ml). Se añadió trietilamina (0,494 ml, 3,54 mmoles), y la mezcla se enfrió a 0°C. Entonces se añadió cloruro de propano-1-sulfonyl (0,332 ml, 2,95 mmoles) mediante jeringuilla. Una vez se completó la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (11 ml) y se lavó con agua (2 X 50 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo resultante se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (5% al 40%) de acetato de etilo-hexano dando 2-cloro-6-fluoro-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de bencilo (413 mg, 0,840 mmoles, rendimiento del 71,1%). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,00-7,94 (q, 1H), 7,59-7,52 (t, 1H), 7,50-7,35 (m, 5H), 5,48-5,44 (s, 2H), 3,80-3,60 (m, 4H), 1,89-1,75 (m, 4H), 1,05-0,98 (t, 6H).

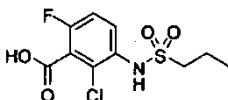
20

25

Ejemplo AC

[0385]

30



Ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

[0386] Etapa A: Se disolvió 2-cloro-6-fluoro-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de bencilo (413,2 mg, 0,840 mmoles) en THF (8,4 ml) y LiOH acuoso 2,0 M (1,26 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas y luego se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a un pH de 0 con HCl 1,0 M (5,0 ml) y luego se ajustó a pH de 4 usando bicarbonato sódico saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 X). Los extractos se lavaron con agua (2 X) y salmuera (1 X), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron dando 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoato de bencilo (174,5 mg, 0,4523 mmoles, rendimiento del 53,9%). EM (APCI-neg) m/z = 384,1 (M-H).

40

[0387] Etapa B: Se disolvió 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoato de bencilo (174,5 mg, 0,4523 mmoles) en 3:1 de dioxano:agua (7,5 ml) y se trató con hidróxido de bario (100,7 mg, 0,5879 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas y luego se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a un pH de 0 con HCl concentrado. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10 minutos, después de lo cual el pH se ajustó a un pH de 4 usando bicarbonato sódico saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 X). Los extractos se lavaron con agua (2 X) y salmuera (1 X), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron dando ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (75,7 mg, 0,2560 mmoles, rendimiento del 56,6%). EM (APCI-neg) m/z = 293,9 (M-H).

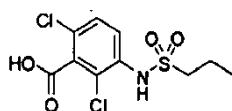
45

50

Ejemplo AD

[0388]

55



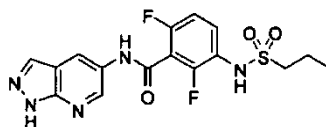
Ácido 2,6-dicloro-3-(propilsulfonamido)benzoico

5 **[0389]** Etapa A: Se disolvió ácido 2,6-dicloro-3-nitrobenzoico (2,13 g, 9,03 mmoles) en 2:1 de THF:NH₄Cl acuoso saturado y se enfrió a 0°C. La mezcla se trató con cinc (11,8 g, 181 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de papel GF/F mientras se aclaraba con THF. La mezcla se acidificó hasta un pH de 1 usando HCl 1,0 M y se extrajo con 15% de 2-propanol:DCM (3 X). Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron dando ácido 3-amino-2,6-diclorobenzoico (1,40 g, 6,82 mmoles, rendimiento del 75,5%). EM (APCI-neg) *m/z* = 203,6 (M-H).

10 **[0390]** Etapa B: Se disolvió ácido 3-amino-2,6-diclorobenzoico (1,40 g, 6,82 mmoles) en diclorometano seco (66,7 ml). Se añadió trietilamina (4,09 ml, 29,4 mmoles) y la mezcla se enfrió a 0°C. Lugo se añadió cloruro de propano-1-sulfonilo (2,48 ml, 22 mmoles) mediante jeringuilla. Una vez se había completado la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a vacío y se diluyó con éter dietílico. La mezcla se lavó con NaOH 0,25 M (80 ml) y la fase acuosa se acidificó hasta un pH de 1 usando HCl 1,0 M. La fase acuosa se extrajo con 15% de 2-propanol:DCM (2 X 300 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró dando ácido 2,6-dicloro-3-(propilsulfonamido)benzoico (1,55 g, 4,96 mmoles, rendimiento del 74,4%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,77-9,75 (s, 1H), 7,84-7,80 (d, 1H), 7,71-7,68 (d, 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 1,89-1,70 (m, 2H), 1,05-1,03 (m, 3H).

Ejemplo 1

25 **[0391]**



2,6-Difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

30 **[0392]** Etapa A: Se suspendieron 1H-pirazol-5-amina (5,3 g, 64 mmoles) y 2-bromomalonaldehído (9,9 g, 64 mmoles) en ácido acético (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo N₂ durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró dando un sólido. Los sólidos brutos se suspendieron en MeOH (200 ml) y se absorbieron sobre gel de sílice (200 g). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1), hexanos/acetato de etilo (2:1), dando 5-bromo-1H-pirazol[3,4-b]piridina como un sólido (3,1 g, 25%).

35 **[0393]** Etapa B: Se añadió en porciones NaH (0,082 g, 2,06 mmoles, suspensión al 60% en aceite mineral) a una disolución fría (0°C) de 5-bromo-1H-pirazol[3,4-b]piridina (0,204 g, 1,03 mmoles) en THF seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos antes de añadir gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (0,31 ml, 0,292 mmoles) mediante una jeringuilla. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se extinguió cuidadosamente con agua (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (50:1), dando 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol[3,4-b]piridina (0,146 g, 43%) como un aceite.

40 **[0394]** Etapa C: Se añadió Pd₂(dibencilidenacetona)₃ ("Pd₂dba₃"; 0,031 g, 0,033 mmoles) a una suspensión de 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol[3,4-b]piridina (0,110 g, 0,335 mmoles), carbamato de terc-butilo (0,118 g, 1,00 mmoles), Xantphos (0,039 g, 0,067 mmoles), Cs₂CO₃ (0,163 g, 0,503 mmoles) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos y se calentó a reflujo bajo argón durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (9:1), dando 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (0,100 g, 82%) como un aceite.

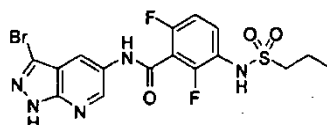
50 **[0395]** Etapa D: Se disolvió 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (0,100 g, 0,274 mmoles) en HCl 4 N en dioxano (8 ml) y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. Los sólidos resultantes se suspendieron en DCM y se

neutralizaron con trietilamina. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo, dando 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,036 g, 95%) como un aceite.

[0396] Etapa E: Se disolvieron 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,036 g, 0,027 mmoles), ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (0,075 g, 0,27 mmoles), EDCI (0,056 g, 0,30 mmoles) y HOBt (0,040 g, 0,30 mmoles) en DMF (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), y las fases orgánicas se lavaron con agua (3 X 30 ml). Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1), dando 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida (0,064 g, 60%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 394,2.

Ejemplo 2

[0397]



N-(3-Bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0398] Etapa A: Se añadió gota a gota bromo (1,91 ml, 37,1 mmoles) a una disolución de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina (2,6 g, 21,8 mmoles) en CHCl₃ (100 ml), y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se recogió en acetato de etilo (200 ml) y NaHCO₃ saturado (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron dando 3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (3,7 g, 86%) como un sólido.

[0399] Etapa B: Se añadió en porciones NaH (1,8 g, 44,9 mmoles, suspensión al 60% en aceite mineral) a una disolución fría (0°C) de 3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (3,7 g, 18,7 mmoles) en THF seco (50 ml). Después de 10 minutos se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (5,3 g, 28,0 mmoles). Se quitó el baño frío, y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dispuso en un baño de hielo, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se extinguió cuidadosamente con agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (7:3), dando 3-bromo-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (4,6 g, 70%) como un sólido.

[0400] Etapa C: Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético ("TFAA"; 7,3 ml, 52,2 mmoles) durante 20 minutos a una disolución helada de nitrato de tetrabutilamonio (16,4 g, 52,2 mmoles) en DCM (200 ml). La disolución resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos y se transfirió a una disolución helada de 3-bromo-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (4,6 g, 13,1 mmoles) en DCM (20 ml) mediante cánula. Se quitó el baño frío, y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con DCM/hexanos (2:1), dando 3-bromo-5-nitro-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (4,2 g, 81%) como un sólido.

[0401] Etapa D: Se añadió SnCl₂ dihidratado (0,85 g, 3,79 mmoles) a una suspensión de 3-bromo-5-nitro-1-tosil-1H-indazol (0,300 g, 0,76 mmoles) en acetato de etilo (25 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió con NaHCO₃ saturado (25 ml). La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1) dando 3-bromo-1-tosil-1H-imidazol-5-amina (0,256 g, 92%) como un sólido.

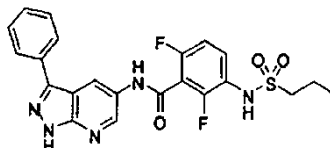
[0402] Etapa E: Se añadió K₂CO₃ (0,233 g, 1,68 mmoles) a una disolución de 3-bromo-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,206 g, 0,56 mmoles) en MeOH/H₂O (3:1, 8 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se recogió en agua (10 ml), y el pH se ajustó a aproximadamente 7 con ácido acético. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:4), dando 3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,036 g, 30%) como un sólido.

[0403] Etapa F: Se preparó N-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-

(propilsulfonamido)benzamida según el Ejemplo 1, Etapa E, usando 3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,061 g, 76%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 472,2, 474,2.

5 Ejemplo 3

[0404]



10

2,6-Difluoro-N-(3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0405] Etapa A: Se añadió N-yodosuccinimida (8,1 g, 34,1 mmoles) a una disolución de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (4,5 g, 22,7 mmoles) en dicloroetano (100 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con THF (300 ml). Las fases orgánicas se lavaron con Na₂S₂O₃ saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron dando un sólido. El producto bruto se trituró con DCM y acetato de etilo dando 5-bromo-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (5,5 g, 75%) como un sólido.

15

[0406] Etapa B: Se añadió en porciones NaH (1,31 g, 32,7 mmoles, suspensión al 60% en aceite mineral) a una disolución fría (0°C) de 5-bromo-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (5,3 g, 16,4 mmoles) en DMF seca (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos antes de añadir gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (4,91 ml, 27,8 mmoles) mediante una jeringuilla. Se quitó el baño frío, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se dispuso en un baño de hielo, se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se extinguió cuidadosamente con agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (20:1) dando 5-bromo-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (6,59 g, 89%) como un sólido.

20

25

[0407] Etapa C: Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-diclorometano (0,017 g, 0,02 mmoles) a una suspensión de 5-bromo-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,185 g, 0,41 mmoles), ácido fenilborónico (0,050 g, 0,41 mmoles) y Na₂CO₃ (0,064 g, 0,61 mmoles) en éter dimetílico ("DME")/EtOH/H₂O (5:2:1, 8 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos y luego se calentó a 90°C bajo argón durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (50:1) dando 5-bromo-3-fenil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,080 g, 49%) como un aceite.

30

35

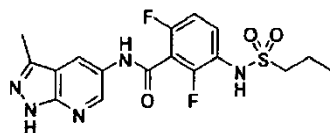
[0408] Etapa D: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el ejemplo 1, Etapas C, D y E, usando 5-bromo-3-fenil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,0 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,1(m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 470,3.

40

Ejemplo 4

45

[0409]



50

2,6-Difluoro-N-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0410] Etapa A: Un recipiente de reacción de 5 ml se cargó con 3-metil-1H-pirazolo-5-amina (68 mg, 0,70 mmoles), nitromalonaldehído de sodio monohidratado (121 mg, 0,77 mmoles) y AcOH (2 ml). El matraz se calentó a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Al día siguiente, la mezcla se vertió en agua (10 ml), y el precipitado se filtró y se aclaró con agua (3 X 5 ml). El precipitado se trituró con Et₂O mínimo dando 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina como un sólido (65 mg, rendimiento del 52%).

55

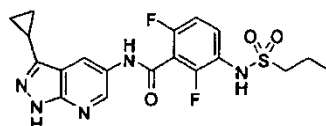
[0411] Etapa B: Un matraz redondo de 25 ml se cargó con 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (39 mg, 0,22 mmoles) y 10% (en peso) de Pd sobre carbono activo (12 mg, 0,011 mmoles). Se añadió EtOH (10 ml), y luego se pasó H₂ por la mezcla de reacción durante 15 minutos. El recipiente se dejó con agitación bajo un globo de H₂ durante 4 horas, después de lo cual se filtró a través de un filtro de PVDF de 0,45 µm. Los volátiles se eliminaron dando 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina como un sólido (30 mg, rendimiento del 92%).

[0412] Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el ejemplo 1, Etapa E, usando 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (28 mg, rendimiento del 65%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,24 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,61-8,59 (m, 1H), 8,56-8,54 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,15-3,11 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H). *m/z* (APCI-pos) M+1 = 410,1.

[0413] Etapa C, sustituida la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina del Ejemplo 1, Etapa E.

Ejemplo 5

[0414]



N-(3-Ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0415] Etapa A: Se preparó 3-ciclopropil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazol-5-amina por 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina.

[0416] Rendimiento de la Etapa A: 9,67 g (83%)

[0417] Etapa B: Se preparó 3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina según el Ejemplo 4, Etapa B, sustituyendo la 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por 3-ciclopropil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

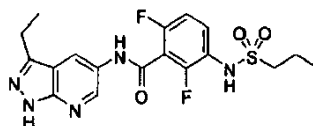
[0418] Rendimiento de la Etapa B: 7,92 g (86%)

[0419] Etapa C: Se preparó N-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida según el ejemplo 4, Etapa C, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,19 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 2H), 2,32-2,26 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,03-0,93 (m, 7H). *m/z* (APCI-pos) M+1 = 436,1.

[0420] Rendimiento de Etapa C: 5,22 g (52%)

Ejemplo 6

[0421]



N-(3-Etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0422] Etapa A: Se preparó 3-etil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazol-5-amina por 3-etil-1H-pirazol-5-amina.

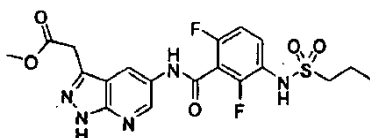
[0423] Etapa B: Se preparó 3-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina según el Ejemplo 4, Etapa B, sustituyendo la 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por 3-etil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

[0424] Etapa C: Se preparó N-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida según el Ejemplo 4, Etapa C, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-etil-1H-pirazolo[3,4-

b]piridin-5-amina. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,25 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,63-8,61 (m, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 2H), 2,94 (q, J = 15,2, 7,6 Hz, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,32 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H). *m/z* (APCI-pos) M+1= 424,1.

5 Ejemplo 7

[0425]



10

2-(5-(2,6-Difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetato de metilo

[0426] Etapa A: Se preparó ácido 2-(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acético según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazol-5-amina por ácido 2-(5-amino-1H-pirazol-3-il)acético.

15

[0427] Etapa B: Un vial de reacción cónico se cargó con ácido 2-(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acético (20,0 mg, 0,0900 mmoles), MeOH (2 ml) y clorotrimetilsilano (114 µl, 0,900 mmoles). El recipiente de reacción se cerró y se dispuso en un bloque de calentamiento a 65°C durante 18 horas. Al día siguiente, los volátiles se eliminaron, y el residuo se trituró con Et₂O. El sólido resultante se eliminó por filtración. La concentración del filtrado proporcionó 2-(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetato de metilo, que se pasó directamente a la siguiente etapa.

20

[0428] Etapa C: Se preparó 2-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetato de metilo según el Ejemplo 4, Etapa B, sustituyendo la 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por 2-(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetato de metilo.

25

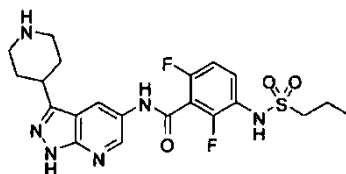
[0429] Etapa D: Se preparó 2-(5-(2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetato de metilo según el Ejemplo 4, Etapa C, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 2-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetato de metilo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,69-8,67 (m, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,13-3,09 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H). *m/z* (APCI-pos) M+1 = 468,0.

30

Ejemplo 8

[0430]

35



2,6-Difluoro-N-(3-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0431] Etapa A: Un vial de reacción cónico de 5 ml se cargó con 4-(2-cianoacetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (348 mg, 1,379 mmoles), hidracina monohidratada (329,4 µl, 6,896 mmoles) y EtOH (4 ml). El recipiente de reacción se cerró y se calentó a 80°C durante 20 horas. Los volátiles se eliminaron dando 4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como una espuma (367 mg, 99%).

[0432] Etapa B: Se preparó 4-(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazol-5-amina por 4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

45

[0433] Etapa C: Se preparó 4-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo según el Ejemplo 4, Etapa B, sustituyendo la 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por 4-(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

50

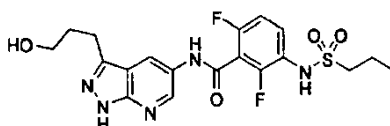
[0434] Etapa D: Se preparó 4-(5-(2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo según el Ejemplo 4, Etapa C, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 4-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

55

[0435] Etapa E: Se trató 4-(5-(2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7 mg, 0,01 mmoles) con una disolución 0,5 M de HCl en dioxano (0,5 ml, 2 mmoles) a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron a vacío dando clorhidrato de 2,6-difluoro-N-(3-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida como un sólido (5 mg, 83%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87-8,90 (m, 1H), 8,62-8,58 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 3,76-3,52 (m, 3H), 3,33-3,22 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H). *m/z* (APCI-pos) M+1 = 479,2.

10 Ejemplo 9

[0436]



15 2,6-Difluoro-N-(3-(3-hidroxipropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0437] Etapa A: Se añadió NaOH 1 N (15,9 ml, 15,9 mmoles) a una disolución de 3-yodo-1-tosil-1H-indazol-5-amina (4,2 g, 10,6 mmoles) en THF/MeOH (4:1, 100 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH se ajustó a aproximadamente 7 con ácido acético, y la mezcla de reacción se concentró. Los sólidos resultantes se recogieron en agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (9:1), hexanos/acetato de etilo (4:1), dando 3-bromo-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,9 g, 74%) como un sólido.

[0438] Etapa B: Se añadió trietilamina (4 ml) a una disolución de 3-bromo-5-nitro-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,825 g, 3,40 mmoles), terc-butildimetil(prop-2-iniloxi)silano (0,89 g, 5,09 mmoles) en THF (20 ml). Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (0,119 g, 0,170 mmoles) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de añadir CuI (0,065 g, 0,34 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo argón durante 40 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1), dando 3-(3-(terc-butildimetilsililoxi)prop-1-inil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,193 g, 17%) como un sólido.

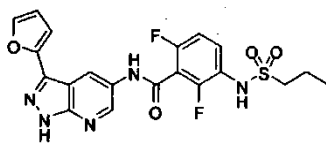
[0439] Etapa C: Se añadió 10% (en peso) de Pd sobre carbono activo (0,017 g, 0,016 mmoles) a una disolución de 3-(3-(terc-butildimetilsililoxi)prop-1-inil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,053 g, 0,160 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo/EtOH (1:1, 6 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y luego se agitó bajo un globo de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de papel GF/F. La torta de filtración se aclaró con acetato de etilo, y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (2:1), hexanos/acetato de etilo (1:1), dando 3-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,028 g, 57%) como un aceite.

[0440] Etapa D: Se preparó N-(3-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,034 g, 66%) según el Ejemplo 1, Etapa E, usando 3-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina.

[0441] Etapa E: Se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio ("TBAF"; 0,12 ml, 0,12 mmoles, 1,0 M en THF) a una disolución de N-(3-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,034 g, 0,060 mmoles) en THF (4,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo, acetato de etilo/MeOH (50:1), dando 2,6-difluoro-N-(3-(3-hidroxipropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,014 g, 52%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,7 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,1-3,0 (m, 4H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 452,3.

55 Ejemplo 10

[0442]



2,6-Difluoro-N-(3-(furan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

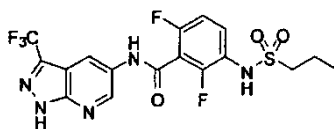
5 **[0443]** Etapa A: Se preparó 3-(furan-2-il)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazol-5-amina por 3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-amina.

10 **[0444]** Etapa B: Se preparó 3-(furan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina según el Ejemplo 4, Etapa B, sustituyendo la 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por 3-(furan-2-il)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

15 **[0445]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-(furan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el Ejemplo 4, Etapa C, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-(furan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,90 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,96-8,94 (m, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 7,92-7,91 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H). m/z (APCI-pos) M+1 = 462,1.

Ejemplo 11

20 **[0446]**



2,6-Difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

25 **[0447]** Etapa A: Se añadió diisopropilamida de litio (8,2 ml, 14,8 mmoles, 1,8 M en heptano) a THF (20 ml) enfriado a -78°C en un baño de nieve carbónica/acetona. Se añadió gota a gota 2-fluoropiridina (1,07 ml, 12,4 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 3 horas. Se añadió gota a gota trifluoroacetato de etilo (2,06 ml, 17,2 mmoles) a la suspensión. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se vertió en ácido clorhídrico 1 M (35 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron dando el hidrato de 2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoropiridin-3-il)etanona (1,9 g, 90%) como un semisólido.

35 **[0448]** Etapa B: Se añadió hidracina hidratada (3,06 ml, 63,0 mmoles) a 2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoropiridin-3-il)etanona (1,9 g, 9,0 mmoles) en etanol absoluto (50 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se evaporó dando un sólido, que se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con otra porción de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron dando 3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,43 g, 85%) como un sólido.

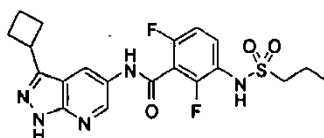
40 **[0449]** Etapa C: Se añadió anhídrido trifluoroacético (2,6 ml, 18,7 mmoles) a una disolución de nitrato de tetrabutilamonio (5,7 g, 18,7 mmoles) en diclorometano (50 ml) enfriado a 0°C en un baño de hielo. Después de 5 minutos se añadió 3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,5 g, 2,67 mmoles) en porciones. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con bicarbonato sódico acuoso saturado, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a un aceite. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (2:1), dando 5-nitro-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,19 g, 31%) como un sólido.

50 **[0450]** Etapa D: Se añadió SnCl₂·2H₂O (1,3 g, 5,7 mmoles) a 5-nitro-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,19 g, 0,82 mmoles) en acetato de etilo (20 ml). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La disolución amarilla enfriada se trató con bicarbonato sódico acuoso diluido. La suspensión resultante se filtró a través de Celite, y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo. Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó dando 3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,17 g, 99%) como una película.

[0451] Etapa E: Se preparó 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida según el Ejemplo 1, Etapa E, usando 3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,0055 g, 1,3%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,77 (s a, 2H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,06 (t, 3H). *m/z* (APCI-pos) M-1 = 462,2.

Ejemplo 12

[0452]



N-(3-Ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

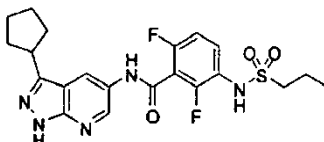
[0453] Etapa A: Se preparó 3-ciclobutil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazol-5-amina por 3-ciclobutil-1H-pirazol-5-amina.

[0454] Etapa B: Se preparó 3-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina según el Ejemplo 4, Etapa B, sustituyendo la 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por 3-ciclobutil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

[0455] Etapa C: Se preparó N-(3-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida según el Ejemplo 4, Etapa C, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-ciclobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,29 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,62-8,60 (m, 1H), 8,60-8,57 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 4H), 2,16-2,04 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H). *m/z* (APCI-pos) M+1 = 450,1.

Ejemplo 13

[0456]



N-(3-Ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

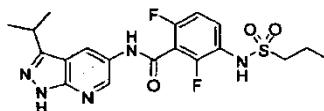
[0457] Etapa A: Se preparó 3-ciclopentil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazol-5-amina por 3-ciclopentil-1H-pirazol-5-amina.

[0458] Etapa B: Se preparó 3-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina según el Ejemplo 4, Etapa B, sustituyendo la 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por 3-ciclopentil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

[0459] Etapa C: Se preparó N-(3-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida según el Ejemplo 4, Etapa C, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,22 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,64-8,62 (m, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,92-1,66 (m, 8H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H). *m/z* (APCI-pos) M+1 = 464,2.

Ejemplo 14

[0460]

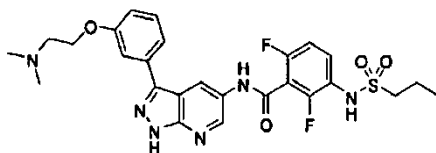


2,6-Difluoro-N-(3-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0461] Etapa A: Se preparó 3-isopropil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazol-5-amina por 3-isopropil-1H-pirazol-5-amina.

[0462] Etapa B: Se preparó 3-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina según el Ejemplo 4, Etapa B, sustituyendo la 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por 3-isopropil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

[0463] Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el Ejemplo 4, Etapa C, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,24 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,68-8,65 (m, 1H), 8,60-8,57 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 3,40-3,31 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H). m/z (APCI-pos) M+1 = 438,1.

