

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 269**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2011 E 11803965 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2566479**

54 Título: **Azaindazoles**

30 Prioridad:

07.05.2010 US 332314 P

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

06.02.2015

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centreville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**BURGESS, JOELLE LORRAINE;
JOHNSON, NEIL;
KNIGHT, STEVEN D.;
LAFRANCE, LOUIS;
MILLER, WILLIAM H.;
NEWLANDER, KENNETH;
ROMERIL, STUART;
ROUSE, MEAGAN B.;
TIAN, XINRONG;
VERMA, SHARAD KUMAR y
SUAREZ, DOMINIC**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 528 269 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

Azaindazoles

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a azaindazoles sustituidos que inhiben EZH2 y por tanto son útiles para inhibir la proliferación de y/o inducir apoptosis en células de cáncer.

Antecedentes de la invención

10 Las modificaciones epigenéticas juegan un papel importante en la regulación de muchos procesos celulares, que incluyen proliferación celular, diferenciación y supervivencia celular. Son comunes en el cáncer modificaciones epigenéticas globales, e incluyen cambios globales en la metilación del ADN y/o histona, desregulación de ARNs no codificantes y remodelación de nucleosomas, conduciendo a activación aberrante o desactivación de oncogenes, supresores de tumores y rutas de señalización. Sin embargo, a diferencia de las mutaciones genéticas que surgen en el cáncer, estos cambios epigenéticos pueden ser revertidos mediante inhibición selectiva de las enzimas implicadas. Se sabe que varias metilasas implicadas en la metilación de histona o ADN son desreguladas en el cáncer. Por tanto, los inhibidores selectivos de metilasas particulares serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer.

15 El EZH2 (potenciador del homólogo zeste 2; gen EZH2 humano: Cardoso, C, et al; European J of Human Genetics, Vol. 8, Nº 3 Páginas 174-180, 2000) es la subunidad catalítica del Complejo Represor Polcomb 2 (PRC2) que funciona para silenciar genes diana trimetilando la lisina 27 de la histona H3 (H3K27me3). La histona H3 es una de las cinco proteínas histonas principales implicadas en la estructura de la cromatina en las células eucarióticas. Presentando un dominio globular principal y una cola N-terminal larga, las Histonas están implicadas en la estructura de los nucleosomas, una estructura de "cuentas en un cordón". Las proteínas histonas son altamente modificadas post-translacionalmente, sin embargo la Histona H3 es la más extensamente modificada de las cinco histonas. El término "Histona H3" solo es intencionadamente ambiguo porque no distingue entre variantes de secuencia o estado de modificación. La Histona H3 es una importante proteína en el campo emergente de la epigenética, donde se piensa que sus variantes de secuencia y estados de modificación variables juegan un papel en la dinámica y regulación a largo plazo de los genes.

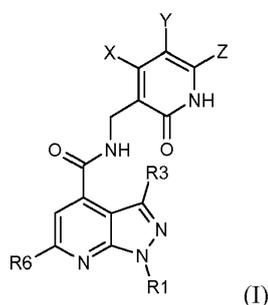
20 Se ha observado una expresión aumentada de EZH2 en numerosos tumores sólidos, que incluyen los de la próstata, mama, piel, vejiga, hígado, páncreas, cabeza y cuello, y está correlacionada con la agresividad, metástasis y mal resultado del cáncer (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003; Breuer et al., 2004; Bachmann et al., 2005; Weikert et al., 2005; Sudo et al., 2005; Bachmann et al., 2006). Por ejemplo, hay un mayor riesgo de recurrencia después de prostatectomía en tumores que expresan niveles altos de EZH2, aumento de la metástasis, supervivencia libre de enfermedad más corta y aumento de muertes en pacientes de cáncer de mama con niveles altos de EZH2 (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003). Más recientemente, mutaciones desactivantes en UTX (repeticiones de tetratricopéptidos ubicuamente transcritos X), una H3K27 desmetilasa que funciona en oposición a EZH2, han sido identificadas en múltiples tipos de tumores sólidos y hematológicos (que incluyen tumores renales, glioblastomas, esofágicos, de mama, de colon, de pulmón de células no pequeñas, de pulmón de células pequeñas, de vejiga, mieloma múltiple, y leucemia mieloide crónica), y niveles bajos de UTX están correlacionados con baja supervivencia en el cáncer de mama, sugiriendo que la pérdida de la función de UTX conduce a un aumento de H3K27me3 y a la represión de genes diana (Wang et al., 2010). Juntos, estos datos sugieren que el aumento de los niveles de H3K27me3 contribuye a la agresividad del cáncer en muchos tipos de tumores, y que la inhibición de la actividad de EZH2 puede proporcionar un beneficio terapéutico.

25 Numerosos estudios han reportado que el silenciamiento génico directo de EZH2 por medio de siARN o shARN o la pérdida indirecta de EZH2 por medio de tratamiento con el inhibidor de SAH hidrolasa 3-desazanoplanocina A (DZNep) disminuye la proliferación e invasión de líneas celulares de cáncer *in vitro* y el crecimiento de tumores in vivo (González et al., 2008, GBM 2009). Aunque el mecanismo preciso por el que la actividad aberrante de EZH2 conduce a la progresión del cáncer no se conoce, muchos genes diana de EZH2 son supresores de tumores, sugiriendo que la pérdida de la función supresora de tumores es un mecanismo clave (refs). Además, la sobreexpresión de EZH2 en células epiteliales inmortalizadas o primarias promueve el crecimiento e invasión independiente del anclaje, y requiere actividad catalítica de EZH2. (Kleer et al., 2003; Cao et al., 2008).

30 Por tanto, hay fuertes evidencias que sugieren que la inhibición de la actividad de EZH2 disminuye la proliferación e invasión celular. Por consiguiente, los compuestos que inhibieran la actividad de EZH2 serían útiles para el tratamiento del cáncer. Los azaindazoles de esta invención proporcionan tal tratamiento.

Compendio de la invención

En un primer caso, esta invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que

- 5 X y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueni(C₂-C₈), alquini(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueni(C₅-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueni(C₅-C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, heteroaril-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, halo, ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)OR^a, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b;

- 15 Y es H o halo;

- R¹ es alquilo(C₁-C₈), alqueni(C₂-C₈), alquini(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueni(C₅-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueni(C₅-C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, heteroaril-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b;

- 20 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), ciano, trifluorometilo, -NR^aR^b, o halo;

- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo(C₁-C₈), alqueni(C₂-C₈), alquini(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueni(C₅-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueni(C₅-C₈)-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido, bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, heteroaril-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido, ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)OR^a, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b;

- en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), alqueni