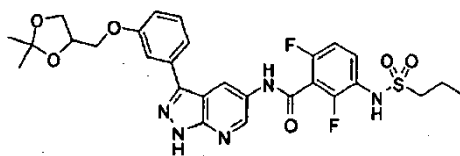
Ejemplo 15**[0464]**N-(3-(3-(2-(Dimetilamino)etoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0465] Etapa A: Se añadió gota a gota diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (1,56 g, 7,34 mmoles) a una disolución a 0°C de 3-bromofenol (1,155 g, 6,68 mmoles), 2-(dimetilamino)etanol (0,65 g, 7,34 mmoles) y trifetilfosfina (1,93 g, 7,34 mmoles) en THF (20 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 16 horas, y luego los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y HCl 1 N (20 ml), y la fase acuosa se recogió y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se neutralizó con NaHCO₃ saturado (50 ml), se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄). La purificación mediante cromatografía en sílice (eluyendo con 4% de MeOH/DCM) proporcionó 2-(3-bromofenoxi)-N,N-dimetiletanamina (1,03 g, 63%) como un aceite.

[0466] Etapa B: Una mezcla de 2-(3-bromofenoxi)-N,N-dimetiletanamina (500 mg, 2,05 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,629 g, 2,48 mmoles), KOAc (0,603 g, 6,14 mmoles) y PdCl₂(dppf)·DCM (0,050 g, 0,0614 mmoles) se suspendió en dioxano (6 ml) y se desgasificó con argón durante 10 minutos. La mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas. Entonces, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de papel GF/F. El filtrado se lavó con 5% de NaCl acuoso (2 X 50 ml), se secó (MgSO₄) y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 8% de MeOH/DCM) dando N,N-dimetil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etanamina (111 mg, 19%) como un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,28 (m, 3H), 7,05-7,01 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 1,34 (s, 12H).

[0467] Etapa C: Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,0075 g, 0,0065 mmoles) a una suspensión de N-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,031 g, 0,065 mmoles), N,N-dimetil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etanamina (0,029 g, 0,098 mmoles) y K₂CO₃ (0,072 g, 0,52 mmoles) en MeCN/H₂O (4:1, 1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 160°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de papel GF/F. La torta de filtración se aclaró con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se transfirió a un embudo de separación y las fases orgánicas se lavaron con agua (3 X 20 ml). Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con DCM/MeOH (10:1), DCM/MeOH (10:1), que contiene 1% de trietilamina dando N-(3-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,010 g, 27%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,3 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,5 (s, 6H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 559,1.

Ejemplo 16**[0468]**



N-(3-(3-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

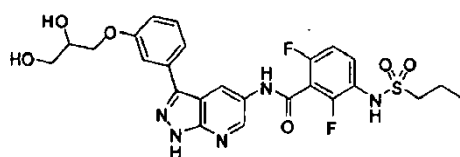
5 **[0469]** Etapa A: Se preparó 4-((3-bromofenoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (rendimiento al 81%) siguiendo el Ejemplo 15, Etapa A, sustituyendo el 2-(dimetilamino)etanol por (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol.

10 **[0470]** Etapa B: Se preparó 2-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-4,4,5,5-tetratrietil-1,3,2-dioxaborolano (rendimiento del 77%) siguiendo el Ejemplo 15, Etapa B, sustituyendo la 2-(3-bromofenoxi)-N,N-dimetiletanamina por 4-((3-bromofenoxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,39 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

15 **[0471]** Etapa C: Se preparó N-(3-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (rendimiento del 71%) siguiendo el Ejemplo 15, Etapa C, sustituyendo la N,N-dimetil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etanamina por 2-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,1 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 3H), 3,9 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,4 (s, 3H), 1,3 (s, 3H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 600,3.

Ejemplo 17

25 **[0472]**

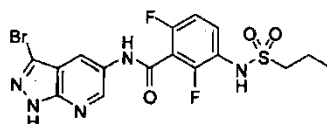


N-(3-(3-(2,3-Dihidroxi)propoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

30 **[0473]** Se añadió HCl 1 N (1,0 ml) a una disolución de N-(3-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,050 g, 0,083 mmoles) en THF/MeOH (2:1, 3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml) y NaHCO₃ saturado (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo dando N-(3-(3-(2,3-dihidroxi)propoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,008 g, 17%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6-7,4 (m, 3H), 7,1 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 560,1.

40 **Ejemplo 18**

[0474]



N-(3-Bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

45 **[0475]** Etapa A: Se añadió trimetilaluminio (0,21 ml, 0,41 mmoles, disolución 2,0 M en tolueno) a una suspensión fría (0°C) de 3-bromo-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,050 g, 0,136 mmoles) en tolueno (10 ml). Se quitó el baño frío, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo (0,060 g, 0,15 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a

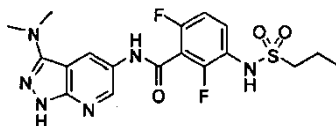
50

90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se añadió cuidadosamente disolución acuosa al 30% de tartrato de potasio y sodio (50 ml), y la emulsión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

[0476] Etapa B: Se añadió K_2CO_3 (0,151 g, 1,09 mmoles) a una disolución de N-(3-bromo-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzamida (0,100 g, 0,136 mmoles) en MeOH/H₂O (4:1, 10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (2:1), hexanos/acetato de etilo (1:1), dando N-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,024 g, 37%, 2 etapas) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1(m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 472,2, 474,2.

Ejemplo 19

[0477]



N-(3-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0478] Etapa A: Una suspensión de 1H-pirazol-5-amina (0,804 g, 9,48 mmoles) y nitromalonaldehído de sodio monohidratado (1,56 g, 9,96 mmoles) en ácido acético (12 ml) se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (50 ml). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con agua (3 X 20 ml) y se secaron a vacío dando 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,40 g, 84%) como un sólido.

[0479] Etapa B: Se añadió NaOH 4 N (5,12 ml, 20,5 mmoles) a una disolución fría (0°C) de 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,84 g, 5,12 mmoles) en dioxano (30 ml), seguido de bromo (1,05 ml, 20,5 mmoles). Se quitó el baño frío, y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se extinguió con Na₂S₂O₃ saturado (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (9:1), dando 3-bromo-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,10 g, 88%) como un sólido.

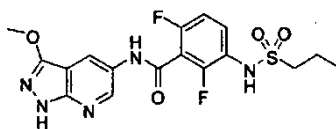
[0480] Etapa C: Se añadió 40% de dimetilamina en agua (2,6 ml, 21 mmoles) a una disolución de 3-bromo-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,063 g, 0,26 mmoles) en DMF (6,0 ml), y la mezcla se dispuso en un reactor de microondas a 140°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (3 X 50 ml). Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1), dando N,N-dimetil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (0,012 g, 22%) como un sólido.

[0481] Etapa D: Se preparó N3,N3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,5-diamina (0,008 g, 78%) según el Ejemplo 4, Etapa B, sustituyendo la 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por N,N-dimetil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina.

[0482] Etapa E: Se preparó N-(3-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,007 g, 35%) según el Ejemplo 4, Etapa C, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por N3,N3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,5-diamina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 8H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 439,1.

Ejemplo 20

[0483]



2,6-Difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

- 5 **[0484]** Etapa A: Se disolvió 5-bromo-2-cloronicotinato de metilo (10,04 g, 40,08 mmoles) en EtOH seco (400 ml). Se añadió hidracina hidratada (8,97 ml, 120,3 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 8 horas. El precipitado se filtró y se lavó con 1:1 de EtOH/Et₂O dando 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol (7,23 g, 84%) como un sólido.
- 10 **[0485]** Etapa B: Se disolvieron 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol (8,68 g, 40,56 mmoles) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (16,50 ml, 121,7 mmoles) en DMSO (250 ml). Se añadió NaOH en polvo (2,433 g, 60,84 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X), NaHCO₃ acuoso saturado (3 X), salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron dando un sólido aceitoso. Este sólido se trituró con EtOAc y se secó dando 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol (7,0 g, 51,7%) como un sólido.
- 15 **[0486]** Etapa C: Se disolvió 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol (0,200 g, 0,599 mmoles) en DMF. Se añadió hidruro de sodio (0,0287 g, 0,718 mmoles) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,0448 ml, 0,718 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La disolución se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (3 X), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en un aceite, que se purificó por cromatografía en columna (2:1 de hexano/EtOAc) dando 5-bromo-3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,11 g, 52,3%) como un aceite.
- 20 **[0487]** Etapa D: Se recogieron 5-bromo-3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,109 g, 0,313 mmoles), carbamato de terc-butilo (0,110 g, 0,939 mmoles), Cs₂CO₃ (0,153 g, 0,470 mmoles), Pd₂dba₃⁺CHCl₃ (0,0324 g, 0,0313 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9 dimetilxanteno (0,0362 g, 0,0626 mmoles) en THF, se desgasificaron con argón durante 15 minutos y se calentaron a reflujo durante la noche. La disolución se repartió entre agua y EtOAc. La porción orgánica se lavó con agua (3 X), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en un aceite que se purificó por cromatografía en columna (4:1 de hexano/EtOAc) dando 3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (0,0298 g, 24,8%) como un aceite.
- 25 **[0488]** Etapa E: Se disolvió 3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (0,0159 g, 0,0414 mmoles) en ácido trifluoroacético (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró dando 3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina, que se usó directamente en la siguiente etapa.
- 30 **[0489]** Etapa F: Se disolvieron 3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,0118 g, 0,0414 mmoles), ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (0,0127 g, 0,0455 mmoles), EDCI (0,00873 g, 0,0455 mmoles) y HOBt (0,00615 g, 0,0455 mmoles) en DMF (1,5 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (3 X), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en un aceite, que se purificó por cromatografía en columna (4:1 a 3:2 de hexano/EtOAc) dando 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,003 g, 13,3%) como un aceite.
- 35 **[0490]** Etapa G: Se recogió 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,0030 g, 0,0055 mmoles) en TFA (2 ml) y se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (1:1 de hexano/EtOAc) dando 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,0021 g, 90%) como un sólido.
- 40 RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 8,65-8,66 (m, 2H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,16-3,19 (m, 2H), 1,84-1,90 (m, 2H), 1,03-1,07 (m, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 426,1.
- 45 **[0491]** Los siguientes compuestos en la Tabla 1 se prepararon siguiendo los procedimientos anteriores.
- 50

Tabla 1

Ej. nº	Estructura	Nombre	EM / RMN
21		N-(3-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,0 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,1 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 504,2, 506,2
22		2,6-difluoro-N-(3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 520,1
23		N-(3-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 506,3
24		2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,2 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 538,2
25		N-(3-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (d, J=6,4 Hz, 2H); 7,2 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 506,2
26		2,6-difluoro-N-(3-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,8 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 488,2

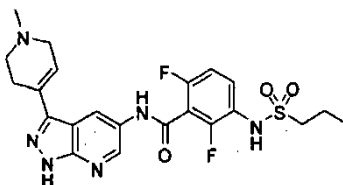
Ej. n°	Estructura	Nombre	EM / RMN
27		2,6-difluoro-N-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,9 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 488,2
28		N-(3-(2,3-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 506,3
29		2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,2 (s a, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,6 (s a, 1H), 8,4 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 471,2
30		2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7-7,6 (m, 5H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 471,2
31		N-(3-(3-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,9 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,4 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 504,2, 506,2
32		2,6-difluoro-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,9 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1(t, J=7,6 Hz, 3H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 474,2

Ej. nº	Estructura	Nombre	EM / RMN
33		N-(3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,9 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,9 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,1 (m, 3H), 4,2 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,9 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,4 (s, 6H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 559,1
34		N-(3-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,9 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,1 (m, 1H), 3,7 (s, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,4 (s, 6H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 529,1
35		N-(3-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (s, 6H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 481,1
36		2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-vinil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,9 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,1 (m, 1H), 5,6 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 420,2
37		2,6-difluoro-N-(3-isobutil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,8 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,0 (d, J=6,0 Hz, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 452,1
38		2,6-difluoro-N-(3-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 1,9-1,8 (m, 4H), 1,1-1,0 (m, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 438,1

Ej. n°	Estructura	Nombre	EM / RMN
39		2,6-difluoro-N-(3-(3-(morfolinometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,7 (m, 4H), 3,6 (s, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,5 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 571,1
40		2,6-difluoro-N-(3-morfolino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,9 (m, 4H), 3,4 (m, 4H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 481,1
41		N-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(ciclopropilmetilsulfonamido)-2,6-difluorobenzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 13,19 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 3,13 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 1,12-1,04 (m, 1H), 1,03-0,97 (m, 2H), 0,98-0,92 (m, 2H), 0,61-0,56 (m, 2H), 0,39-0,34 (m, 2H); m/z (APCI-pos) M+1 = 448,1
42		2,6-difluoro-N-(3-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,6 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 425,1

Ejemplo 43**[0492]**

5



2,6-Difluoro-N-(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

- 10 **[0493]** Etapa A: Se preparó 4-(5-(2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (30%) según el procedimiento general por el Ejemplo 15, Etapa C, sustituyendo la N,N-dimetil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etanamina por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (Eastwood, Paul R. "A versatile synthesis of 4-aryl tetrahydropyridines via palladium mediated Suzuki cross-coupling with cyclic vinyl boronates" Tetrahedron

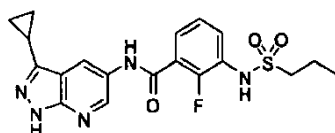
Lett. 41(19) (2000): pág. 3705-3708).

[0494] Etapa B: Una disolución de 4-(5-(2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (27 mg, 0,47 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml). Después de 2 horas, los volátiles se eliminaron a presión reducida, dejando la sal de ácido trifluoroacético de 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida (22 mg, rendimiento cuantitativo).

[0495] Etapa C: Se añadió 37% de formaldehído acuoso (100 µl) a una disolución de 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida (22 mg, 0,046 mmoles) en 5:1 de CH₂Cl₂/MeOH (6 ml), seguido de una gota de AcOH. Después de 5 minutos se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (49 mg, 5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (10:90:1 de MeOH/CHCl₃/NH₄OH) dando 2,6-difluoro-N-(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida como un sólido blanco (14 mg, 62%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,90-8,88 (m, 1H), 8,62-8,60 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,57-6,53 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,08-1,04 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 491,0.

Ejemplo 44

[0496]

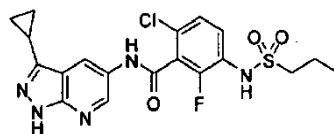


N-(3-Ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0497] Se preparó N-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (84%) según el procedimiento general por el Ejemplo 1, Etapa E, sustituyendo la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina y sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,15 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,63-8,61 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,03-0,94 (m, 7H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 416,3.

Ejemplo 45

[0498]

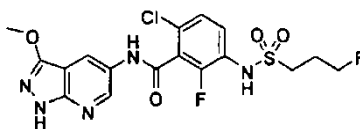


6-Cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0499] Se preparó 6-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (85 %) según el procedimiento general por el Ejemplo 1, Etapa E, sustituyendo la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina y sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,19 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,99 (s a, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,56-8,54 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,03-0,92 (m, 7H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 452,1.

Ejemplo 46

[0500]

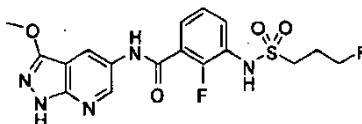


6-Cloro-2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

5 **[0501]** Se preparó 6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida (42% durante dos etapas) según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapas F y G, sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,61 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,59-8,57 (s, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 460,0.

Ejemplo 47

[0502]

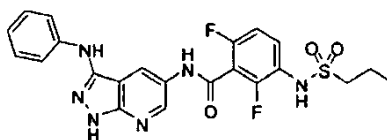


2-Fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

20 **[0503]** Se preparó 2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida (47% durante dos etapas) según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapas F y G, sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,65-8,63 (s, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,21-2,07 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 426,1.

Ejemplo 48

[0504]



2,6-Difluoro-N-(3-(fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

35 **[0505]** Etapa A: Se añadió NaH (0,165 g, 4,11 mmoles, suspensión al 60% en aceite mineral) en porciones a una disolución fría (0°C) de 3-bromo-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,5 g, 2,06 mmoles) en DMF seca (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos, y se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,617 ml, 3,50 mmoles) mediante una jeringuilla. Se quitó el baño frío, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se dispuso en un baño de hielo, se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se extinguió cuidadosamente con agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (20:1), dando 3-bromo-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,636 g, 83%) como un sólido.

45 **[0506]** Etapa B: Se añadió anilina (0,035 ml, 0,386 mmoles), Pd₂dba₃ (0,024 g, 0,0257 mmoles), Xantphos (0,030 g, 0,0714 mmoles), K₃PO₄ (0,120 g, 0,566 mmoles) a una suspensión de 3-bromo-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,096 g, 0,257 mmoles) en tolueno (10 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró dando el producto bruto 5-nitro-N-fenil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina. Este material se usó sin purificación en la siguiente etapa.

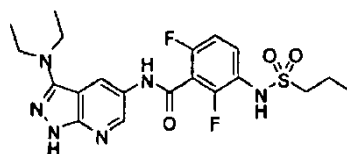
50 **[0507]** Etapa C: Se añadió SnCl₂ dihidratado (0,243 g, 1,28 mmoles) a una suspensión de 5-nitro-N-fenil-1-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (0,099 g, 0,257 mmoles) en acetato de etilo (25 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml). La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1), hexanos/acetato de etilo (1:2), dando N3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,5-diamina (0,012 g, 21% durante 3 etapas) como un sólido.

[0508] Etapa D: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-(fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el Ejemplo 1, Etapa E, usando N3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,5-diamina (10 mg, rendimiento del 39%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,8 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 487,1.

Ejemplo 49

[0509]



N-(3-(dietilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0510] Etapa A: Se preparó N-(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetamida (930 mg, rendimiento del 74%) según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazol-5-amina por 1H-pirazol-3,5-diamina.

[0511] Etapa B: Una mezcla de N-(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetamida (530 mg, 2,40 mmoles), EtOH (2,4 ml, 1M) y HCl concentrado (37%) (2,5 ml, 68,6 mmoles) se calentó a 85°C durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron dando clorhidrato de 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (500 mg, rendimiento del 97%) como un sólido.

[0512] Etapa C: Se suspendió clorhidrato de 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en EtOAc (300 ml) y agua (100 ml). La mezcla se trató con una disolución 2 M de NaOH (1027 µl, 2,05 mmoles). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 X 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró dando 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (275 mg, rendimiento del 75%) como un sólido.

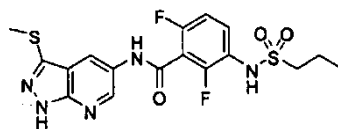
[0513] Etapa D: Se añadieron acetaldehído (0,258 g, 5,86 mmoles) y una gota de ácido acético a una disolución de 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (0,105 g, 0,586 mmoles) en THF/dicloroetano ("DCE") (12 ml, 1:1). Se añadió NaBH(OAc)₃ (1,24 g, 5,86 mmoles), y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se extinguió con agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (9:1), hexanos/acetato de etilo (4:1), dando N,N-dietil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (22 mg, rendimiento del 16%) como un sólido.

[0514] Etapa E: Se preparó N3,N3-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,5-diamina (10 mg, rendimiento del 52%) según el Ejemplo 2, Etapa D, sustituyendo la 3-bromo-5-nitro-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por N,N-dietil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina.

[0515] Etapa F: Se preparó N-(3-(dietilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (13 mg, rendimiento del 57%) según el Ejemplo 1, Etapa E, sustituyendo la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por N3,N3-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,5-diamina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,5 (m, 4H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,2 (m, 6H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 467,1.

Ejemplo 50

[0516]



2,6-Difluoro-N-(3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

5 **[0517]** Etapa A: Se añadió gota a gota 2-cianoacetato de etilo (2,00 ml, 18,7 mmoles) a una suspensión fría (0°C) de NaH (1,50 g, 37,5 mmoles, 60% en aceite mineral) en benceno (20 ml), seguido de la adición de CS₂ (1,7 ml, 28,1 mmoles). Se añadió DMF (4 ml) lentamente. La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de añadir Mel (3,52 ml, 56,2 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió benceno (50 ml) y la suspensión amarilla se inactivó con agua con hielo. La fase orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1), dando 2-ciano-3,3-bis(metiltio)acrilato de etilo (2,2 g, 54%) como un sólido.

15 **[0518]** Etapa B: Una disolución de 2-ciano-3,3-bis(metiltio)acrilato de etilo (2,2 g, 10,1 mmoles) e hidracina (0,325 ml, 10,1 mmoles) en 2-propanol (20 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1), dando 5-amino-3-(metiltio)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,2 g, 59%) como un sólido. *m/z* (APCI-pos) M+1 = 202,0.

20 **[0519]** Etapa C: Se disolvió 5-amino-3-(metiltio)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,2 g, 5,96 mmoles) en una disolución de LiOH (1,14 g, 47,7 mmoles) en MeOH/H₂O (40 ml, 9:1). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con agua, y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (4 X 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron dando 3-(metiltio)-1H-pirazol-5-amina (0,61 g, 79%) como un sólido. *m/z* (APCI-pos) M+1 = 130,0.

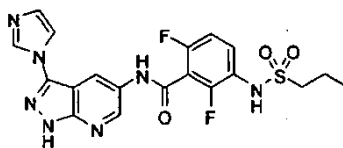
25 **[0520]** Etapa D: Se preparó 3-(metiltio)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina según el Ejemplo 4, Etapa A, usando 3-(metiltio)-1H-pirazol-5-amina (0,600 g, 83%), *m/z* (APCI-nega) M-1 = 209,2.

30 **[0521]** Etapa E: Se preparó 3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina según el Ejemplo 4, Etapa B, usando 3-(metiltio)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,500 g, 97%). *m/z* (APCI-pos) M+1 = 181,1.

35 **[0522]** Etapa F: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el Ejemplo 1, Etapa E, usando 3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,075 g, 61%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 442,0.

Ejemplo 51

40 **[0523]**



N-(3-(1H-imidazol-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

45 **[0524]** Etapa A: Se añadieron imidazol (280 mg, 4,1 mmoles), carbonato de potasio (1,40 g, 10 mmoles), L-prolina (95 mg, 0,82 mmoles) y yoduro cuproso (78 mg, 0,41 mmoles) a 3-bromo-5-nitro-pirazolopiridina (500 mg, 2,1 mmoles) en DMSO (5 ml). La mezcla resultante se calentó en un vial cerrado a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y 10% de alcohol isopropílico ("IPA")/DCM. La suspensión resultante se filtró a través de Celite, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con otra porción de 10% de IPA/DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron dando 3-(1H-imidazol-1-il)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (220 mg, rendimiento del 46%) como un sólido.

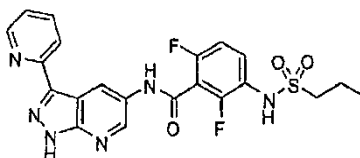
55 **[0525]** Etapa B: Se añadió SnCl₂·2H₂O (1,03 g, 4,56 mmoles) a 3-(1H-imidazol-1-il)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (210 mg, 0,912 mmoles) en acetato de etilo (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y se trató gota a gota con bicarbonato sódico acuoso

saturado. La suspensión se agitó durante 30 minutos y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó dando 3-(1H-imidazol-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (90 mg, rendimiento del 49%) como un sólido.

5 **[0526]** Etapa C: Se añadió ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (140 mg, 0,495 mmoles), HOBT·H₂O (89 mg, 0,584 mmoles) y EDCI (120 mg, 0,674 mmoles) a 3-(1H-imidazol-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (90 mg, 0,450 mmoles) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. El acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un aceite. El producto bruto se purificó por
10 cromatografía en columna (10:1 de DCM:MeOH), que fue seguido de trituración con DCM dando N-(3-(1H-imidazol-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (57,7 mg, rendimiento del 28%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,80 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 3,14-3,09 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,06 (t, 3H); *m/z* (ESI-pos) M+1 462,2.

15 Ejemplo 52

[0527]



20 2,6-Difluoro-3-(3-propilsulfonamido)-N-(3-piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

25 **[0528]** Etapa A: Se disolvió 3-(2-piridil)-3-oxopropanonitrilo (3,0 g, 0,37 moles) en etanol (22 ml) y se trató con hidracina (1,9 ml, 0,062 moles) a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con salmuera y se extrajo en acetato de etilo (2 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 2-20% de metanol en cloruro de metileno dando 3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (3,0 g, rendimiento del 91%).

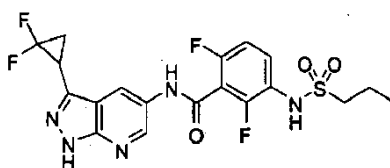
30 **[0529]** Etapa B: Un recipiente de reacción de 50 ml se cargó con 3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (1,5 g, 9,4 mmoles), nitromalonaldehído de sodio monohidratado (1,54 g, 9,8 mmoles) y agua (9 ml). El matraz se calentó a 100°C durante la noche, y la mezcla de reacción enfriada se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) dando 3-(piridin-2-il)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina bruta (2,0 g, rendimiento del 88%) como un sólido.

35 **[0530]** Etapa C: Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 3-(piridin-2-il)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,10 g, 0,41 mmoles) y dicloruro de estaño (1,0 g, 5,2 mmoles) en acetato de etilo (10 ml) y metanol (10 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por
40 cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10-60% de metanol en cloruro de metileno dando 3-(piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (52 mg, rendimiento del 59%) como un sólido.

45 **[0531]** Etapa D: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el Ejemplo 1, Etapa E, usando 3-(piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (52 mg, rendimiento del 45%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,98 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,29 (d, J = 2,3, 1H), 8,77 (d, J = 2,3, 1H), 8,74 (d, J = 3,5, 1H), 8,19 (d, J = 8,0, 1H), 7,93 (t, J = 7,8, 1H), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 473,1.

50 Ejemplo 53

[0532]



N-(3-(2,2-Difluorociclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0533] Etapa A: Una disolución de acetonitrilo (0,97 ml, 18,5 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se enfrió a -78°C y se trató con n-butil-litio en hexanos (11,7 ml, 19,0 mmoles) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y luego se añadió 2,2-difluorociclopropanocarboxilato de n-butilo (3,0 g, 16,8 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (25 ml) y se acidificó mediante la adición de 10% de ácido clorhídrico acuoso. Las fases orgánicas se extrajeron en éter dietílico (3 X 30 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron dando 3-(2,2-difluorociclopropil)-3-oxo-propionitrilo bruto (2 g).

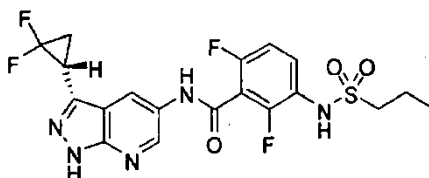
[0534] Etapa B: Se disolvió 3-(2,2-difluorociclopropil)-3-oxo-propionitrilo bruto (2 g) en etanol (18 ml) y se trató con hidracina (2,5 ml, 0,050 moles) a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con salmuera y se extrajo en acetato de etilo (2 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1-15% de metanol en cloruro de metileno dando 3-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-5-amina (1,8 g, rendimiento del 54%).

[0535] Etapa C: Se preparó 3-(2,2-difluorociclopropano)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazol-5-amina por 3-(2,2-difluorociclopropano)-1H-pirazol-5-amina.

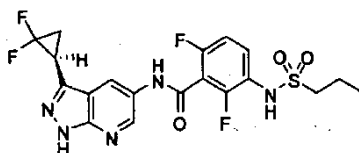
[0536] Etapa D: Se preparó 3-(2,2-difluorociclopropano)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina según el Ejemplo 4, Etapa B, sustituyendo la 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por 3-(2,2-difluorociclopropano)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

[0537] Etapa E: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-(2,2-difluorociclopropano)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el Ejemplo 4, Etapa C, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-(2,2-difluorociclopropano)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina. El producto final se purificó por cromatografía de fase inversa dando 2,6-difluoro-N-(3-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida racémica. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,60 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 10,06 - 9,31 (m, 1H), 8,70 (d, J = 2,2, 1H), 8,62 (d, J = 2,2, 1H), 7,54 (dd, J = 9,1, 15,0, 1H), 7,24 (t, J = 8,7, 1H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,60 - 2,51 (m, 2H), 2,30 - 2,05 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,03 - 0,95 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 472,1.

[0538] La 2,6-difluoro-N-(3-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida racémica se purificó usando HPLC quiral dando los enantiómeros puros:

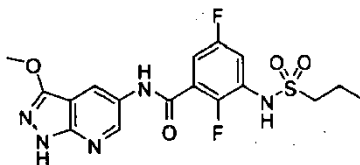


[0539] (R)-N-(3-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,60 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 10,03 - 9,30 (m, 1H), 8,70 (d, J = 2,2, 1H), 8,60 (d, J = 2,2, 1H), 7,54 (dd, J = 9,1, 15,0, 1H), 7,22 (t, J = 8,7, 1H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 2H), 2,32 - 2,05 (m, 1H), 1,84 - 1,70 (m, 1H), 1,03 - 0,95 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 472,1.



[0540] (S)-N-(3-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,60 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 10,10 - 9,27 (m, 1H), 8,69 (d, J = 2,2, 1H), 8,62 (d, J = 2,3, 1H), 7,54 (dd, J = 9,1, 15,0, 1H), 7,23 (t, J = 8,6, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,25 - 2,05 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,08 - 0,85 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 472,1.

Ejemplo 54**[0541]**



2,5-Difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

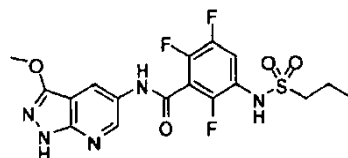
5 [0542] Etapa A: Se preparó 2,5-difluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa F, sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 2,5-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico.

10 [0543] Etapa B: Se preparó 2,5-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (57%, 2 etapas) según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa G, sustituyendo la 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida por 2,5-difluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,58 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 10,14 (s a, 1H), 7,36-7,46 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,21-3,25 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 2H), 0,98-1,01 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 426,1.

Ejemplo 55

[0544]

20



2,3,6-Trifluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-(propilsulfonamido)benzamida

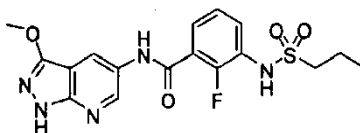
25 [0545] Etapa A: Se preparó 2,3,6-trifluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa F, sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 2,3,6-trifluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico.

30 [0546] Etapa B: Se preparó 2,3,6-trifluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (66%, 2 etapas) según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa G, sustituyendo la 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida por 2,3,6-difluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,63 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,18-3,22 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 2H), 0,98-1,01 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 442,2.

Ejemplo 56

[0547]

40



2-Fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

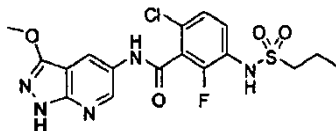
45 [0548] Etapa A: Se preparó 2-fluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa F, sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico.

50 [0549] Etapa B: Se preparó 2-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (74%, 2 etapas) según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa G, sustituyendo la 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida por 2-fluoro-N-(3-metoxi-1-(4-

metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 9,83 (s a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,13-3,17 (m, 2H), 1,76-1,78 (m, 2H), 0,97-1,00 (m, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 408,1$.

5 Ejemplo 57

[0550]



10

6-Cloro-2-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0551] Etapa A: Se preparó 6-cloro-2-fluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa F, sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico.

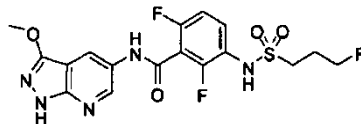
15

[0552] Etapa B: Se preparó 6-cloro-2-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (77%, 2 etapas) según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa G, sustituyendo la 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida por 6-cloro-2-fluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,60 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 9,97 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,15-3,19 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 2H), 0,97-1,01 (m, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 442,1, 444,0$.

20

25 Ejemplo 58

[0553]



30

2,6-Difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

[0554] Etapa A: Se preparó 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa F, sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico.

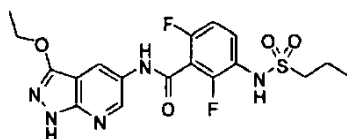
35

[0555] Etapa B: Se preparó 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida (64%, 2 etapas) según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa G, sustituyendo la 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida por 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12,60 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,94 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,49-4,52 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,24-3,28 (m, 2H), 2,07-2,21 (m, 2H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 444,1$.

40

45 Ejemplo 59

[0556]



50

N-(3-Etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0557] Etapa A: Se preparó 5-bromo-3-etoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (62%) según el

procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa C, sustituyendo el yoduro de metilo por yoduro de etilo.

[0558] Etapa B: Se preparó 3-etoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo (33%) según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa D, sustituyendo la 5-bromo-3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por 5-bromo-3-etoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

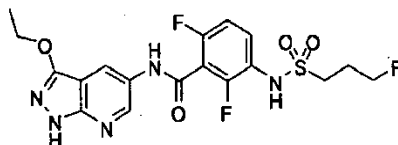
[0559] Etapa C: Se preparó 3-etoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (56%) según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa E, sustituyendo el 3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo por 3-etoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilcarbamato de terc-butilo.

[0560] Etapa D: Se preparó N-(3-etoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa F, sustituyendo la 3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-etoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina.

[0561] Etapa E: Se preparó N-(3-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (83%, 2 etapas) según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa G, sustituyendo la 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida por N-(3-etoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,60 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 9,97 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,15-3,19 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 2H), 0,97-1,01 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 442,1, 444,0.

Ejemplo 60

[0562]



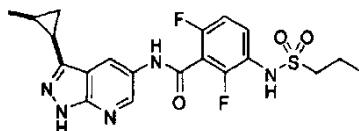
N-(3-Etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-b)-2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzamida

[0563] Etapa A: Se preparó N-(3-etoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzamida según el procedimiento general por ejemplo, Etapa F, sustituyendo la 3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-etoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina y sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico.

[0564] Etapa B: Se preparó N-(3-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzamida (82%, 2 etapas) según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa G, sustituyendo la 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida por N-(3-etoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzamida. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,94 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 4,61-4,64 (m, 1H), 4,49-4,52 (m, 1H), 4,36-4,42 (m, 2H), 3,24-3,28 (m, 2H), 2,08-2,20, 1,40-1,43 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 458,1.

Ejemplo 61

[0565]



2,6-Difluoro-N-(3-(cis-2-metilciclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0566] Etapa A: Se disolvió acetonitrilo (0,102 ml, 1,95 mmoles) en THF. Se añadió 2,2-dimetilpropan-1-olato de potasio (3,44 ml, 5,85 mmoles), seguido de la adición de 2-metilciclopropanocarboxilato de etilo (1,0 g, 7,80 mmoles). Después de cinco minutos, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y luego se repartió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (3 X), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando 3-(2-metilciclopropil)-3-

oxopropanonitrilo como un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

[0567] Etapa B: Se disolvió 3-(2-metilciclopropil)-3-oxopropanonitrilo (0,240 g, 1,95 mmoles) en etanol seco (3 ml). Se añadió hidracina monohidratada (0,728 ml, 9,75 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (5% de MeOH/DCM) proporcionó una mezcla de isómeros cis y trans que se separaron por HPLC quiral proporcionando 3-(cis-2-metilciclopropil)-1H-pirazol-5-amina (74 mg, 28% para dos etapas) como un aceite.

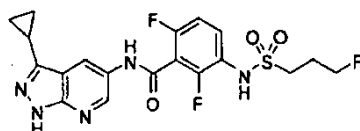
[0568] Etapa C: Se calentaron 3-(cis-2-metilciclopropil)-1H-pirazol-5-amina (0,0742 g, 0,541 mmoles) y nitromalonaldehído de sodio hidratado (0,0892 g, 0,568 mmoles) en AcOH a 90°C durante la noche. Se añadió agua, y el precipitado se recogió por filtración. Este sólido se recogió en agua como una suspensión y se calentó a reflujo durante dos días. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente, y los cristales resultantes se recogieron por filtración. El agua de cristalización se extrajo con DCM (3 X), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando un sólido, que se combinó con los cristales dando 3-(cis-2-metilciclopropil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (42 mg, 65%) como un sólido.

[0569] Etapa D: Se recogieron 3-(cis-2-metilciclopropil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,0462 g, 0,212 mmoles) y Pd/C en MeOH. Se pasó gas hidrógeno a través durante 10 minutos, y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 20 minutos. La disolución se filtró a través de Celite y se concentró dando 3-(cis-2-metilciclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina como un aceite, que se usó sin más purificación.

[0570] Etapa E: Se disolvieron 3-(cis-2-metilciclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,0399 g, 0,212 mmoles), ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (0,0651 g, 0,233 mmoles), EDCI (0,0488 g, 0,254 mmoles) y HOBt (0,0344 g, 0,254 mmoles) en DMF y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (3 X), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en un aceite, que se purificó por cromatografía en columna (1:2 de hexanos/EtOAc) dando 2,6-difluoro-N-(3-((1R,2S)-2-metilciclopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (66 mg, 69%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,16 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 3,11-3,15 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,32-1,34 (m, 1H), 1,14-1,22 (m, 3H) 0,99-1,02 (m, 3H), 0,78-0,83 (m, 3H); m/z (APCI-pos) M+1= 450,1.

Ejemplo 62

[0571]

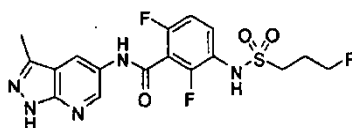


N-(3-Ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzamida

[0572] Se disolvieron 3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,024 g, 0,138 mmoles), ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico (0,045 g, 0,151 mmoles), EDCI (0,029 g, 0,151 mmoles) y HOBt (0,019 g, 0,138 mmoles) en DMF (0,52 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa dando N-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzamida (0,031 g, 50%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,17 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,28 (t, 1H), 4,62 (t, 1H), 4,51 (t, 1H), 3,29-3,23 (m, 3H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 1,01-0,93 (m, 3H); m/z (ES-MS) 454,2 (100,0%) [M+1].

Ejemplo 63

[0573]



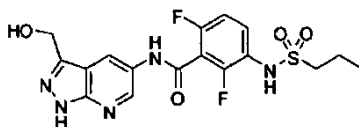
2,6-Difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

[0574] Se disolvieron 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,100 g, 0,675 mmoles, Ejemplo 4, Etapa B),

ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico (0,211 g, 0,709 mmoles), EDCI (0,136 g, 0,709 mmoles) y HOBt (0,091 g, 0,675 mmoles) en DMF (1,9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa dando 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida (0,085 g, 29%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,22 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,93 (s a, 1H), 8,60-8,59 (m, 1H), 8,55-8,54 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,62 (t, 1H), 4,50 (t, 1H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,20-2,07 (m, 2H); *m/z* (ES-MS) 428,1 (100,0%) [M+1].

Ejemplo 64

[0575]



2,6-Difluoro-N-(3-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0576] Etapa A: Un matraz redondo se cargó con 3-(benciloximetil)-1H-pirazol-5-amina (1,74 g, 8,56 mmoles, Honma, T. y col. "A Novel Approach for the Development of Selective Cdk4 Inhibitors: Library Design based on Locations of Cdk4 Specific Amino Acids Residues". J. Med. Chem. Vol. 44, No. 26 (2001): 4628-4640), nitromalonaldehído de sodio monohidratado (1,46 g, 9,42 mmoles) y ácido acético (8,7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y luego se extrajo con acetato de etilo (2 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 3-(benciloximetil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,37 g, 56%) como un sólido.

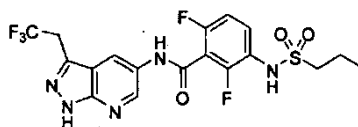
[0577] Etapa B: Se añadió BBr₃ (7,4 ml, 7,4 mmoles, 1 M en heptano) a una disolución de 3-(benciloximetil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,70 g, 2,46 mmoles) en diclorometano (25 ml) a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, seguido de la adición de acetato de etilo. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando (5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanol (417 mg, 87%), como un sólido.

[0578] [00510] Etapa C: Un vial de microondas cerrado se cargó con (5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanol (0,10 g, 0,515 mmoles), hierro (0,345 g, 6,18 mmoles), cloruro de amonio (0,110 g, 2,06 mmoles) y etanol:agua (2,25 ml, 4:1). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 110°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío dando (5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanol bruto que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

[0579] Etapa D: Se disolvieron (5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanol (0,040 g, 0,675 mmoles), ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (0,071 g, 0,256 mmoles), EDCI (0,049 g, 0,256 mmoles) y HOBt (0,033 g, 0,244 mmoles) en DMF (0,53 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa dando 2,6-difluoro-N-(3-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,051 g, 49%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,37 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,93 (s a, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,26 (t, 1H), 5,36 (t, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,00 (t, 3H); *m/z* (ES-MS) 426,1 (98,0%) [M+1].

Ejemplo 65

[0580]



2,6-Difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

[0581] Etapa A: Un matraz redondo se cargó con 3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-amina (0,145 g, 0,878 mmoles, documento WO 2008/005956), nitromalonaldehído de sodio monohidratado (0,150 g, 0,966 mmoles) y agua

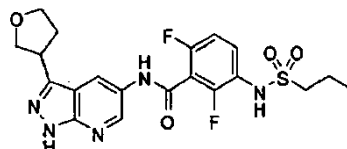
(3,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y posteriormente se extrajo con acetato de etilo (2 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 5-nitro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,078 g, 36%).

[0582] Etapa B: Se preparó 3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina según el Ejemplo 64, Etapa C, sustituyendo el (5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanol por 5-nitro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

[0583] Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida según el Ejemplo 64, Etapa D, sustituyendo el (5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanol por 3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,77 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 9,79 (s a, 1H), 8,72-8,71 (m, 1H), 8,64-8,63 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,14-3,10 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,00 (t, 3H); m/z (ES-MS) 478,1 (100,0%) [M+1].

Ejemplo 66

[0584]



2,6-Difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

[0585] Etapa A: Una disolución de KOt-amilo (1,7 M en tolueno, 7,47 ml, 12,7 mmoles) se añadió lentamente a una disolución de acetonitrilo (276 µl, 5,28 mmoles) en THF (14 ml, 0,3M). Se añadió gota a gota tetrahydrofuran-3-carboxilato de metilo (550 mg, 4,23 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, la mezcla se inactivó con HCl 0,5 M (30 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 X 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto 3-oxo-3-(tetrahydrofuran-3-il)propanonitrilo se pasó directamente a la Etapa B.

[0586] Etapa B: Se preparó 3-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazol-5-amina (195 mg, rendimiento del 30% para las Etapas A y B) según el Ejemplo 8, Etapa A, sustituyendo el 4-(2-cianoacetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo por 3-oxo-3-(tetrahydrofuran-3-il)propanonitrilo.

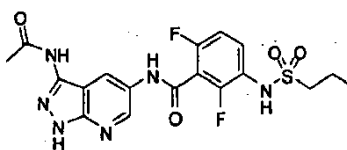
[0587] Etapa C: Se preparó 5-nitro-3-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (185 mg, rendimiento del 80%) según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazol-5-amina por 3-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazol-5-amina.

[0588] Etapa D: Se preparó 3-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (125 mg, rendimiento del 95%) según el Ejemplo 4, Etapa B, sustituyendo la 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por 5-nitro-3-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

[0589] Etapa E: Se preparó 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida según el Ejemplo 1, Etapa E, sustituyendo la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (130 mg, rendimiento del 57%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,39 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,65-8,62 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 3H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H), m/z (APCI-pos) M+1 = 466,1.

Ejemplo 67

[0590]



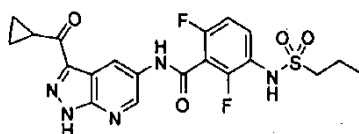
N-(3-Acetamido-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0591] Etapa A: Se preparó N-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetamida (82 mg, rendimiento del 96%) según el Ejemplo 4, Etapa B, sustituyendo la 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por N-(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetamida.

[0592] Etapa B: Se preparó N-(3-acetamido-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (51 mg, rendimiento del 51%) según el Ejemplo 1, Etapa E, sustituyendo la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por N-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetamida. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,23 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,73-8,71 (m, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 453,1.

Ejemplo 68

[0593]



N-(3-(Ciclopropanocarbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0594] Etapa A: Se añadió i-PrMgCl (0,32 ml, 0,64 mmoles) a 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (3,1 ml, 0,61 mmoles) en THF (3 ml) a 0°C. Después de 10 minutos se añadió otra porción de i-PrMgCl (0,32 ml, 0,64 mmoles). Después de 10 minutos se añadió gota a gota ciclopropanocarbaldéhidó puro (0,074 ml, 0,98 mmoles) y se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (5 ml) y cloruro de amonio acuoso, y se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml). El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc dando ciclopropil(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanol (0,052 g, 0,28 mmoles, rendimiento del 44,9%).

[0595] Etapa B: Se recogió ciclopropil(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanol (200 mg, 1,06 mmoles) en DCM (8 ml). Se añadió Dess-Martin (0,448 g, 1,06 mmoles) a esta disolución, que se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una disolución de 10% de tiosulfato de sodio en bicarbonato acuoso saturado y se produjo una disolución bifásica, que se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Las fases orgánicas se extrajeron con DCM (3 X 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía (EtOAc) proporcionó ciclopropil(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanona (100 mg, 50,5%) como un aceite, que cristalizó en reposo.

[0596] Etapa C: Se añadió NaH (0,030 g, 0,75 mmoles) a ciclopropil(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanona (100 mg, 0,534 mmoles) en DMF (2 ml) a 0°C. Después de 10 minutos se añadió cloruro de tosilo (0,13 g, 0,69 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se extinguió con hielo y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La cromatografía en columna proporcionó ciclopropil(1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanona (127 mg, 70%) como un aceite, que cristalizó en reposo.

[0597] Etapa D: Se añadió gota a gota TFAA (0,083 ml, 0,60 mmoles) durante 20 minutos a una disolución helada de nitrato de tetrabutilamonio (181 mg, 595 mmoles) en DCM (2 ml). La disolución resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos y se transfirió a una disolución helada de ciclopropil(1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanona (0,13 g, 0,37 mmoles) en DCM (2 ml) mediante cánula. Se quitó el baño frío, y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (4 ml) y se extrajo con DCM (3 X 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con DCM/hexanos (2:1) dando ciclopropil(5-nitro-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanona (0,076 g, 0,197 mmoles, rendimiento del 52,9%).

[0598] Etapa E: Se añadió NaOH (0,39 ml, 0,39 mmoles) a ciclopropil(5-nitro-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanona (0,076 g, 0,20 mmoles) en THF:MeOH (1 ml, 4:1). Después de disolverse el compuesto en aproximadamente 5 minutos, la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso (8 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 4 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron dando ciclopropil(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanona (0,040 g, 0,17 mmoles, rendimiento del 88%).

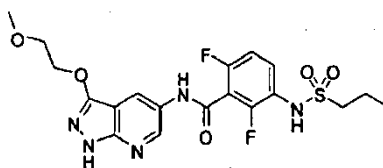
[0599] Etapa F: Se añadió SnCl₂ dihidratado (0,24 g, 1,1 mmoles) a ciclopropil(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanona (0,050 g, 0,22 mmoles) en EtOAc (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Entonces, la mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (5 ml), bicarbonato acuoso (5 ml) y se filtró a través de

Celite. Las fases orgánicas se extrajeron con EtOAc (3 X 5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron dando (5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)(ciclopropil)metanona (0,035 g, 0,17 mmoles, rendimiento del 80%).

[0600] Etapa G: Se preparó N-(3-(ciclopropanocarbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,002 mg, 70%) según el Ejemplo 1, Etapa E, usando (5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)(ciclopropil)metanona. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,99-9,02 (m, 1H), 8,79-8,82 (m, 1H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 3,09-3,15 (m, 2H), 2,70 (s, 1H), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,27-1,31 (m, 1H), 1,19-1,24 (m, 2H), 1,08-1,14 (m, 2H), 1,03-1,09 (m, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 462,2.

10 Ejemplo 69

[0601]



15

2,6-Difluoro-N-(3-(2-metoxietoxi)1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0602] Etapa A: Se añadió carbonato de cesio (25,3 g, 77,6 mmoles) a 3-yodo-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (15 g, 52 mmoles) en DMF (500 ml). Luego se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (10,57 ml, 77,58 mmoles), que se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se añadió agua (1 l) a la mezcla de reacción, que produjo un precipitado. Los sólidos se recogieron por filtración y se transfirieron a un matraz con la ayuda de i-PrOH. El concentrado se trituró con EtOAc/Et₂O (3:1 de EtOAc/Et₂O, 750 ml) dando 3-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (12,1 g, 29,5 mmoles, 56,9%) como un sólido.

20

[0603] Etapa B: Se suspendieron 3-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (2,0 g, 4,88 mmoles), 1,10-fenantrolina (0,879 g, 4,88 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,929 g, 4,88 mmoles), fluoruro de potasio (4,96 g, 34,1 mmoles) y 2-metoxietanol (11,1 g, 146 mmoles) en tolueno (65 ml) y se agitó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un tapón de sílice y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 6:4 de EtOAc-hexanos dando 1-(4-metoxibencil)-3-(2-metoxietoxi)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (400 mg, 1,12 mmoles, 22,9%).

25

30

[0604] Etapa C: Se añadieron Fe (0) (0,251 g, 4,49 mmoles) y cloruro de amonio (0,600 g, 11,2 mmoles) a 1-(4-metoxibencil)-3-(2-metoxietoxi)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (402 mg, 1,12 mmoles) en EtOH (8 ml) y agua (3,7 ml). La mezcla se agitó a 85°C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc-agua y se filtró a través de papel GF/F. El filtrado se diluyó con bicarbonato acuoso y se extrajo con EtOAc (3 X 12 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró dando 1-(4-metoxibencil)-3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (338 mg, 92%).

35

[0605] Etapa D: Se preparó 2,6-difluoro-N-(1-(4-metoxibencil)-3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (125 mg, 77,6%) según el Ejemplo 1, Etapa E, usando 1-(4-metoxibencil)-3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (89,7 mg).

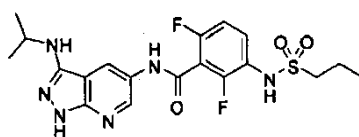
40

[0606] Etapa E: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (83 mg, 83,4%) según el Ejemplo 20, Etapa G, usando 2,6-difluoro-N-(1-(4-metoxibencil)-3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (125 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60-8,61 (m, 1H), 8,54-8,55 (m, 1H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 4,50-4,54 (m, 2H), 3,82-3,85 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,08-3,13 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 2H), 1,03-1,08 (m, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 491,1.

45

50 Ejemplo 70

[0607]



55

2,6-Difluoro-N-(3-(isopropilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(pronilsulfonamido)benzamida

[0608] Etapa A: Una disolución de NaOH (40 g, 999 mmoles) en H₂O (40 ml) se añadió lentamente mediante un embudo de adición de forma que la temperatura interna no superara 10°C a una disolución fría (0°C) de 2-cianoacetato de etilo (53,3 ml, 499,5 mmoles) y disulfuro de carbono (30,2 ml, 499,5 mmoles) en EtOH absoluto (600 ml). Una vez se había completado la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a 5°C. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración y se lavaron con EtOH (100 ml), éter (500 ml) y se secaron a vacío dando 2-ciano-3-etoxi-3-oxoprop-1-eno-1,1-bis(tiolato) de sodio (110,0 g, 97%) como un sólido.

[0609] Etapa B: Se introdujo 2-ciano-3-etoxi-3-oxoprop-1-eno-1,1-bis(tiolato) (110,0 g, 490 mmoles) a una disolución de NaOH (32,8 g, 819,4 mmoles) disuelto en agua (230 ml). La mezcla se calentó a 40°C durante 5 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La disolución se diluyó con EtOH (410 ml). Las fases se separaron, y la fase baja se diluyó con agua a un volumen total de 770 ml. La disolución se enfrió a 5°C, y se añadió sulfato de dimetilo (77,5 ml, 819,4 mmoles) a una tasa de forma que la temperatura interna se mantuviera por debajo 15°C. Una vez se había completado la adición, la temperatura se mantuvo a 15°C durante 20 minutos y luego entre 28-30°C durante 20 minutos. La disolución se enfrió a 15°C y se filtró. El filtrado se acidificó con HCl 4 N a pH de aproximadamente 2. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron a vacío dando ácido 2-ciano-3,3-bis(metil)acrilico (35,1 g, 34%) como un sólido.

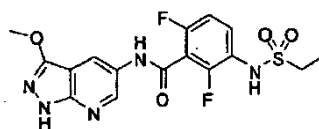
[0610] Etapa C: Se añadió gota a gota propan-2-amina (0,9 ml, 10,6 mmoles) a una disolución fría (0°C) de ácido 2-ciano-3,3-bis(metil)acrilico (0,500 g, 2,64 mmoles) en MeOH (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, la mezcla de reacción se concentró en un rotavapor teniendo cuidado de no calentar el baño de agua (temperatura del baño aproximadamente 20°C). El producto bruto (Z)-3-(isopropilamino)-3-(metil)acrilonitrilo se usó directamente en la etapa D.

[0611] Etapa D: Una mezcla de (Z)-3-(isopropilamino)-3-(metil)acrilonitrilo (0,413 g, 2,64 mmoles) e hidracina monohidratada (0,38 ml, 7,93 mmoles) en EtOH (6 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo, DCM/MeOH (9:1), dando N3-isopropil-1H-pirazol-3,5-diamina (0,231 g, 62% durante 2 etapas) como un aceite.

[0612] Etapa E: Una disolución de N3-isopropil-1H-pirazol-3,5-diamina (0,231 g, 1,85 mmoles) y nitromalonaldehído de sodio monohidratado (0,307 g, 1,95 mmoles) en agua (20 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el pH se ajustó a aproximadamente 6 con ácido acético. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a vacío dando N-isopropil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (0,243 g, 59%), *m/z* (APCI-neg) M-1 = 220,3.

[0613] Etapa F: Se preparó N3-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,5-diamina (0,200 g, 97%) según el Ejemplo 4, Etapa B, usando N-isopropil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 192,2.

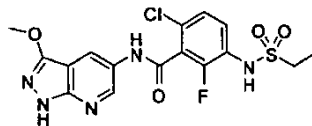
[0614] Etapa G: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-(isopropilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,100 g, 90%) según el Ejemplo 1, Etapa E, usando N3-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,5-diamina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,6 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,3 (d, J=6,2 Hz, 6H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 453,1.

Ejemplo 71**[0615]**3-(Etilsulfonamido)-2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

[0616] Se preparó 3-(etilsulfonamido)-2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa F, sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 3-(etilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,62-12,65 (s, 1H), 11,12-11,14 (s, 1H), 9,83-9,87 (s, 1H), 8,58-8,60 (m, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 4,02 (3, 3H), 3,11-3,18 (m, 2H), 1,26-1,31 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 410,1.

Ejemplo 72

[0617]



5

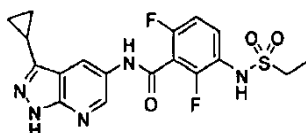
6-Cloro-3-(etilsulfonamido)-2-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]pyridin-5-il)benzamida

[0618] Se preparó 6-cloro-3-(etilsulfonamido)-2-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa F, sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 6-cloro-3-(etilsulfonamido)-2-fluorobenzoico, m/z (APCI-neg) M-1 = 426,1.

10

Ejemplo 73

[0619]



15

N-(3-Ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(etilsulfonamido)-2,6-difluorobenzamida

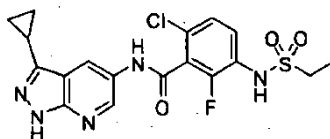
20

[0620] Se preparó N-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(etilsulfonamido)-2,6-difluorobenzamida según el procedimiento general por el Ejemplo 5 sustituyendo el ácido 3-(etilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico por ácido 3-(etilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 13,21-13,23 (s, 1H), 11,11-11,13 (s, 1H), 9,83-9,87 (s, 1H), 8,64-8,66 (m, 1H), 8,55-8,57 (m, 1H), 7,53-7,61 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 3,13-3,19 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 1H), 1,26-1,32 (m, 3H), 0,92-1,04 (m, 4H); m/z (APCI-neg) M-1 = 420,2.

25

Ejemplo 74

[0621]



30

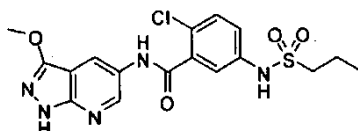
6-Cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(etilsulfonamido)-2-fluorobenzamida

[0622] Se preparó 6-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(etilsulfonamido)-2-fluorobenzamida según el procedimiento general por el Ejemplo 5 sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 6-cloro-3-(etilsulfonamido)-2-fluorobenzoico. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66-8,68 (s a, 1H), 8,46-8,47 (s a, 1H), 8,09-8,14 (m, 1H), 7,89-7,92 (m, 1H), 7,64-7,74 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 2H), 2,17-2,26 (m, 1H), 1,38-1,44 (m, 3H), 1,05-1,12 (m, 4H); m/z (APCI-neg) M-1 = 436,1.

40

Ejemplo 75

[0623]



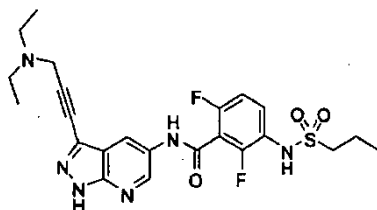
45

2-Cloro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-(propilsulfonamido)benzamida

[0624] Se preparó 2-cloro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-(propilsulfonamido)benzamida según el

procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa F, sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 2-cloro-5-(propilsulfonamido)benzoico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,59-8,63 (m, 1H), 8,47-8,51 (m, 1H), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,09-3,17 (m, 2H), 2,76-2,87 (m, 2H), 0,99-1,07(m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 422,8.

5

Ejemplo 76**[0625]**

10

N-(3-(3-(Dietilamino)prop-1-inil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0626] Etapa A: Se cargaron 3-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (3,5 g, 8,5 mmoles), EtOH (70 ml), agua (30 ml), Fe (0) (1,9 g, 34 mmoles) y NH₄Cl (4,6 g, 85 mmoles) a un matraz redondo de 250 ml. Esta mezcla se calentó hasta 80°C durante 4 horas, y luego se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de papel de filtro GF/F y se concentró para eliminar EtOH. Las fases orgánicas se extrajeron con EtOAc (2 X 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para conseguir 3-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (2,7 g, 74%) de producto bruto como un aceite.

20

[0627] Etapa B: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (76%) según el procedimiento general por el Ejemplo 1, Etapa E, sustituyendo la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina.

[0628] Etapa C: Se añadieron 2,6-difluoro-N-(3-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (100 mg, 0,156 mmoles), N,N-dietilprop-2-il-1-amina (19,1 mg, 0,172 mmoles), trietilamina (212,6 µl, 1,56 mmoles), yoduro de cobre (I) (1,19 mg, 0,00624 mmoles) y THF (10 ml) a un matraz redondo de 100 ml. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (7,21 mg, 0,00624 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 50°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con salmuera (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para conseguir N-(3-(3-(dietilamino)prop-1-inil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (115 mg, 88%) como un sólido.

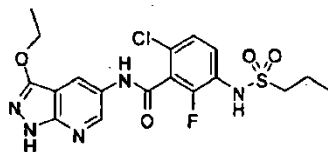
30

[0629] Etapa D: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (12%) según el procedimiento general por el Ejemplo 20, Etapa G, sustituyendo la 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida por N-(3-(3-(dietilamino)prop-1-inil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,45 (s a, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,70 (m, 5H), 1,82 (m, 3H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ -124,7 (SI), -115,5 (SI). *m/z* (APCI-pos) M+1 = 505,1.

40

Ejemplo 77**[0630]**

45

6-Cloro-N-(3-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0631] Etapa A: Una mezcla de 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol (0,4 g, 2,2 mmoles), DMAP (0,027 g, 0,22 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,53 g, 2,4 mmoles) se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se trató con EtOAc (200 ml), se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida dando el material

50

bruto. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (5:1 = hexano:EtOAc) dando 3-hidroxi-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,35 g, rendimiento del 56%). LRMS (ACPI neg) m/e 279,0 (M-1).

5 **[0632]** Etapa B: Una disolución de DIAD en THF (10 ml) se añadió lentamente mediante una bomba de jeringuilla bajo N₂ a temperatura ambiente durante 1 hora a una disolución de 3-hidroxi-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,35 g, 1,2 mmoles), EtOH (0,069 g, 1,5 mmoles) y PPh₃ (0,49 g, 1,9 mmoles). La mezcla de reacción se vertió sobre agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida dando el material bruto. El material bruto se trató con MeOH dando 3-etoxi-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo como un precipitado. El filtrado se concentró y se trató con una disolución (10:1 de hexano:EtOAc) para precipitar óxido de trifenilfosfina. Entonces, el filtrado se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 10:1 = hexano:EtOAc) dando 3-etoxi-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (total 0,237 g, rendimiento del 62%). LRMS (ACPI pos) m/e 209,0 ((M-Boc)+1).

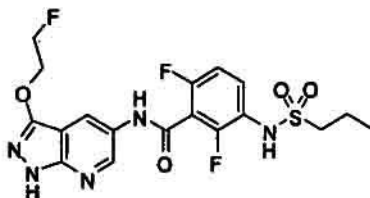
15 **[0633]** Etapa C: Una mezcla de 3-etoxi-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,237 g, 0,769 mmoles) y Pd/C (0,082 g, 0,0769 mmoles, 10% en peso) en disolución de THF-EtOH (relación 2:1, 15 ml) se agitó a temperatura ambiente. Luego se introdujo gas hidrógeno con un globo a la mezcla de reacción. Después de 2 horas, la mezcla se filtró con MeOH para eliminar el Pd/C y se concentró dando el producto deseado. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SiO₂, 5:1 = hexano:EtOAc) dando 5-amino-3-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,21 g, rendimiento del 98%). LRMS (ACPI pos) m/e 179,1 ((M-Boc)+1).

20 **[0634]** Etapa D: Una mezcla de ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (0,446 g, 1,51 mmoles), EDCI (0,723 g, 3,77 mmoles) y HOBt (0,578 g, 3,77 mmoles) en DMF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. Se añadió 5-amino-3-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,21 g, 0,755 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de Et₃N (0,53 ml, 3,77 mmoles). Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida dando el material bruto. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (10% de MeOH en CH₂Cl₂) dando 5-(6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzamido)-3-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, rendimiento del 22%).

25 **[0635]** Etapa E: Una mezcla de 5-(6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzamido)-3-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,090 g, 0,162 mmoles) y TFA (3,12 ml, 40,5 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida usando tolueno para destilar azeotrópicamente. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (5% de NH₃-MeOH 7 N en CH₂Cl₂) dando 6-cloro-N-(3-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (40 mg, rendimiento del 54%). LRMS (ACPI pos) m/e 456,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,98 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 4,40 (q, 2H), 3,16 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,42 (t, 3H), 0,99 (t, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO) δ -124,0.

Ejemplo 78

45 **[0636]**



2,6-Difluoro-N-(3-(2-fluoroetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

50 **[0637]** Etapa A: Se preparó 3-(2-fluoroetoxi)-5-nitro-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina a partir de 5-nitro-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol (0,24 g, 0,718 mmoles) según el procedimiento del Ejemplo 77, Etapa B, sustituyendo el etanol por 2-fluoroetanol. El material bruto se trató en la siguiente etapa sin más purificación. LRMS (ACPI pos) m/e 381,0 (M+1).

55 **[0638]** Etapa B: Una mezcla de 3-(2-fluoroetoxi)-5-nitro-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,273 g, 0,718 mmoles) y K₂CO₃ acuoso (1,8 ml, 2 M) en MeOH (14 ml) se calentó a 55°C durante 1 hora. Después de enfriarse

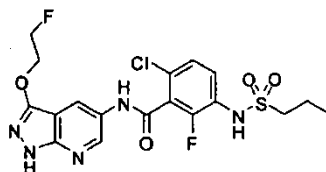
hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 10% de ácido cítrico acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró dando 3-(2-fluoroetoxi)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (1% de MeOH en CH₂Cl₂) dando 3-(2-fluoroetoxi)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina junto con un subproducto. LRMS (ESI pos) m/e 207,0 (M-F).

5
[0639] Etapa C: Se preparó 3-(2-fluoroetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina a partir de 3-(2-fluoroetoxi)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina según el procedimiento del Ejemplo 77, Etapa C. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SiO₂, 2% de NH₃-MeOH 7 N en CH₂Cl₂) dando el producto como un sólido (64 mg, rendimiento del 46%, procedimiento de 3 etapas). LRMS (APCI pos) m/e 197,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,0 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,46 (m, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO) δ -223,0.

10
[0640] Etapa D: Una mezcla de 3-(2-fluoroetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,020 g, 0,10 mmoles), ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (0,031 g, 0,11 mmoles), EDCI (0,021 g, 0,11 mmoles) y HOBt (0,017 g, 0,11 mmoles) en DMF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida dando 2,6-difluoro-N-(3-(2-fluoroetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (5% de NH₃-MeOH 7 N en CH₂Cl₂) dando 2,6-difluoro-N-(3-(2-fluoroetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (41 mg, rendimiento del 88%). LRMS (ACPI pos) m/e 458,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,68 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 9,73 (s a, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,55 (q, 1H), 7,27 (t, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 1,76 (m, 2H), 0,99 (t, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO) δ -117,3, -122,6, -223,1.

25 Ejemplo 79

[0641]

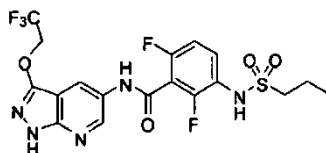


30 6-Cloro-2-fluoro-N-(3-(2-fluoroetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

35 **[0642]** Se preparó 6-cloro-2-fluoro-N-(3-(2-fluoroetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el procedimiento general del Ejemplo 78, Etapa D, usando 3-(2-fluoroetoxi)-1-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,035 g, 0,18 mmoles) y ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (0,058 g, 0,20 mmoles). El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (5 al 7% de NH₃-MeOH 7 N en CH₂Cl₂) dando el producto deseado que se trituró con Et₂O (51 mg, rendimiento del 60%). LRMS (ACPI pos) m/e 474,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,68 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,99 (s a, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,16 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 0,99 (t, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO) δ -124,0, -223,1.

45 Ejemplo 80

[0643]



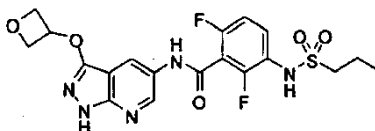
50 2,6-Difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

[0644] Se preparó 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida según el procedimiento general en el Ejemplo 78 sustituyendo el etanol por trifluoroetanol. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (5% de NH₃-MeOH 7 N en CH₂Cl₂) dando el producto deseado que se aclaró con Et₂O (67 mg, rendimiento del 67%). LRMS (ACPI pos) m/e 494,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,92 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,81 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,28 (t, 1H),

5,07 (q, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 0,99 (t, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO) δ -73,1, -117,1, -122,5.

Ejemplo 81

5 [0645]



2,6-Difluoro-N-(3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

10 [0646] Etapa A: Una mezcla con agitación de 5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol (0,2 g, 1,1 mmoles), 4-dimetilaminopiridina ("DMAP"; 0,014 g, 0,11 mmoles), trietilamina ("TEA"; 155 µl, 1,1 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,24 g, 1,0 mmoles) se agitó en THF (10 ml) bajo N₂ a temperatura ambiente durante 5 horas. Entonces, la mezcla de reacción se concentró, se lavó con Et₂O y se filtró dando 3-hidroxi-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, rendimiento del 47%). LRMS (ACPI neg) m/e 278,9 (M-1).

15 [0647] Etapa B: Se preparó 5-nitro-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo a partir de 3-hidroxi-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,71 mmoles) según el procedimiento general del Ejemplo 77, Etapa B, sustituyendo el etanol por oxetan-3-ol for. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SiO₂, CH₂Cl₂) dando el producto como un sólido (194 mg, rendimiento del 80,7%). LRMS (ACPI neg) m/e 235,0 ((M-Boc)-1).

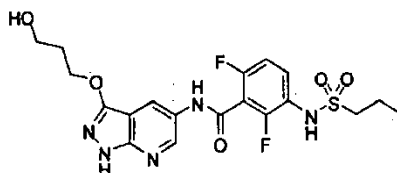
20 [0648] Etapa C: Se preparó 5-amino-3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo según el procedimiento general por el Ejemplo 77, Etapa C. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (8% de NH₃-MeOH 7 N en CH₂Cl₂) dando el producto deseado (0,17 g, rendimiento del 84%). LRMS (ACPI pos) m/e 207,0 ((M-Boc)+1).

25 [0649] Etapa D: Se preparó 3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina según el procedimiento general por el Ejemplo 77, Etapa E. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (8% de NH₃-MeOH 7 N en CH₂Cl₂) dando el producto deseado (84 mg, rendimiento del 69,5%). LRMS (ACPI pos) m/e 207,0 (M+1).

30 [0650] Etapa E: Se preparó 3-(oxetan-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina según el procedimiento general por el Ejemplo 78, Etapa D. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (8% de NH₃-MeOH 7 N en CH₂Cl₂) dando el producto deseado, que se trituró con Et₂O (22 mg, rendimiento del 12%). LRMS (ACPI pos) m/e 468,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,68 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 9,73 (s a, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,54 (d, 1H); 7,55 (q, 1H), 7,27 (t, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,93 (t, 2H), 4,70 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 1,76 (m, 2H), 0,99 (t, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO) δ -117,3, -122,6.

40 Ejemplo 82

[0651]



45 2,6-Difluoro-N-(3-(3-hidroxipropoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

50 [0652] Etapa A: Se preparó 3-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo según el procedimiento general por el Ejemplo 77, Etapa B, sustituyendo el etanol por 3-(terc-butildimetilsililoxi)propan-1-ol. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SiO₂, 10% de EtOAc en hexanos) dando el producto (375 mg, rendimiento del 93%). LRMS (APCI neg) m/e 452,1 (M-1).

55 [0653] Etapa B: Se preparó 5-amino-3-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo según el procedimiento general por el Ejemplo 77, Etapa C. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (SiO₂, 5% de NH₃-MeOH 7 N, en DCM) dando el producto deseado

(0,31 g, rendimiento del 87%). LRMS (ACPI pos) m/e 323,0 ((M-Boc)+1).

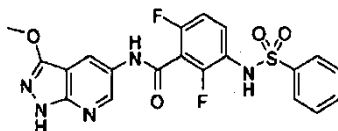
[0654] Etapa C: Se preparó 3-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-iloxi)propan-1-ol según el procedimiento general por el Ejemplo 77, Etapa E. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (8% de NH₃-MeOH 7 N en CH₂Cl₂) dando el producto (0,15 g, rendimiento del 41%). LRMS (ACPI pos) m/e 209,1 (M+1).

[0655] Etapa D: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-(3-hidroxiopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el procedimiento general por el Ejemplo 78, Etapa D. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (8% de NH₃-MeOH 7 N en CH₂Cl₂) dando el producto deseado, que se trituró con Et₂O (38,7 mg, rendimiento del 24%). LRMS (ACPI pos) m/e 470,1 (M+1). RMN ¹H

(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,92 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,81 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,28 (t, 1H), 4,57 (7, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 0,99 (t, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO) δ -117,1, -122,5.

Ejemplo 83

[0657]



2,6-Difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(fenilsulfonamido)benzamida

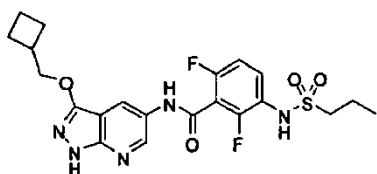
[0658] Etapa A: Se trató secuencialmente 3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (563 mg, 3,43 mmoles) en N,N-dimetilformamida (17,1 ml) con ácido 2,6-difluoro-3-nitrobenzoico (766,2 mg, 3,772 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (723,2 mg, 3,772 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (509,7 mg, 3,772 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (4 X), bicarbonato sódico (2 X) y salmuera (1 X), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se trituró con diclorometano dando 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-nitrobenzamida (820,6 mg, 2,350 mmoles, rendimiento del 68,5%) como un sólido. EM (APCI-neg) m/z = 347,8 (M-H).

[0659] Etapa B: Se disolvió 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-nitrobenzamida (762,3 mg, 2,183 mmoles) en acetato de etilo (21,8 ml) y se trató con cloruro de estaño (II) deshidratado (2463 mg, 10,91 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con carbonato sódico saturado y se filtró. El filtrado se lavó con agua (2 X), bicarbonato sódico (2 X) y salmuera (1 X), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró dando 3-amino-2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida (588,2 mg, 1,842 mmoles, rendimiento del 84,4%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,629-12,519 (s, 1H), 10,980-10,883 (s, 1H), 8,675-8,583 (s, 1H), 8,544-8,458 (s, 1H), 6,993-6,811 (m, 2H), 5,297-5,188 (s, 2H), 4,093-3,973 (s, 3H); EM (APCI-pos) m/z = 320,3 (M+H).

[0660] Etapa C: Se recogió 3-amino-2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida (0,005 g, 0,0157 mmoles) como una suspensión en CHCl₃ (1,0 ml). Se añadieron tres gotas de piridina, seguido de la adición de cloruro de bencenosulfonilo (0,00600 ml, 0,0470 mmoles). La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(fenilsulfonamido)benzamida (5,7 mg, 79%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,59 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 10,39 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,76-7,78 (m, 2H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 4,01 (s, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 458,2.

Ejemplo 84

[0661]



N-(3-(Ciclobutilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

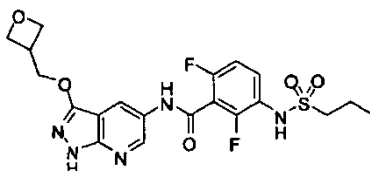
[0662] Etapa A: Se combinaron 3-yodo-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,00 g, 3,45 mmoles) y carbonato de cesio (1,69 g, 5,17 mmoles) en DMF seca (35 ml). Se añadió cloruro de p-metoxibencilo (0,702 ml, 5,17 mmoles) a esta mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Entonces se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción, produciendo un precipitado, que se recogió por filtración. Los sólidos se trituraron con 3:1 de EtOAc/Et₂O (50 ml) dando 3-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1 g, 71%) como un sólido.

[0663] Etapa B: Se combinaron 3-yodo-1-(4-metoxibencil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,100 g, 0,244 mmoles), ciclobutilmetanol (1,05 ml, 12,19 mmoles), 1,10-fenantrolina (0,044 g, 0,244 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,046 g, 0,244 mmoles) y 40% de KF/Al₂O₃ (0,248 g, 1,71 mmoles) en un vial de reacción y se calentó a 115°C durante 24 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de papel de filtro GF/F. Entonces, el filtrado se concentró y se pasó a través de un cartucho SepPak de 10 g, eluyendo con DCM. Las fracciones se recogieron y luego se purificaron por CCF preparativa (placas de 2 X 0,5 mm, 15% de EtOAc/hexanos) dando 3-(ciclobutilmetoxi)-1-(4-metoxibencil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (22 mg, 24,5%) como un sólido.

[0664] Etapa C: Se preparó 3-(ciclobutilmetoxi)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (67%) según el Ejemplo 2, Etapa D, sustituyendo el 3-bromo-5-nitro-1-tosil-1H-indazol por 3-(ciclobutilmetoxi)-1-(4-metoxibencil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. (APCI-pos) M+1 = 339,1.

[0665] Etapa D: Se preparó N-(3-(ciclobutilmetoxi)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida según el Ejemplo 1, Etapa E sustituyendo la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-(ciclobutilmetoxi)-1-(4-metoxibencil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. *m/z* (APCI-pos) M+1 = 600,0.

[0666] Etapa E: Se disolvió N-(3-(ciclobutilmetoxi)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,017 g, 0,028 mmoles) en TFA (3 ml) y se calentó a 50°C durante 16 horas. Entonces, la mezcla se calentó a 70°C durante 3 horas. Entonces, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en DCM (10 ml), se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (2 X), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La CCF preparativa (placas de 2 X 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) proporcionó N-(3-(ciclobutilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (3 mg, 22%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,67-8,62 (m, 1H), 8,56-8,52 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,04-1,82 (m, 6H), 1,10-1,02 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 480,1.

Ejemplo 85**[0667]**2,6-Difluoro-N-(3-(oxetan-3-ylmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0668] Etapa A: Se añadió sal de sodio de nitromalonaldehído monohidratada (3,57 g, 22,7 mmoles) a suspensión de 5-amino-1-tosil-1H-pirazol-3-ol (5,00 g, 19,7 mmoles; véase Elgemeie, Galal H. y col. "Novel Synthesis of 5-Amino-1-arylsulfonyl-4-pyrazolin-3-ones as a New Class of N-Sulfonylated Pyrazoles". J. Chem. Res. (S). Issue 6 (1999): pág. 384-385) en ácido acético (30 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas. La suspensión parcial se dejó enfriar y se diluyó con agua. El sólido resultante se recogió por filtración a vacío y se secó bajo alto vacío dando 5-nitro-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol (4,21 g, 12,6 mmoles, rendimiento del 63,8%) como un sólido.

[0669] Etapa B: Se disolvió 5-nitro-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol (0,05 g, 0,150 mmoles) en DMF (1,5 ml). Se añadió carbonato de cesio (0,146 g, 0,450 mmoles) y luego se añadió 3-(yodometil)oxetano (0,030 g, 0,150 mmoles; preparado según el documento 2008/0021032) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 X 50 ml), y los extractos se lavaron con salmuera (1 X), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La CCF preparativa (placa de 0,5 mm, 1:1 de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-nitro-3-(oxetan-3-ylmetoxi)-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (15 mg, 19%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,54-9,52 (m, 1H), 8,83-8,81 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 4,93-4,86 (m, 2H), 4,78-4,72 (m, 2H), 4,62-4,55 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 1H), 2,40 (s, 3H).

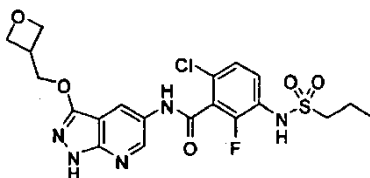
[0670] Etapa C: Se disolvió 5-nitro-3-(oxetan-3-ilmetoxi)-1-tosil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,015 g, 0,0371 mmoles) en metanol (0,5 ml). Se añadió carbonato de potasio acuoso (0,093 ml, 2 M en agua) y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 1 hora. Entonces, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 20 ml), y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en 5-nitro-3-(oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (5 mg, 54%). Este material se usó sin más purificación. m/z (APCI-pos) $M+1 = 251,2$.

[0671] Etapa D: Se disolvió 5-nitro-3-(oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,005 g, 0,020 mmoles) en etanol (1 ml) y disolución saturada de cloruro de amonio (0,5 ml). Se añadió polvo de hierro (0,0044 g, 0,080 mmoles) y la mezcla se calentó hasta 70°C durante 1,5 horas. Entonces, la mezcla se filtró a través de papel de filtro GF/F. El filtrado se extrajo luego con 5% de MeOH/EtOAc (2 X), y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida dando 3-(oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (3 mg, 68%). m/z (APCI-pos) $M+1 = 221,2$. Este material se usó sin más purificación.

[0672] Etapa E: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-(oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el Ejemplo 1, Etapa E, sustituyendo la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-(oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60-8,58 (m, 1H), 8,55-8,53 (m, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 2H), 4,69-4,60 (m, 4H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,09-1,01 (m, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 482,2$.

Ejemplo 86

[0673]

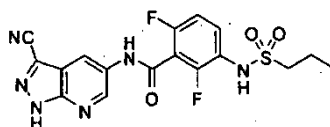


6-Cloro-2-fluoro-N-(3-(oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0674] Se preparó 6-cloro-2-fluoro-N-(3-(oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el Ejemplo 1, Etapa E, sustituyendo la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-(oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina y el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60-8,57 (m, 1H), 8,54-8,51 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 2H), 4,69-4,60 (m, 4H), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,09-1,01 (m, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 498,2, 500,2$.

Ejemplo 87

[0675]

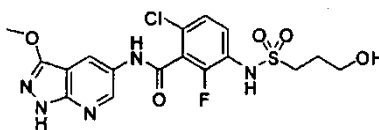


N-(3-Ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0676] Se combinaron N-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,14 g, 0,285 mmoles), cianuro de cinc (0,047 g, 0,399 mmoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,021 g, 0,023 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,025 g, 0,046 mmoles) y cinc (0,009 g, 0,142 mmoles) con N,N'-dimetilacetamida (1,5 ml) en un recipiente de microondas y se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. La mezcla bruta se purificó directamente por HPLC de fase inversa dando N-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,038 g, 32%). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 9,74 (s a, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,59 (td, 1H), 7,30 (t, 1H), 3,20 - 3,06 (m, 2H), 1,87 - 1,68 (m, 2H), 1,00 (t, 3H); m/z (ES-EM) 421,1 (98,9%) $[M+1]$.

Ejemplo 88

[0677]



6-Cloro-2-fluoro-3-(3-hidroxiopropilsulfonamido)-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

5
 [0678] Etapa A: Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 3-amino-6-cloro-2-fluorobenzoato de bencilo (1,0 g, 3,58 mmoles), cloruro de 3-(4-metoxifenoxi)propano-1-sulfonilo (2,84 g, 10,7 mmoles), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,91 ml, 10,7 mmoles) y DCM (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C hasta que la EM-CL mostró que el material de partida se había consumido (aproximadamente 12 horas). Entonces, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (200 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron dando 6-cloro-2-fluoro-3-(3-(4-metoxifenoxi)-N-(3-(4-metoxifenoxi)propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de bencilo bruto. El producto bruto se usó en la siguiente etapa.

15
 [0679] Etapa B: Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 6-cloro-2-fluoro-3-(3-(4-metoxifenoxi)-N-(3-(4-metoxifenoxi)propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de bencilo (1,08 g, 1,47 mmoles), hidróxido potásico (4,40 ml, 4,40 mmoles) y MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la CCF mostró que el material de partida se había consumido (aproximadamente 12 horas). Se añadió HCl (5 ml, 1 N). Entonces, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron dando ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(3-(4-metoxifenoxi)propilsulfonamido)benzoico bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano de 1/4 a 1/0, v/v) dando ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(3-(4-metoxifenoxi)propilsulfonamido)benzoico (0,58 g, 95,1%). RMN ¹H (400 MHz, EDCI₃) δ 10,02 (s, 1H), 7,39-7,53 (m, 2H), 6,81 (m, 4H), 4,01 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,34 (t, 2H), 2,11 (m, 2H).

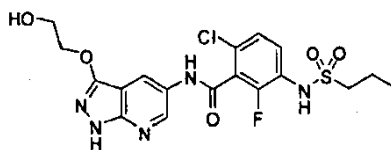
25
 [0680] Etapa C: Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (123,0 mg, 0,43 mmoles), ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(3-(4-metoxifenoxi)propilsulfonamido)benzoico (271,1 mg, 0,65 mmoles), clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (124,4 mg, 0,65 mmoles), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (99,4 mg, 0,65 mmoles), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (83,9 mg, 0,65 mmoles) y DCM (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la EM-CL mostró que el material de partida se había consumido (aproximadamente 12 horas). Entonces, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (150 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron dando un producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano de 1/4 a 1/0, v/v) dando 6-cloro-2-fluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(3-(4-metoxifenoxi)propilsulfonamido)benzamida (228,3 mg, 77,14%). LRMS (APCI pos): >95% de pureza, 254 nm, m/e 684,1 y 686,2 (M+1).

30
 [0681] Etapa D: Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 6-cloro-2-fluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(3-(4-metoxifenoxi)propilsulfonamido)benzamida (228,3 mg, 0,33 mmoles) y TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C hasta que la EM-CL mostró que el material de partida se había consumido (durante la noche). Entonces, el CF₃COOH se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano de 1/4 a 1/0, v/v) dando 6-cloro-2-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(3-(4-metoxifenoxi)propilsulfonamido)benzamida (181,4 mg, 96,38%). LRMS (APCI pos): >95% de pureza, 254 nm, m/e 564,1 y 566,1 (M+1).

35
 [0682] Etapa E: Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 6-cloro-2-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(3-(4-metoxifenoxi)propilsulfonamido)benzamida (30,0 mg, 0,053 mmoles), Ce(NH₄)₂(NO₂)₆ (72,9 mg, 0,13 mmoles) y CH₃CN (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la EM-CL mostró que el material de partida se había consumido (durante la noche). Entonces, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron dando un producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano de 1/2 a 1/0, v/v) dando 6-cloro-2-fluoro-3-(3-hidroxiopropilsulfonamido)-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida impura (20,3 mg). Más purificación por HPLC preparativa proporcionó el producto puro (2,1 mg, 8,6%). LRMS (APCI pos): >95% de pureza, 254 nm, m/e 458,2 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, 1), 8,50 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,03 (m, 2H).

60 **Ejemplo 89**

[0683]



5

6-Cloro-2-fluoro-N-(3-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0684] Etapa A: Se añadió NaOH 1 M (46,5 ml, 46,5 mmoles) a una disolución de 5-amino-3-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,00 g, 9,29 mmoles, preparado como se describe en Neidlein, Richard y col. "Heterocyclic Compounds from 2-(Alkoxy-carbonyl-cyanomethylene)-1,3-dioxolanes". J. Het. Chem. Vol. 26 (1989): pág. 1335-1340) en etanol (30 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La disolución se lavó con DCM con 25% de IPA, luego se acidificó a un pH de 3 con HCl concentrado. Se observó desprendimiento de gas. La disolución se lavó con DCM con 25% de IPA, y la fase acuosa se evaporó. El residuo se trató con metanol, se filtró y el filtrado se evaporó dando 2-(5-amino-1H-pirazol-3-iloxi)etanol bruto (3,28 g) junto con sales inorgánicas.

10

15

[0685] Etapa B: Se añadió sal de sodio de nitromalonaldehído monohidratada (1,46 g, 9,29 mmoles) a 2-(5-amino-1H-pirazol-3-iloxi)etanol bruto (3,28 g) con sales (1,33 g, 9,29 mmoles teóricos) en ácido acético (10 ml). Esto se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo dos veces con DCM que contenía 25% de IPA. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron dando el regioisómero 2-(6-nitropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-iloxi)etanol (0,77 g, 3,43 mmoles) como un sólido. El 2-(6-nitropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-iloxi)etanol (460 mg, 2,9 mmoles) se suspendió en agua (40 ml), se trató con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se extrajo tres veces con DCM que contenía 25% de IPA. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron dando un aceite. El material bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo dando 2-(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-iloxi)etanol (60 mg, 0,27 mmoles, rendimiento del 2,9%) como un sólido.

20

25

[0686] Etapa C: Se añadieron polvo de hierro (0,075 g, 1,34 mmoles) y cloruro de amonio (0,14 g, 2,68 mmoles) a 2-(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-iloxi)etanol (60 mg, 0,27 mmoles) en etanol:agua (5 ml, 2:1). La mezcla se calentó a 85°C en un vial cerrado. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó dando producto bruto como un sólido. El bruto se absorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía sobre un tapón de gel de sílice con 10:1 de acetato de etilo:metanol. Las fracciones 2-5 contuvieron 2-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-iloxi)etanol (21,8 mg, 0,112 mmoles, rendimiento del 42%) como un sólido.

30

35

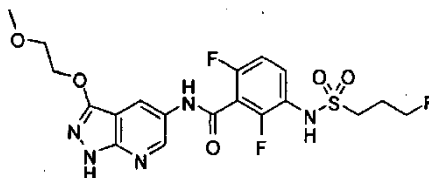
[0687] Etapa D: Se preparó 6-cloro-2-fluoro-N-(3-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (30,2 mg, 57%) según el procedimiento general por el Ejemplo 1, Etapa E, sustituyendo el ácido 3-(propilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico por ácido 6-cloro-3-(propilsulfonamido)-2-fluorobenzoico y la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 2-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-iloxi)etanol. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (s a, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 4,46 (t, 2H), 3,96 (t, 2H) 3,16-3,12 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,05 (t, 3H); m/z (ESI-pos) M+1 = 472,1.

40

Ejemplo 90

[0688]

45



2,6-Difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

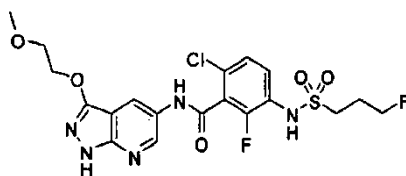
50

[0689] Se preparó 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida según el procedimiento general por el Ejemplo 1, Etapa E, sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico y la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,59-8,61 (m, 1H), 8,53-8,55 (m, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 4,59-4,63 (m, 1H), 4,47-4,54 (m, 3H), 3,82-3,85 (m,

2H), 3,45 (s, 3H), 3,24-3,29 (m, 2H), 2,15-2,29 (m, 2H); m/z (APCI-pos) M-1 = 488,1.

Ejemplo 91

5 [0690]

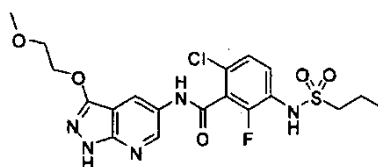


6-Cloro-2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

10 [0691] Se preparó 6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida según el procedimiento general por el Ejemplo 1, Etapa E, sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico y la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61-8,62 (m, 1H), 8,52-8,54 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 4,58-4,62 (m, 1H), 4,46-4,54 (m, 3H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,24-3,29 (m, 2H), 2,14-2,29 (m, 2H); m/z (APCI-neg) M-1 = 502,2.

Ejemplo 92

20 [0692]

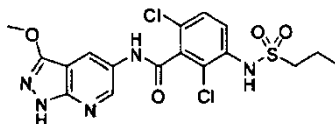


6-Cloro-2-fluoro-N-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

25 [0693] Se preparó 6-cloro-2-fluoro-N-(3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida según el procedimiento general por el Ejemplo 1, Etapa E, sustituyendo el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico y la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-(2-metoxietoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59-8,61 (m, 1H), 8,52-8,54 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 4,50-4,54 (m, 2H), 3,82-3,85 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,11-3,17 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,03-1,08 (m, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 486,1.

Ejemplo 93

35 [0694]

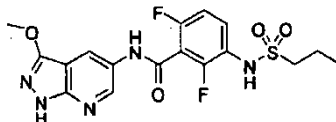


2,6-Dicloro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(ppilsulfonamido)benzamida

40 [0695] Se trató secuencialmente 3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (50 mg, 0,305 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) con ácido 2,6-dicloro-3-(propilsulfonamido)benzoico (356 mg, 1,14 mmoles), EDCI (117 mg, 0,609 mmoles) y HOBt (82,3 mg, 0,609 mmoles) y se calentó a 60°C. Después de 72 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (4 X), bicarbonato sódico (2 X) y salmuera (1X), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (30% al 100%) de acetato de etilo-hexanos dando 2,6-dicloro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (67,8 mg, 0,0524 mmoles, rendimiento del 35,4%) como un sólido. RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 12,63-12,59 (s, 1H), 11,04-11,00 (s, 1H), 9,83-9,79 (s, 1H), 8,59-8,570 (d, 1H), 8,47-8,45 (d, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 4,03-4,01 (s, 3H), 3,21-3,13 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,02-0,97 (t, 3H); EM (APCI-neg) m/z = 456,1 (M-H).

Ejemplo 94**[0696]**

5

2,6-Difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

10 **[0697]** Etapa A: Se preparó 3-metoxi-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (38%) según el Ejemplo 4, Etapa A, sustituyendo la 3-metil-1H-pirazol-5-amina por 3-metoxi-1H-pirazol-5-amina (preparada como se describe en el documento JP 01013072).

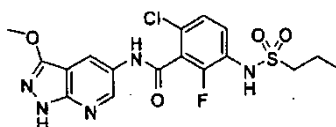
15 **[0698]** Etapa B: Se preparó 3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (99%) según el Ejemplo 4, Etapa B, sustituyendo la 3-metil-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por 3-metoxi-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

20 **[0699]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (55%) según el Ejemplo 1, Etapa E, sustituyendo la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina.

25 **[0700]** Etapa D: Se recogió 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,963 g, 2,26 mmoles) en etanol (23 ml) como una suspensión. Se añadió 24% de etanolato de potasio (0,888 ml, 2,26 mmoles) y la suspensión se calentó a 50°C y se sonicó durante 10 minutos hasta que los sólidos se disolvieron. La disolución se enfrió, se filtró a través de Celite y se concentró en un aceite. El aceite se recogió en Et₂O que precipitó un sólido. La suspensión homogénea se concentró y se secó a vacío dando (2,6-difluoro-3-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilcarbamoyl)fenil)(propilsulfonil)amida de potasio (1,05 g, 100%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,61-2,65 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 2H), 0,88-0,92 (t, 3H).

Ejemplo 95**[0701]**

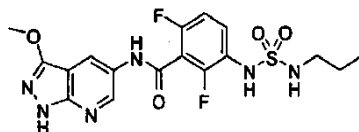
35

6-Cloro-2-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

40 **[0702]** Etapa A: Se disolvieron 3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,020 g, 0,070 mmoles), ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (0,023 g, 0,077 mmoles), EDCI (0,015 g, 0,077 mmoles) y HOBt (0,010 g, 0,077 mmoles) en DMF (1,0 ml) y se agitó durante dos días a temperatura ambiente. La disolución se repartió entre agua y EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con agua (3 X), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron dando un aceite. El residuo se purificó por cromatografía en columna (2:1 de hexanos/EtOAc) dando 6-cloro-2-fluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,027 g, 68%) como un sólido.

50 **[0703]** Etapa B: Se calentó 6-cloro-2-fluoro-N-(3-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,027 g, 0,0480 mmoles) a reflujo en TFA durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró dando un aceite. Se añadió DCM al aceite produciendo un precipitado, que se recogió por filtración dando 6-cloro-2-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (0,0175 g, 82%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,60 (s, 1H), 11,07 (1H, s), 9,99 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,15-3,19 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 2H), 0,97-1,01 (m, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 442,1.

Ejemplo 96**[0704]**



5 2,6-Difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(N-propilsulfamoilamino)benzamida

10 **[0705]** Etapa A: Se añadió cloruro de propilsulfamoilo (0,379 ml, 2,40 mmoles) a 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (0,150 ml, 0,802 mmoles), TEA (0,335 ml, 2,40 mmoles) en DCM (1,5 ml) a 0°C. La disolución se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtraron, y el sobrenadante se concentró dando 2,6-difluoro-3-(N-propilsulfamoilamino)benzoato de metilo bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

15 **[0706]** Etapa B: Se añadió NaOH (1 M, 3,20 ml, 3,20 mmoles) a 2,6-difluoro-3-(N-propilsulfamoilamino)benzoato de metilo (0,24 g, 0,80 mmoles) en 2:1 de THF:MeOH (3 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y la disolución se agitó luego a 70°C durante 16 horas. La disolución se concentró a presión reducida a aproximadamente la mitad de volumen y luego se lavó con EtOAc. El pH se ajustó a aproximadamente 5, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron dando ácido 2,6-difluoro-3-(N-propilsulfamoilamino)benzoico.

20 **[0707]** Etapa C: Se disolvieron ácido 2,6-difluoro-3-(N-propilsulfamoilamino)benzoico (0,095 g, 0,32 mmoles), 3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,053 g, 0,32 mmoles), HOBt (0,044 g, 0,32 mmoles) y EDCI (0,062 g, 0,32 mmoles) en DMF (1,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con una mezcla de 1:1:1 de agua:bicarbonato:salmuera (3 X 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 1:1, luego 8:2 de EtOAc:hexanos dando 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(N-propilsulfamoilamino)benzamida (0,090 g, 0,20 mmoles, rendimiento del 63%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,57-8,6 (m, 1H), 8,47-8,49 (m, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,94-3,30 (m, 2H), 1,45-1,56 (m, 2H), 0,85-0,90 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 441,1.

30 **Ejemplo 97**

[0708]

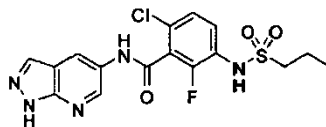


35 3-(N-Etilsulfamoilamino)-2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

40 **[0709]** Se preparó 3-(N-etilsulfamoilamino)-2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida siguiendo el Ejemplo 96 sustituyendo el cloruro de propilsulfamoilo por cloruro de etilsulfamoilo en la Etapa A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,56-8,62 (m, 1H), 8,47-8,52 (m, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,04-7,13 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,01-3,11 (m, 2H), 1,07-1,16 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 427,1.

Ejemplo 98

[0710]



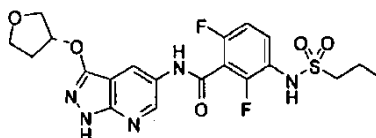
45 6-Cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

50 **[0711]** Se disolvieron 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (1,55 g, 11,6 mmoles), ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (3,59 g, 12,1 mmoles), EDCI (2,44 g, 12,7 mmoles) y HOBt (0,25 g, 0,16 mmoles) en DMF (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (500 ml), y las fases orgánicas se lavaron con agua (3 X 50 ml). Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron. Los sólidos brutos se lavaron con DCM (3 X 50 ml) dando 6-cloro-2-fluoro-3-

(propilsulfonamido)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida (2,7 g, 58%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 410,2, 412,2.

5 Ejemplo 99

[0712]



10

(R)-2,6-Difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

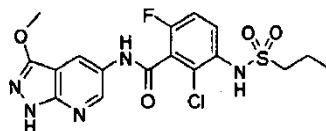
[0713] El compuesto del título (rendimiento del 20% durante 4 etapas) se preparó según el procedimiento general por el Ejemplo 78, Etapas A a D, sustituyendo el 2-fluoroetanol por (S)-tetrahidrofuran-3-ol. LRMS (APCI-pos) m/e 482,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60-8,58 (m, 1H), 8,52-8,50 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,10-3,99 (m, 4H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,39-2,24 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 3H).

15

Ejemplo 100

20

[0714]



25

2-Cloro-6-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0715] Se trató ácido secuencialmente 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (75,7 mg, 0,256 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) con 3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (46,2 mg, 0,282 mmoles), EDCI (54,0 mg, 0,282 mmoles) y HOBt (38,0 mg, 0,282 mmoles). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Entonces, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (4 X), bicarbonato sódico (2 X) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se trituró con DCM dando 2-cloro-6-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (18,0 mg, 0,0407 mmoles, rendimiento del 15,9%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,62-12,56 (s, 1H), 11,08-11,03 (s, 1H), 9,78-9,65 (s, 1H), 8,61-8,56 (s, 1H), 8,50-8,45 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 4,03-3,99 (s, 3H), 3,14-3,07 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,04-0,95 (t, 3H); EM (APCI-neg) m/z = 440,1 (M-H).

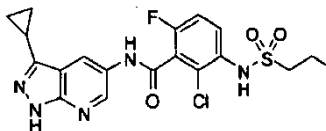
30

35

Ejemplo 101

[0716]

40



2-Cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0717] Se disolvieron 3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,0744 g, 0,427 mmoles), ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (0,139 g, 0,470 mmoles), EDCI (0,0901 g, 0,470 mmoles) y HOBt (0,0635 g, 0,470 mmoles) en DMF (2 ml) y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (4 X), disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 X) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se trituró con 1:1 de DCM/Et₂O dando 2-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (128 mg, rendimiento del 66%) como un sólido. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,21 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 3,11-3,15 (m, 2H), 2,29-2,31 (m, 1H), 1,79-1,80 (m, 2H), 0,95-1,00 (m, 7H); EM (APCI-neg)

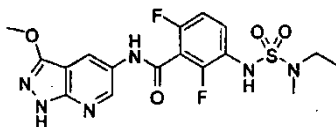
45

50

$m/z = 452,2, 454,1$ (M+H).

Ejemplo 102

5 [0718]



10 3-(N-Etil-N-metilsulfamoilamino)-2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

10 [0719] Etapa A: Una disolución de trietilamina (0,260 ml, 1,85 mmoles) y benzoato de 3-amino-2,6-difluorometilo (0,257 ml, 1,85 mmoles) se añadió gota a gota a dicloruro de sulfurilo (0,156 ml, 1,85 mmoles) en DCM (3 ml) a -78°C . Después de 2 horas se añadió N-metiletanamina (0,304 ml, 3,70 mmoles) y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se recogió en NaOH (2 ml, 1 M) y se lavó con EtOAc. El pH acuoso se redujo a por debajo de 3 y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 7:3 de hexano:EtOAc dando 3-(N-etil-N-metilsulfamoilamino)-2,6-difluorobenzoato de metilo impuro (0,280 g, rendimiento del 49,0%).

20 [0720] Etapa B: Se añadió NaOH (0,908 ml, 1,82 mmoles) a 3-(N-etil-N-metilsulfamoilamino)-2,6-difluorobenzoato de metilo (0,280 g, 0,908 mmoles) en THF:MeOH (3:2; 5 ml). La mezcla se calentó hasta 60°C durante 16 horas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en NaOH 1 M (4 ml) y se lavó con EtOAc. El pH acuoso se redujo a por debajo de 3, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 6 ml) dando ácido 3-(N-etil-N-metilsulfamoilamino)-2,6-difluorobenzoico bruto (222 mg, rendimiento del 83%).

30 [0721] Etapa C: Se añadió HOBt (0,017 g, 0,13 mmoles), EDCI (0,054 g, 0,28 mmoles) y 3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (0,046 g, 0,28 mmoles) a ácido 3-(N-etil-N-metilsulfamoilamino)-2,6-difluorobenzoico (0,075 g, 0,25 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (6 ml) y se lavó con salmuera (3 X 5 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% de MeOH:DCM dando 3-(N-etil-N-metilsulfamoilamino)-2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida (0,055 g, 0,12 mmoles, rendimiento del 49%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60-8,63 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,18-3,25 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,09-1,14 (m, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 439,0.

35 [0722] Los siguientes compuestos en la Tabla 2 se prepararon siguiendo los anteriores procedimientos.

Tabla 2

Ej. n°	Estructura	Nombre	EM / RMN
103		2,6-difluoro-N-(3-(1-metilazetidín-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 13,40 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 2,1, 60,0, 3H), 7,52 (dd, J = 9,1, 15,1, 1H), 7,19 (t, J = 8,7, 2H), 4,98 - 1,33 (m, 95H), 0,98 (t, J = 7,4, 5H); m/z (EM-CL) M+1 = 465,5
104		2,6-difluoro-N-(3-(3-(piperidín-1-ilmetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,7 (s, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,6 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 569,1
105		2,6-difluoro-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,5 (m, 4H), 3,1 (m, 2H), 2,7 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 494,2
106		N-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 454,1, 456,1
107		N-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(ciclopropilmetilsulfonamido)-2,6-difluorobenzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,1 (m, 1H), 0,6 (m, 2H), 0,4 (m, 2H); m/z (APCI-neg) M-1 = 484,1, 486,1
108		N-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z (APCI-neg) M-1 = 488,1, 490,1

Ej. nº	Estructura	Nombre	EM / RMN
109		2-fluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 376,3
110		2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 2,3-2,1 (m, 2H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 412,1
111		N-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 2,3-2,1 (m, 2H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 490,1, 492,1
112		6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 2,3-2,1 (m, 2H); <i>m/z</i> (APCI-pos) M+1 = 430,1, 432,1
113		6-cloro-2-fluoro-N-(3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); <i>m/z</i> (APCI-pos) M+1 = 458,0, 460,0
114		2-fluoro-N-(3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); <i>m/z</i> (APCI-pos) M+1 = 424,1

Ej. n°	Estructura	Nombre	EM / RMN
115		N-(3-acetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,01-9,03 (m, 1H), 8,78-8,80 (m, 1H), 7,63-7,71 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 3,09-3,15 (m, 2H), 2,70 (s, 1H), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,04-1,09 (m, 3H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 436,2
116		2,6-difluoro-N-(3-propoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,58-8,60 (m, 1H), 8,51-8,53 (m, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 4,32-4,37 (m, 2H), 3,09-3,14 (m, 2H), 1,82-1,96 (m, 4H), 1,03-1,11 (m, 6H); <i>m/z</i> (APCI-pos) M+1 = 454,1
117		2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,1 (m, 2H), 2,1 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); <i>m/z</i> (APCI-pos) M+1 = 465,2
118		6-cloro-N-(3-(etiltilio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 3,2-3,1 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 1,3 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); <i>m/z</i> (APCI-pos) M+1 = 472,1, 474,1
119		N-(3-(etiltilio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,2-3,1 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 1,3 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); <i>m/z</i> (APCI-pos) M+1 = 456,1
120		2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-(metiltilio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,3-2,1 (m, 2H); <i>m/z</i> (APCI-pos) M+1 = 460,1

Ej. n°	Estructura	Nombre	EM / RMN
121		N-(3-(azetidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 14,23 -13,08 (m, 1H), 11,36 -10,93 (m, 1H), 8,67 (d, J = 57,3, 2H), 7,70 -7,36 (m, 1H), 7,36-6,96 (m, 1H), 5,59 -1,83 (m, 83H), 1,71 (s, 2H), 0,96 (t, J = 7,4, 3H); <i>m/z</i> (EM-CL) M+1 = 451,5
122		6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,3-2,1 (m, 2H); <i>m/z</i> (APCI-pos) M+1 = 476,1, 478,1
123		6-cloro-N-(3-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 3,3 (m, 8H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); <i>m/z</i> (APCI-pos) M+1 = 455,1,457,1
124		6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,7 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,1 (m, 2H), 2,1 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H); <i>m/z</i> (APCI-pos) M+1 = 481,1, 483,1
125		6-cloro-2-fluoro-N-(3-isopropoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,50 (d, J = 25,8, 2H), 7,52 (d, J = 8,7, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,20 -4,92 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 1,75 (d, J = 7,7, 2H), 1,39 (d, J = 6,1, 5H), 0,99 (t, J = 7,4, 3H); <i>m/z</i> (EM-CL) M+1 = 470,9
126		3-(ciclopropilmetilsulfonamido)-2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,58 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,4, 1H), 8,47 (d, J = 2,2, 1H), 7,58 (dd, J = 9,1, 15,0, 1H), 7,24 (t, J = 8,8, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,11 (d, J = 7,1, 2H), 1,08 (s, 1H), 0,72 -0,47 (m, 2H), 0,36 (q, J = 4,6, 2H); <i>m/z</i> (EM-CL) M+1 = 438,4

Ej. n°	Estructura	Nombre	EM / RMN
127		2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-N-(3-isopropoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,53 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 10,20 - 9,72 (m, 1H), 8,51 (dd, J = 2,3, 20,7, 2H), 7,56 (dd, J = 9,0, 14,9, 1H), 7,26 (t, J = 8,7, 1H), 5,21 - 4,90 (m, 1H), 4,62 (t, J = 6,0, 1H), 4,50 (t, J = 6,0, 1H), 2,31 - 1,95 (m, 3H), 1,39 (d, J = 6,1, 7H); <i>m/z</i> (EM-CL) M+1 = 472,4
128		6-cloro-3-(ciclopropilmetilsulfonamido)-2-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,58 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 10,36 - 9,76 (m, 1H), 8,59 (d, J = 2,4, 1H), 8,47 (d, J = 2,2, 1H), 7,56 (t, J = 8,7, 1H), 7,39 (d, J = 9,1, 1H), 3,98 (d, 3H), 1,06 (s, 1H), 0,72 - 0,45 (m, 2H), 0,34 (q, J = 4,6, 2H); <i>m/z</i> (EM-CL) M+1 = 454,8
129		2,6-difluoro-3-(2-fluorofenilsulfonamido)-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,59 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,01 (s, 3H); EM (APCI-neg) <i>m/z</i> = 476,1 (M-H)
130		2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,63-12,56 (s, 1H), 11,01-11,02 (s, 1H), 10,22-10,21 (s, 1H), 8,62-8,55 (m, 1H), 8,50-8,44 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 1H), 4,05-3,99 (s, 3H), 3,73-3,64 (s, 3H); EM (APCI-pos) <i>m/z</i> = 464,1 (M+H)
131		2,6-difluoro-3-(4-fluorofenilsulfonamido)-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,64-12,58 (s, 1H), 11,06-11,00 (s, 1H), 10,47-10,37 (s, 1H), 8,60-8,54 (m, 1H), 8,49-8,42 (m, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 4,06-3,99 (s, 3H); EM (APCI-pos) <i>m/z</i> = 478,1 (M+H)
132		3-(ciclopropanosulfonamido)-2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,63-12,56 (s, 1H), 11,12-11,06 (s, 1H), 9,84-9,71 (s, 1H), 8,62-8,56 (m, 1H), 8,50-8,45 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,30-7,19 (m, 1H), 4,03-3,97 (s, 3H), 2,72-2,61 (m, 1H), 1,03-0,92 (m, 2H), 0,92-0,84 (m, 2H); EM (APCI-pos) <i>m/z</i> = 424,2 (M+H)

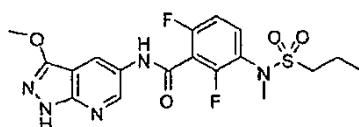
Ej. n°	Estructura	Nombre	EM / RMN
133		3-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,57-8,53 (m, 1H), 8,46-8,43 (m, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 8,01-7,95 (d, 1H), 7,81-7,76 (d, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,10-7,03 (t, 1H), 4,10-4,06 (s, 3H); EM (APCI-pos) <i>m/z</i> = 562,1 (M+H)
134		2,6-difluoro-3-(furan-2-sulfonamido)-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,59-8,54 (m, 1H), 8,49-8,45 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,57-6,53 (m, 1H), 4,10-4,06 (s, 3H); EM (APCI-pos) <i>m/z</i> = 450,1 (M+H)
135		2,6-difluoro-3-(3-fluorofenilsulfonamido)-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,61-12,56 (s, 1H), 11,04-10,99 (s, 1H), 10,56-10,45 (s, 1H), 8,59-8,54 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,64-7,52 (m, 3H), 7,42-7,31 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 1H), 4,04-4,00 (s, 3H); EM (APCI-neg) <i>m/z</i> = 476,1 (M-H)
136		2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(piridin-2-sulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,69-8,64 (m, 1H), 8,58-8,54 (m, 1H), 8,48-8,45 (m, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 4,12-4,06 (s, 3H); EM (APCI-pos) <i>m/z</i> = 461,1 (M+H)
137		2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(piridin-3-sulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,60-12,56 (s, 1H), 11,03-10,99 (s, 1H), 10,65-10,60 (s, 1H), 8,94-8,89 (m, 1H), 8,88-8,83 (m, 1H), 8,58-8,53 (m, 1H), 8,46-8,42 (m, 1H), 8,18-8,11 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 4,04-4,00 (s, 3H); EM (APCI-pos) <i>m/z</i> = 461,1 (M+H)
138		2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(tiofeno-2-sulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,61-12,55 (s, 1H), 11,04-11,01 (s, 1H), 10,57-10,48 (s, 1H), 8,60-8,56 (m, 1H), 8,48-8,43 (m, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,05-3,99 (s, 3H); EM (APCI-pos) <i>m/z</i> = 466,1 (M+H)

Ej. n°	Estructura	Nombre	EM / RMN
139		3-(2,5-difluorofenilsulfonamido)-2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,60-12,55 (s, 1H), 11,04-11,00 (s, 1H), 10,85-10,77 (s, 1H), 8,59-8,55 (m, 1H), 8,47-8,43 (m, 1H), 7,65-7,51 (m, 3H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 1H), 4,05-3,99 (s, 3H); EM (APCI-neg) m/z = 494,2 (M-H)
140		2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(fenilmetilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,60-12,56 (s, 1H), 11,07-11,04 (s, 1H), 9,90-9,69 (s, 1H), 8,63-8,59 (m, 1H), 8,51-8,47 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 6H), 7,24-7,16 (t, 1H), 4,53-4,48 (s, 2H), 4,04-4,01 (s, 3H); EM (APCI-pos) m/z = 474,1 (M+H)
141		2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(2-metilpropilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,60 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,3, 1H), 8,48 (d, J = 2,2, 1H), 7,56 (td, J = 5,9, 9,0, 1H), 7,27 (t, J = 8,8, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,05 (d, J = 6,4, 2H), 2,20 (dt, J = 6,6, 13,3, 1H), 1,04 (d, J = 6,7, 6H); m/z (EM-CL) M+1 = 440,4
142		(R)-6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(3-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,60-8,58 (m, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 5,50-5,46 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 4H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 3H); LRMS (APCI-pos) m/e 498,0 (M+1)
143		2,6-difluoro-N-(3-isopropoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,59-8,57 (m, 1H), 8,49-8,48 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 3,14-3,09 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 454,1
144		6-cloro-3-(etilsulfonamido)-2-fluoro-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 13,68 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,67-8,65 (m, 1H), 8,63-8,61 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 398,1

Ej. n°	Estructura	Nombre	EM / RMN
145		2,6-difluoro-3-(N-isopropilsulfamoilamino)-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,59-8,60 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,49-3,56 (m, 1H), 1,12-1,15 (m, 6H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 439,0
146		3-(N-(2,2-difluoroetil)sulfamoilamino)-2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,59-8,63 (m, 1H), 8,50-8,53 (m, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 5,76-6,07 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,34-3,43 (m, 2H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 461,0
147		2-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-(propilsulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 12,06 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 9,97 (s a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,37-7,39 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,08-3,12 (m, 2H), 1,67-1,73 (m, 2H), 0,94-0,97 (m, 3H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 406,1
148		3-(N,N-dimetilsulfamoilamino)-2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,59-8,61 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,82 (s, 6H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 424,9
149		2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(pirrolidin-1-sulfonamido)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,58-8,61 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,25-3,30 (m, 4H), 1,86-1,91 (m, 4H); <i>m/z</i> (APCI-neg) M-1 = 451,0

Ejemplo α

[0723]



5

2,6-Difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(N-metilpropilsulfonamido)benzamida

[0724] Se preparó 2,6-difluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3-(N-metilpropilsulfonamido)benzamida (rendimiento del 66,4%) según el Ejemplo 1, Etapa E, sustituyendo la 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina por 3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina y el ácido 2,6-difluoro-3-

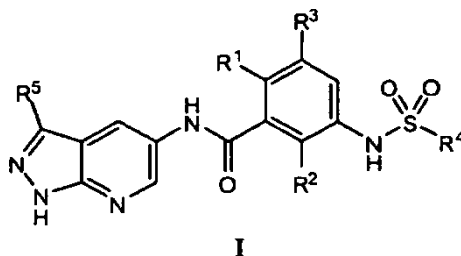
(propilsulfonamido)benzoico por ácido 2,6-difluoro-3-(N-metilpropilsulfonamido)benzoico. Se aisló ácido 2,6-difluoro-3-(N-metilpropilsulfonamido)benzoico por cromatografía en columna con un rendimiento del 18% como un subproducto minoritario del Ejemplo C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,86 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,54-7,60 (q, 1H), 7,03-7,07 (t, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,08-3,12 (t, 2H), 1,89-1,95 (m, 2H), 1,06-1,11 (t, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1=440,1.

[0725] Aunque la invención se ha descrito conjuntamente con los ejemplos enumerados, se entenderá que no pretenden limitar la invención a aquellos ejemplos. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que están incluidos dentro del alcance de las presentes reivindicaciones.

[0726] La palabras “comprender”, “que comprende”, “incluyen”, “que incluye” e “incluye” cuando se usan en esta memoria descriptiva y las siguientes reivindicaciones pretenden especificar la presencia de características establecidas, números enteros, componentes o etapas, pero no excluyen la presencia o adición de una o varias de otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de la fórmula I:



y estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R^1 y R^2 están seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 ;

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R^4 es cicloalquilo C_3-C_5 , alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , fenilo, un heteroarilo de 5-6 miembros o NR^gR^h , en el que el cicloalquilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con OR^c , halógeno, fenilo, cicloalquilo C_3-C_4 , o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con halógeno;

R^5 es:

hidrógeno,

halógeno,

CN,

NR^cR^d ,

OR^e ,

SR^f ,

fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a ,

un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 ,

un cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C_1-C_4 ,

un heterociclilo de 4-6 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 ,

alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, OR^c o NR^cR^d ,

alquenoilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, OR^c o NR^cR^d , o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b ;

cada R^a está seleccionado independientemente de halógeno, CF_3 , alquilo C_1-C_4 o $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, en el que el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con OH, NR^cR^d o un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 ;

cada R^b está seleccionado independientemente de halógeno, OH, OCH_3 , oxo, $-NR^cR^d$ o cicloalquilo C_3-C_6 ;

cada R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno, fenilo y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con oxo;

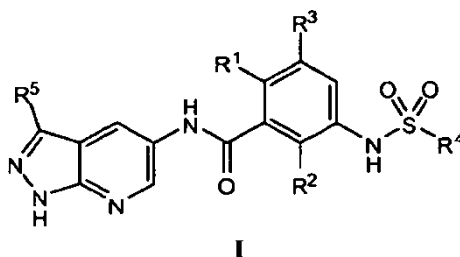
R^e está seleccionado de un heterociclilo de 4-6 miembros y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, OH, OCH_3 , cicloalquilo C_3-C_6 o un heterociclilo de 4-6 miembros;

R^f es alquilo C_1-C_6 ; y

R^g y R^h están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido con halógeno, o

R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de la fórmula I:



y estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

5 R^1 y R^2 están seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 ;

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_3 ;

10 R^4 es cicloalquilo C_3-C_5 , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 o alquinilo C_1-C_6 , en el que el cicloalquilo, alquilo, alqueno y alquinilo están opcionalmente sustituidos con OR^c , halógeno o cicloalquilo C_3-C_4 ;

15 R^5 es hidrógeno, halógeno, CN, NR^cR^d , OR^e , fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a , un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , un cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C_1-C_4 , un heterociclo de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con OR^c , alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido con OR^c , o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b ;

20 cada R^a está seleccionado independientemente de halógeno, CF_3 , alquilo C_1-C_4 o $-O$ (alquilo C_1-C_4), en el que el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con OH, NR^cR^d o un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 ;

cada R^b está seleccionado independientemente de halógeno, OH, OCH_3 , oxo o $-NR^cR^d$;

25 cada R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; y

R^e es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C_3-C_6 .

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que:

30 R^1 , R^2 y R^3 están seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R^4 es cicloalquilo C_3-C_4 o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con OH, halógeno o cicloalquilo C_3-C_4 ;

35 R^5 es hidrógeno, halógeno, CN, NR^cR^d , OR^e , fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^a , heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de 5 ó 6 miembros, alqueno C_2-C_6 o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^b ;

40 cada R^a está seleccionado independientemente de halógeno, CF_3 , alquilo C_1-C_4 o $-O$ (alquilo C_1-C_4), en el que el alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con OH, NR^cR^d o un heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 ;

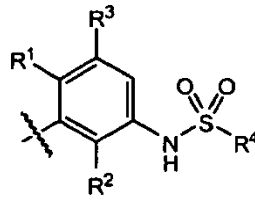
cada R^b está seleccionado independientemente de halógeno, OH, OCH_3 , oxo o $-NR^cR^d$;

45 R^c y R^d están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; y

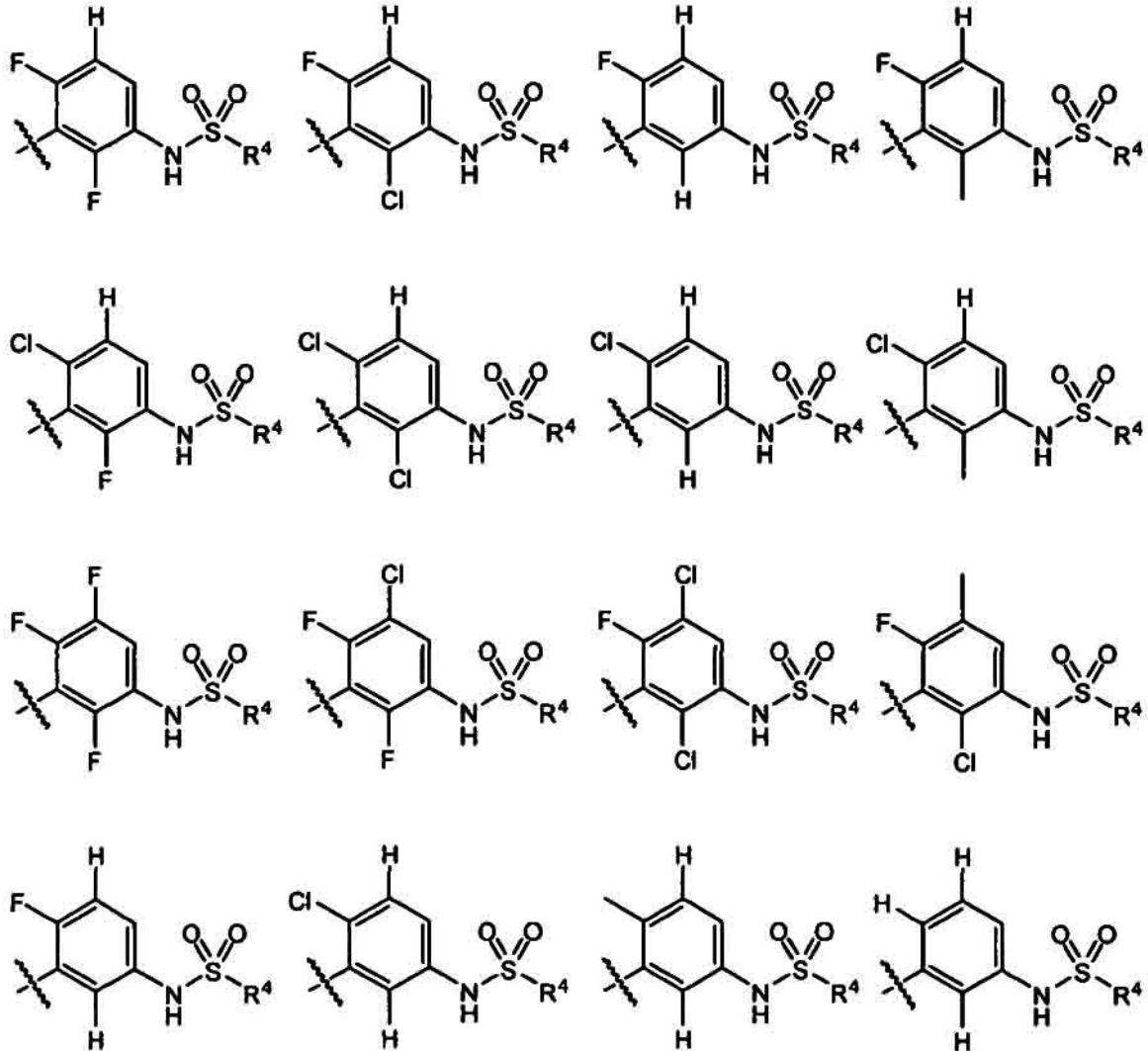
R^e es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C_3-C_6 .

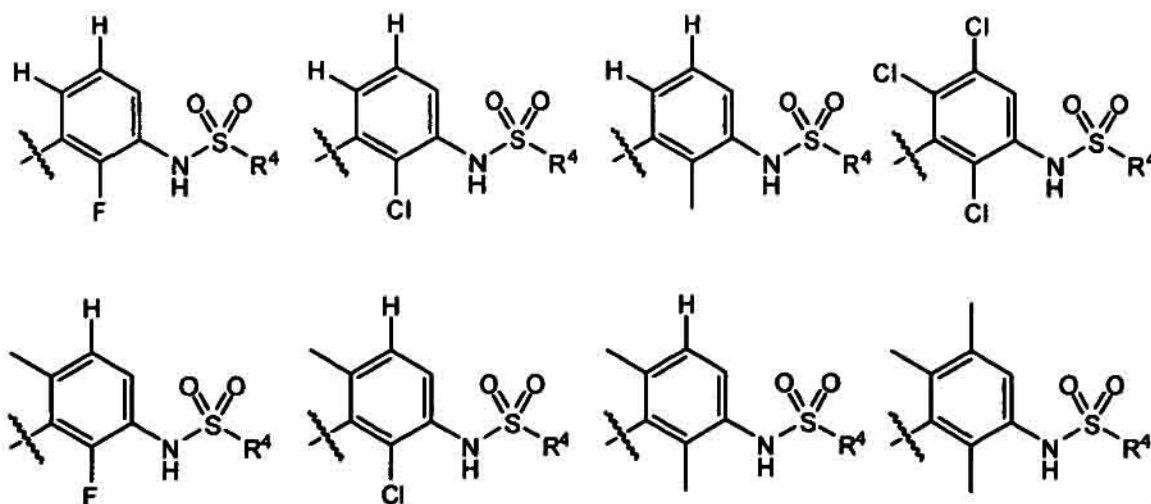
4. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 , R^2 y R^3 están seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_3 .

50 5. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el residuo:



de fórmula I en la que la línea ondulada representa el punto de unión del residuo en fórmula I, está seleccionado de:





6. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ y R² son F y R³ es hidrógeno.

7. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ es F y R² es Cl y R³ es hidrógeno.

8. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno.

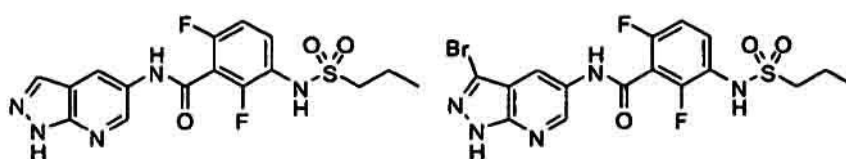
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es ciclopropilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CF₃, fenilmetilo, ciclopropilmetilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, furan-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, tiofen-2-ilo, -NHCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CHF₂, -N(CH₃)₂ o pirrolidin-1-ilo.

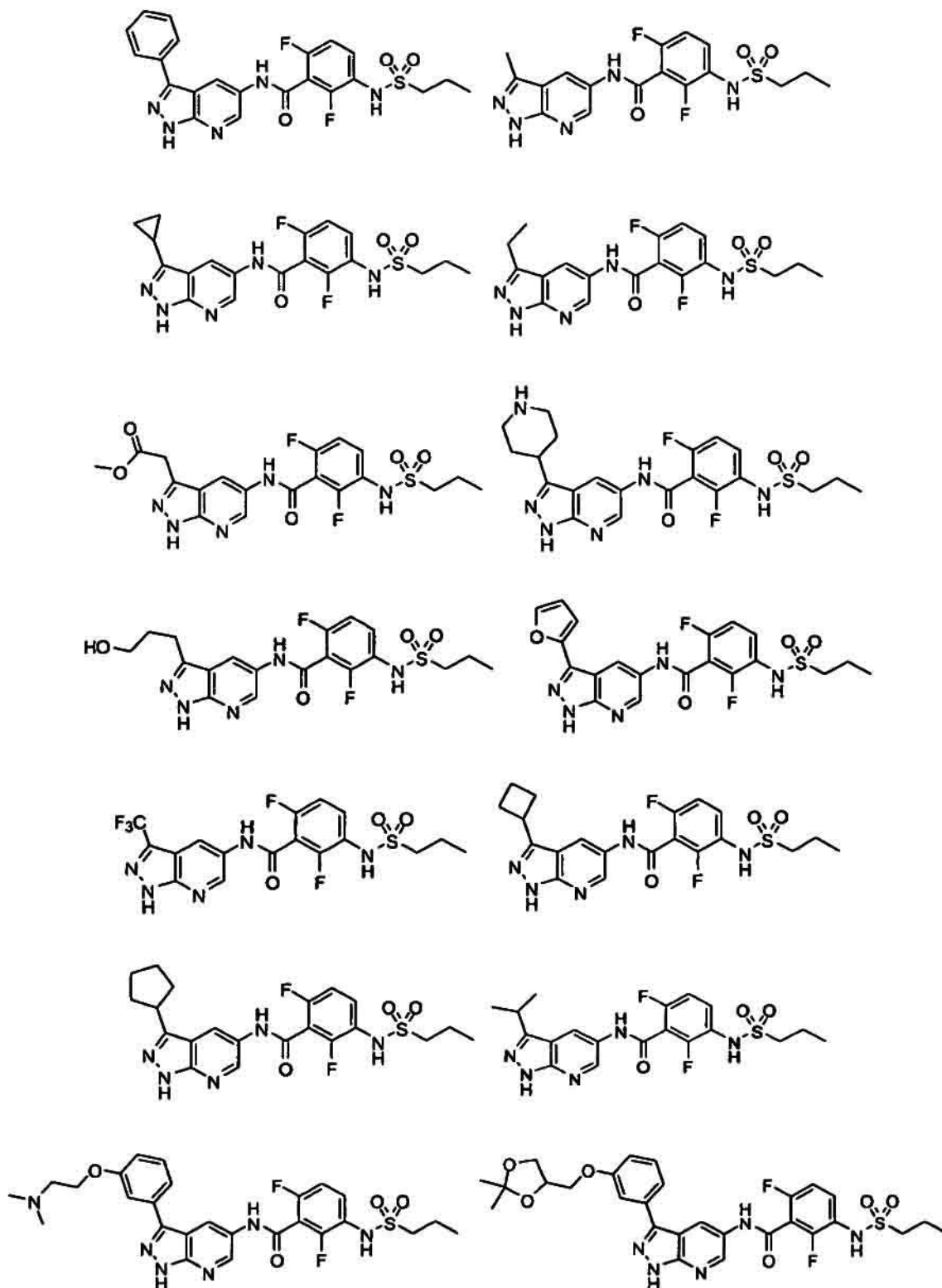
10. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R⁵ es OR^e.

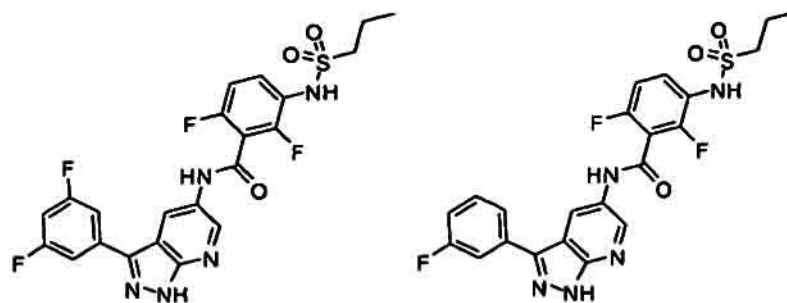
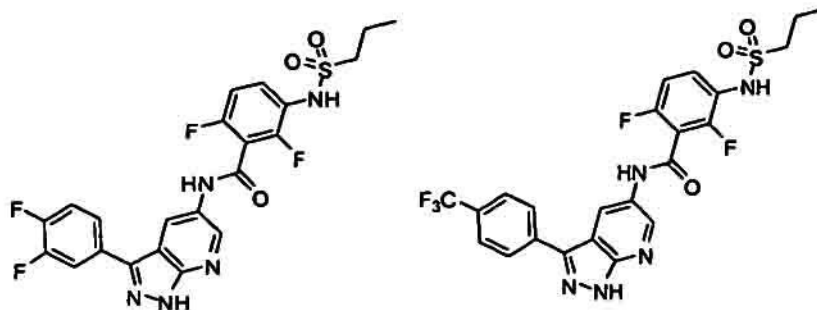
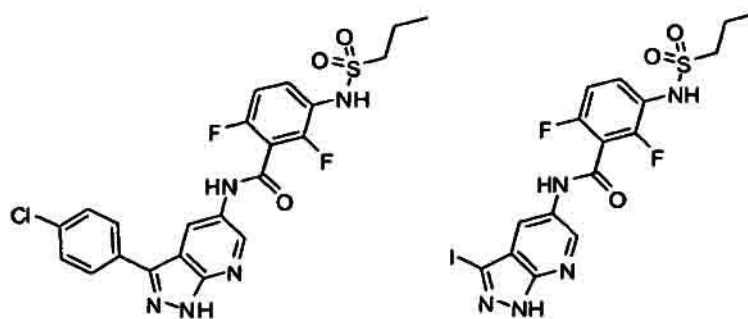
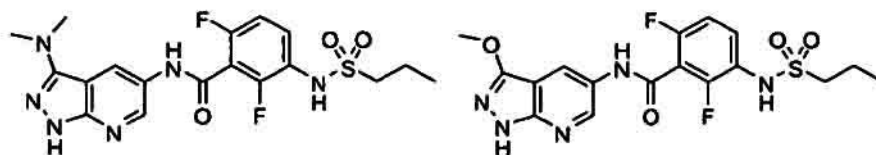
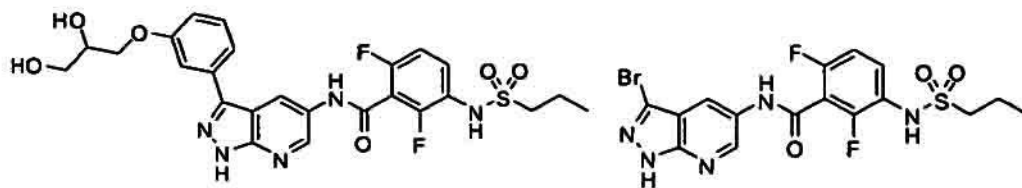
11. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R⁵ es un cicloalquilo C₃-C₆ saturado seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

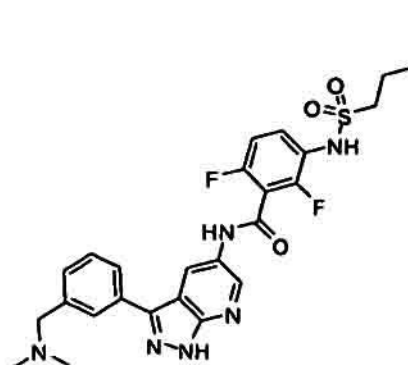
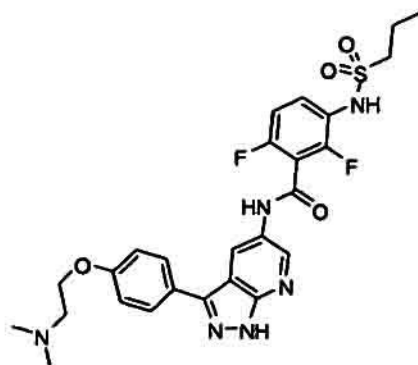
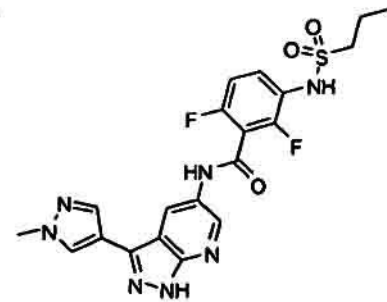
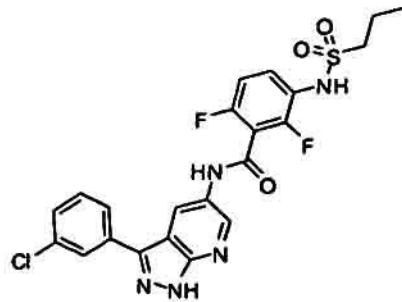
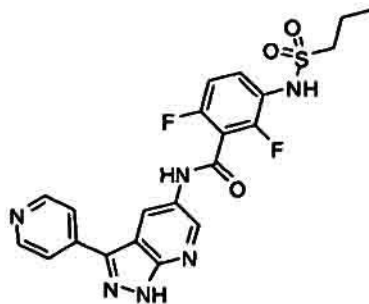
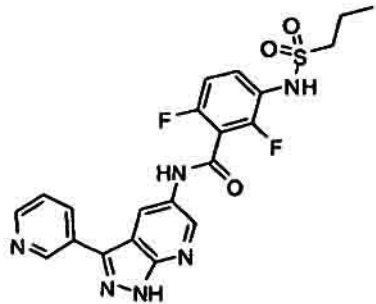
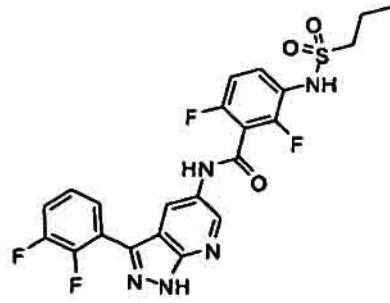
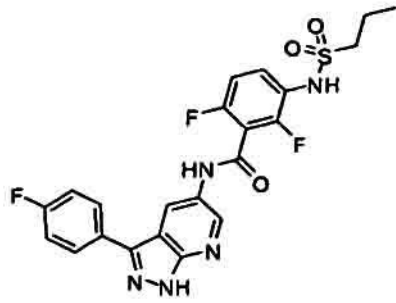
12. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ está seleccionado de hidrógeno, Br, I, CN, metilamino, dimetilamino, dietilamino, isopropilamino, fenilamino, -NHC(=O)CH₃, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, 2-metoxietoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-hidroxietoxi, oxetan-3-iloxi, 3-hidroxiopropoxi, ciclobutilmetoxi, oxetan-3-ilmetoxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, metiltio, etiltio, fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-((dimetilamino)metil)fenilo, 3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenilo, 3-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenilo, 3-(morfolinometil)fenilo, 3-(piperidin-1-ilmetil)fenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, furan-2-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2-metilciclopropilo, azetidin-3-ilo, 1-metilazetidin-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, morfolino, 4-metilpiperazin-1-ilo, 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, -C≡CCH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH=CH₂, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(=O)OCH₃, CF₃, -CH₂OH, 2,2,2-trifluoroetilo, -C(=O)CH₃ y -C(=O)ciclopropilo.

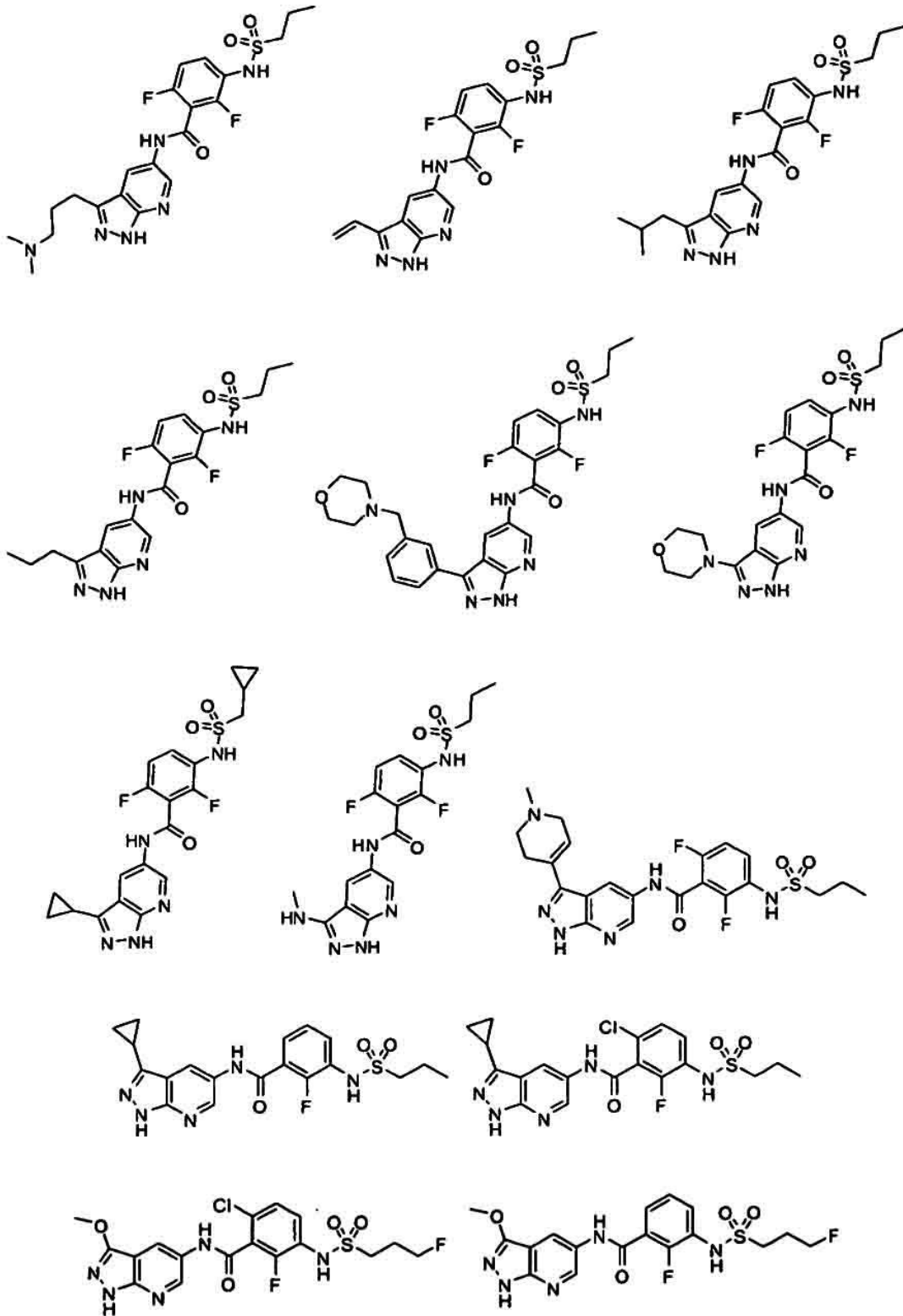
13. Un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 y que tiene la estructura:

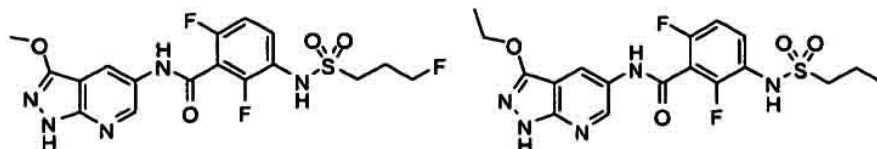
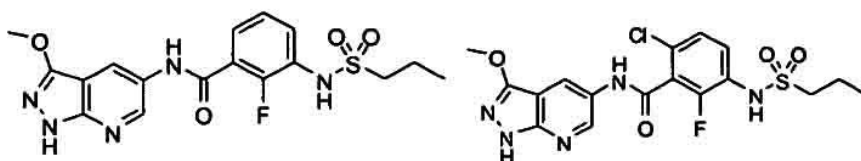
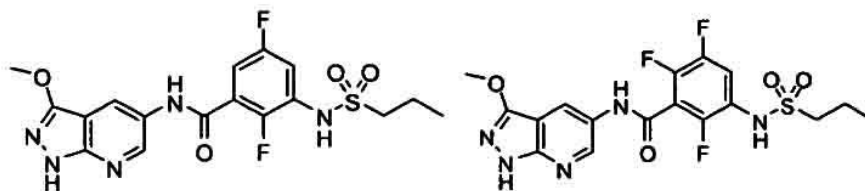
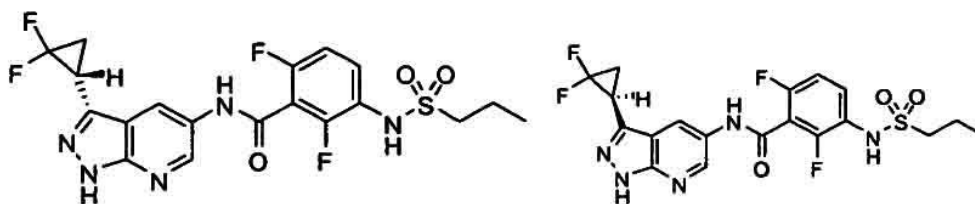
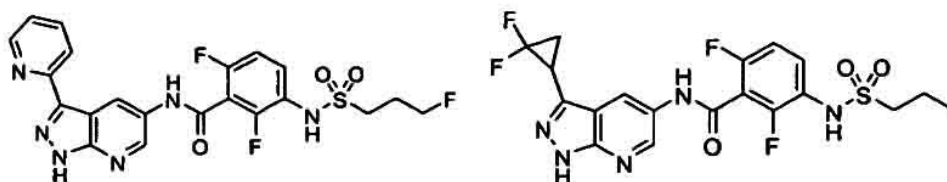
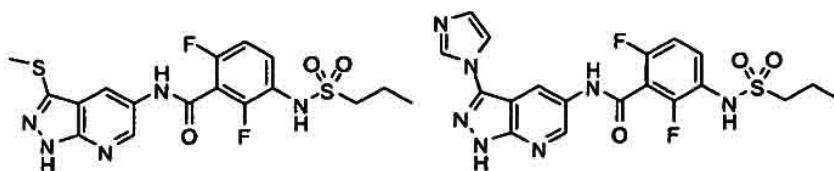
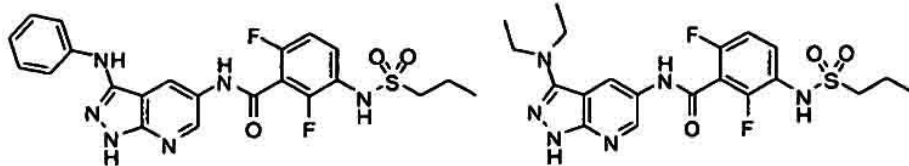


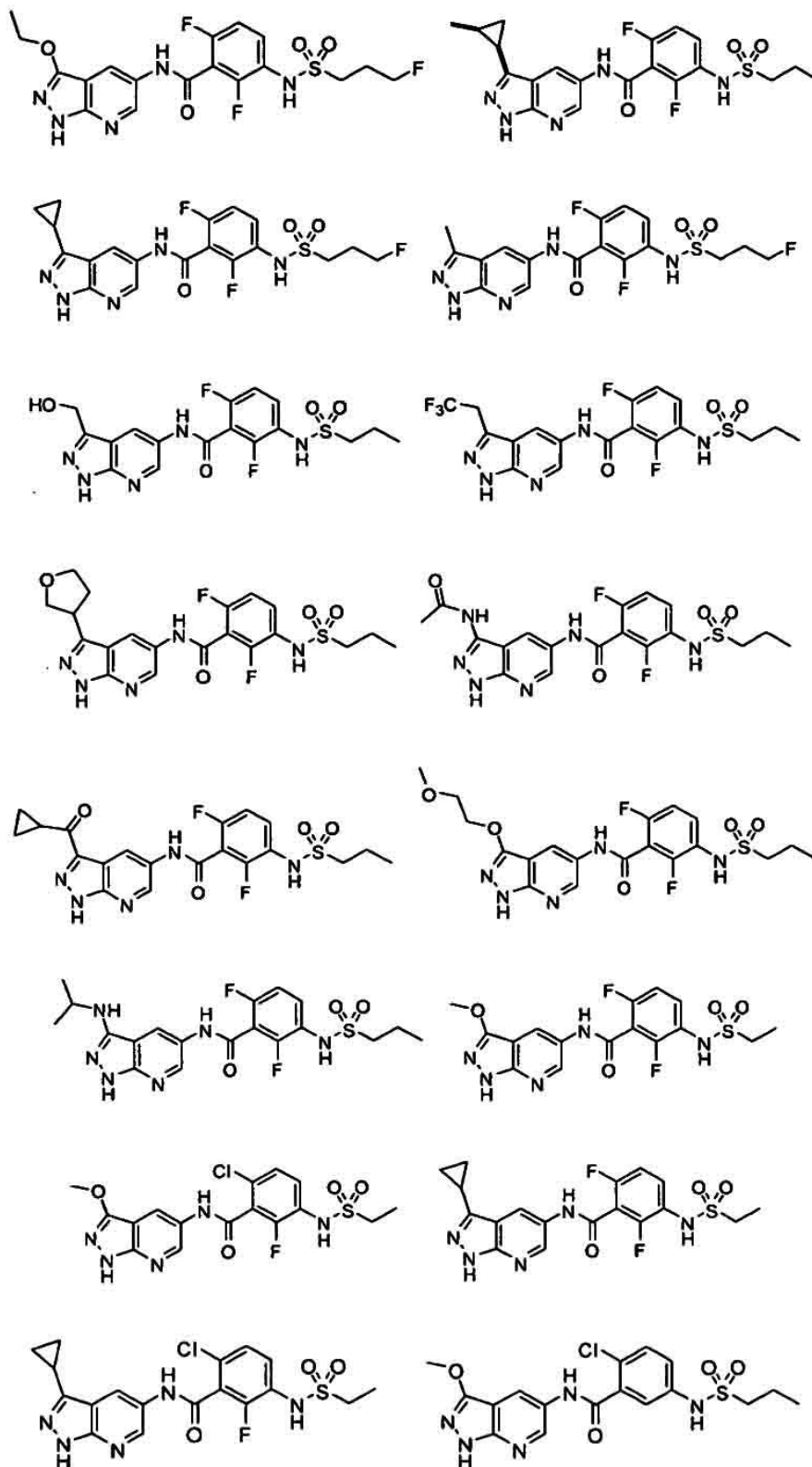


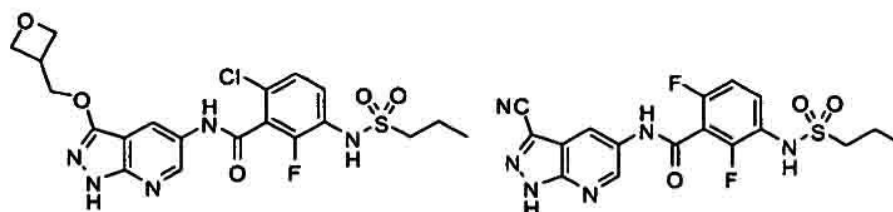
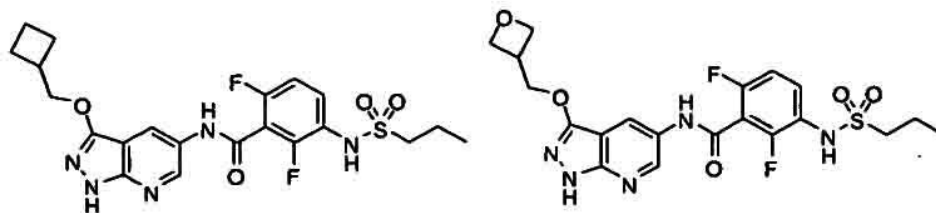
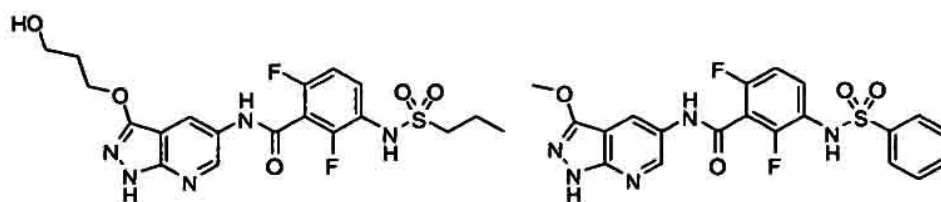
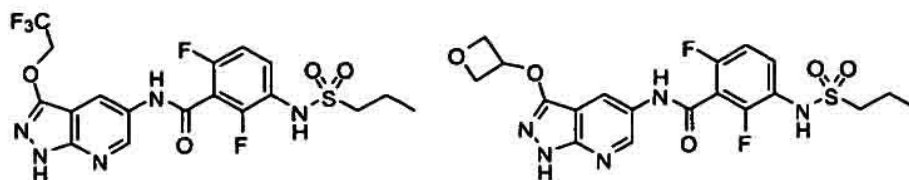
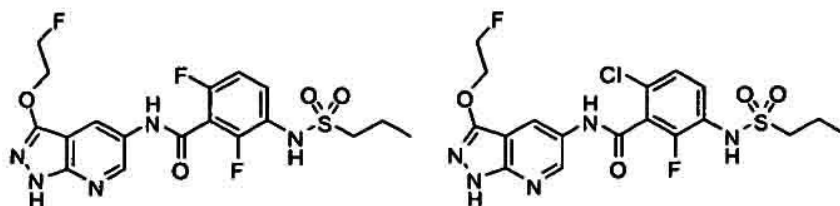
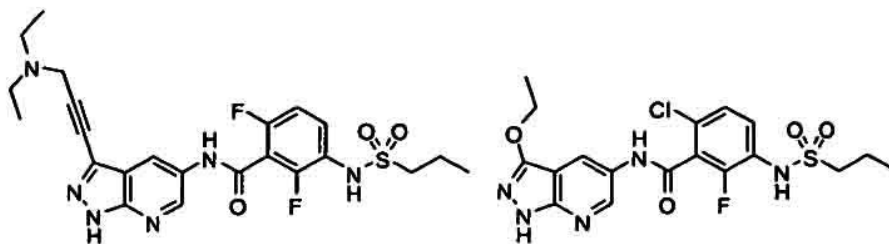


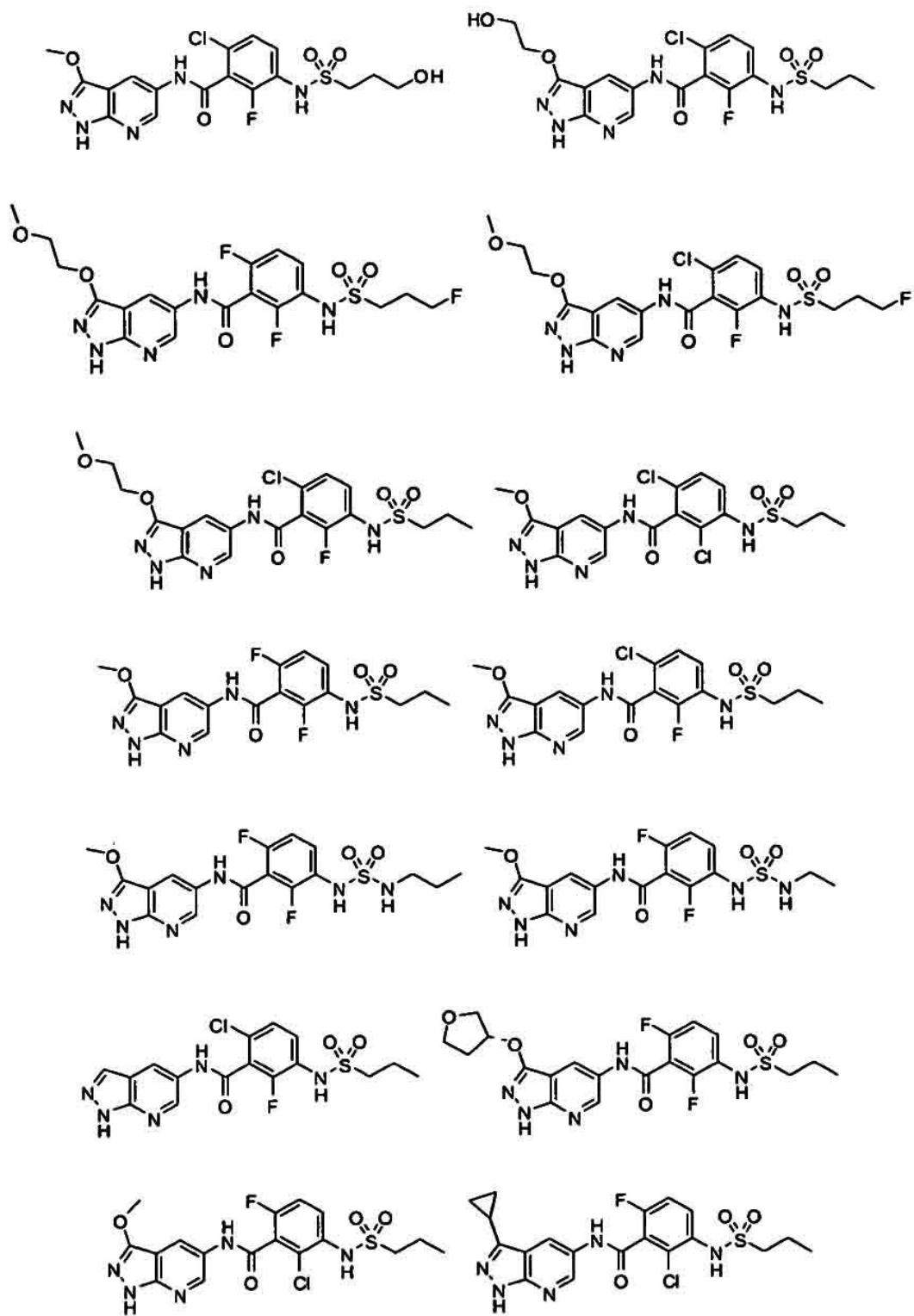


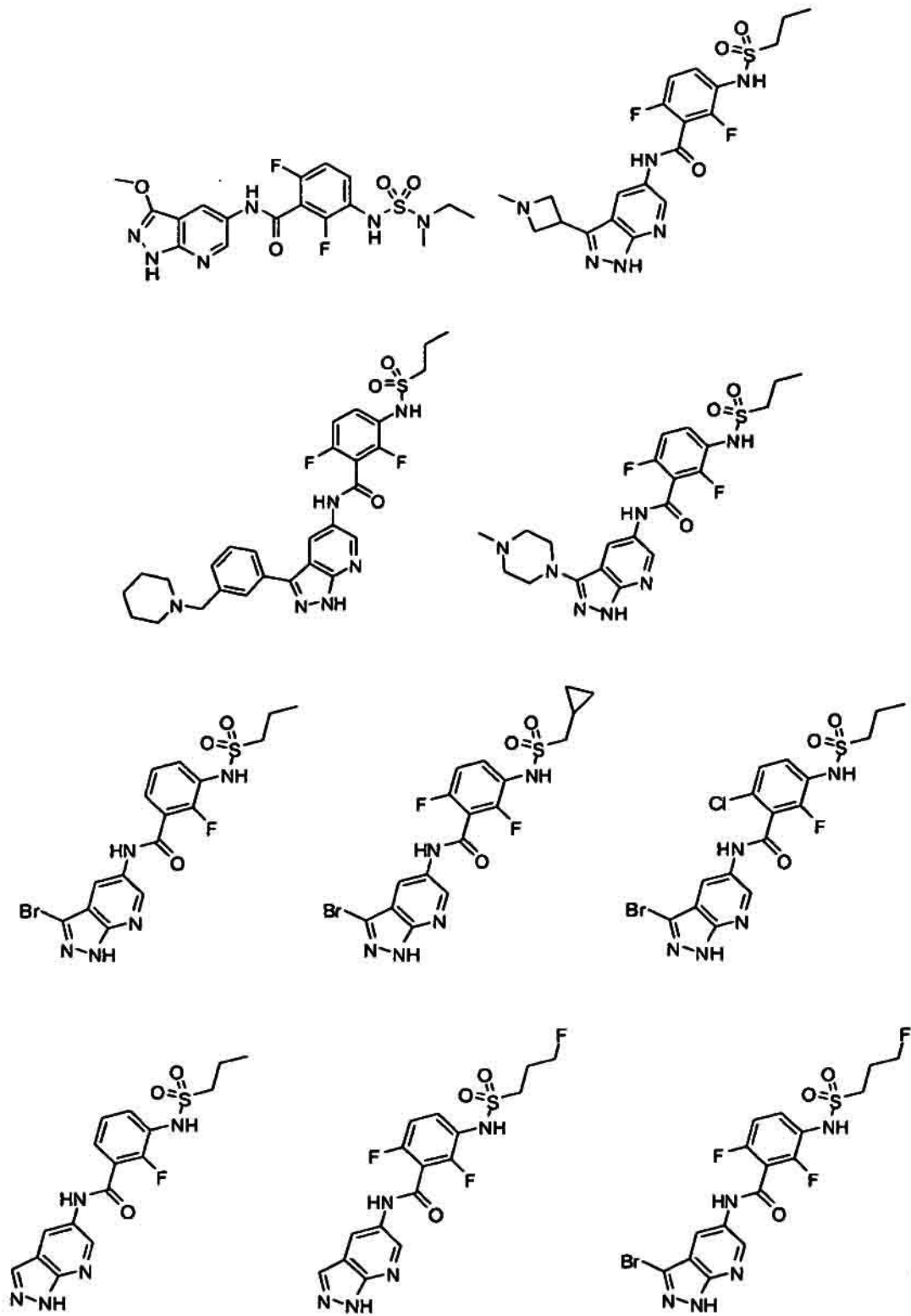


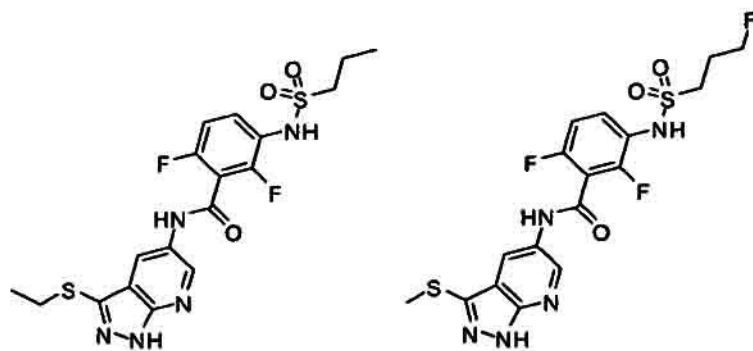
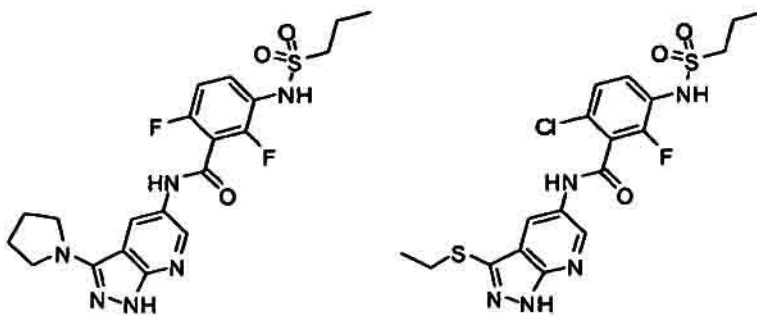
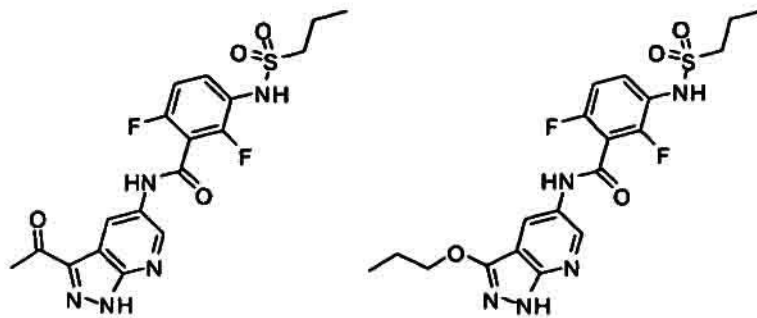
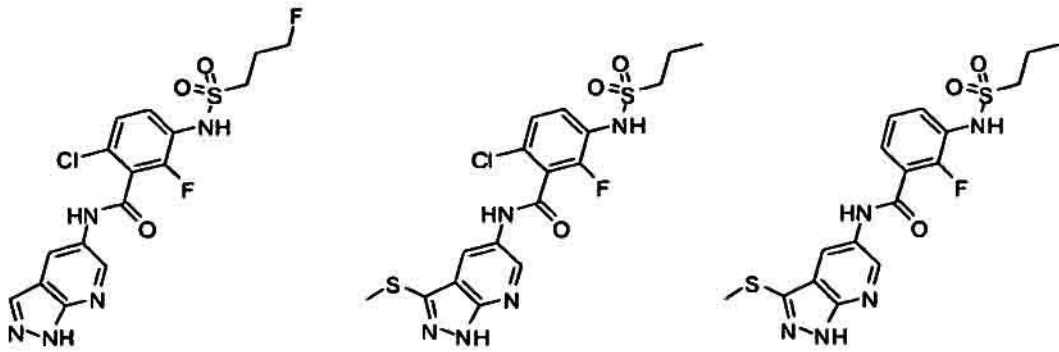


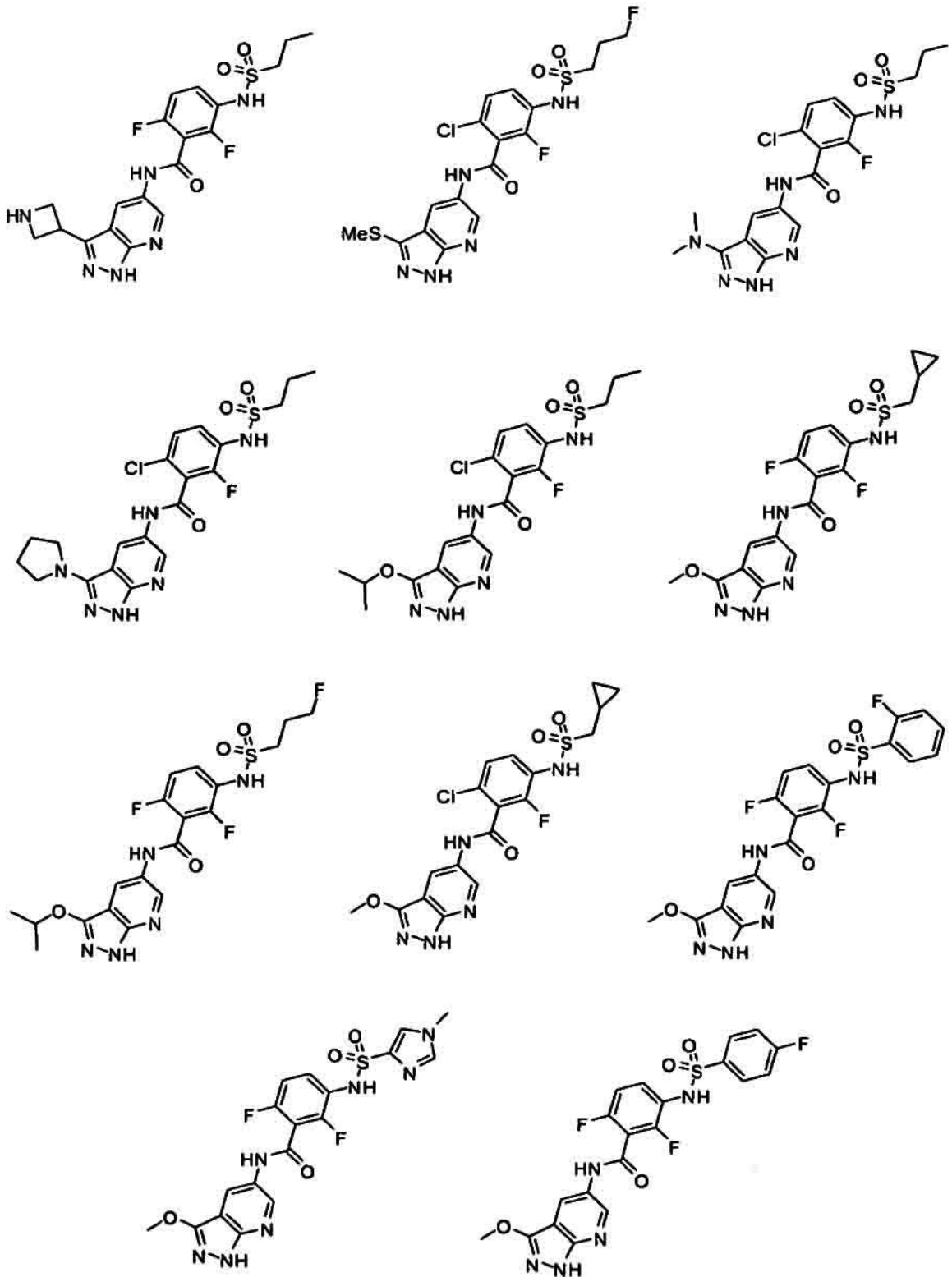


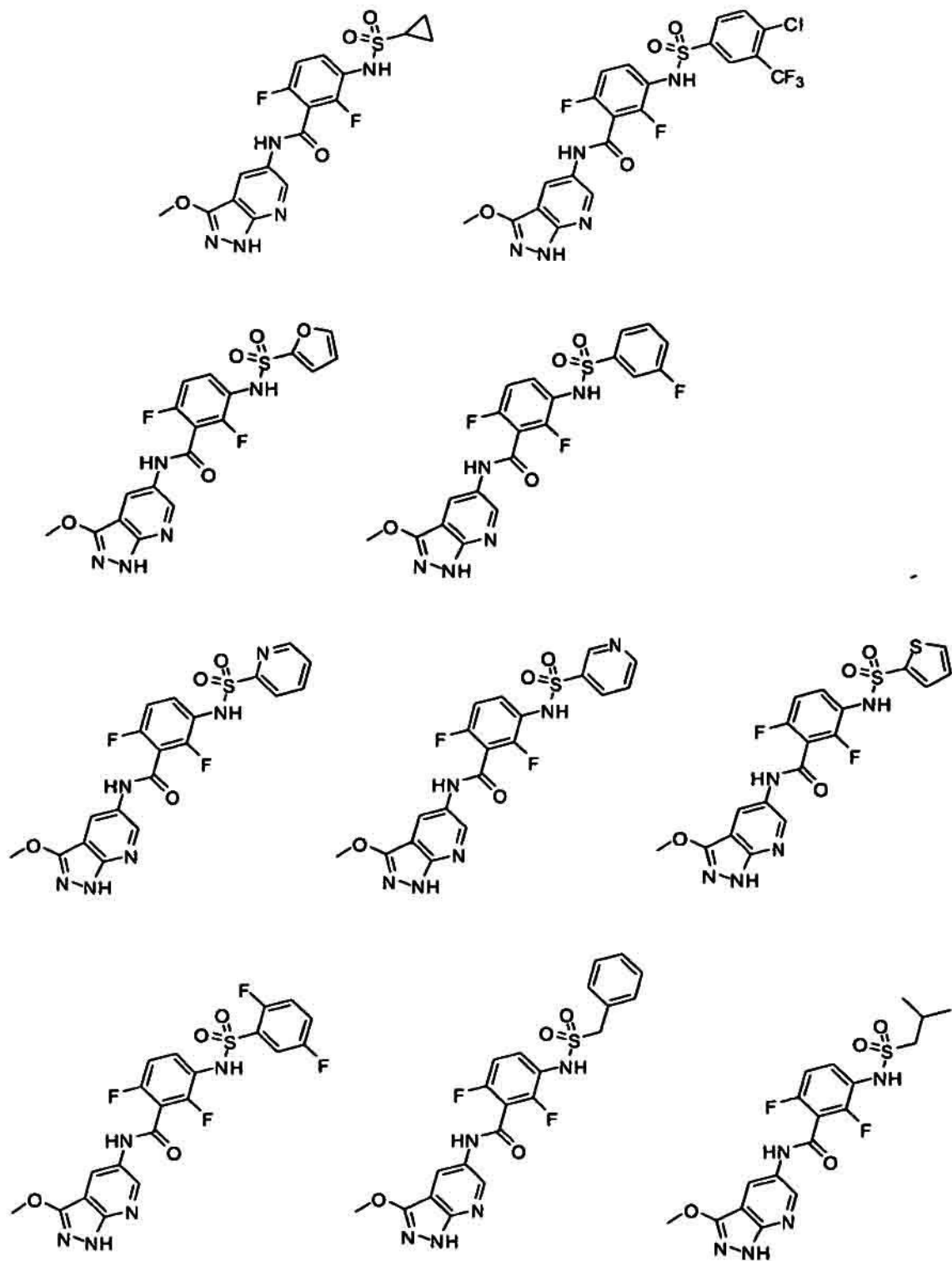


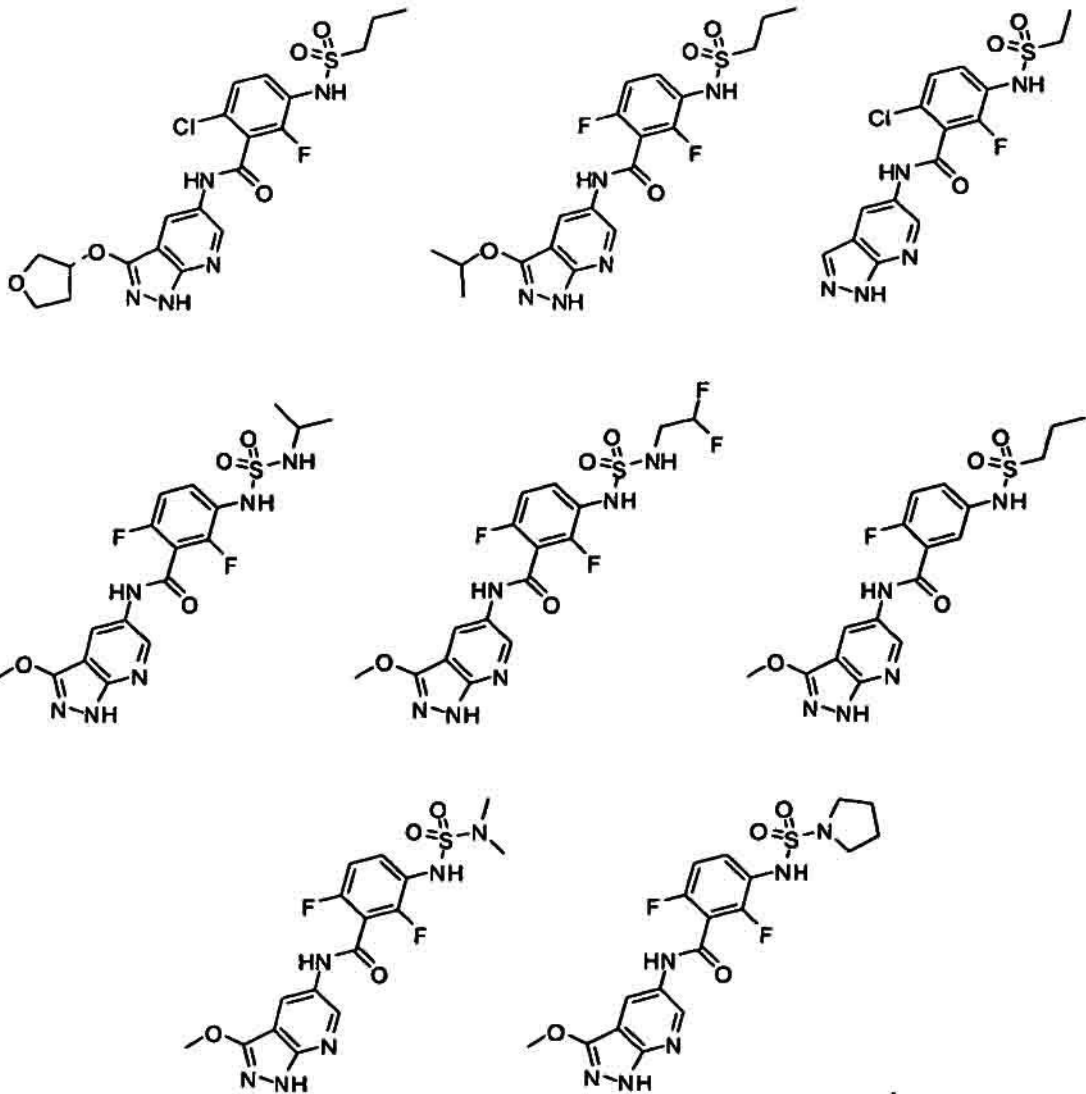












14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

15. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en terapia.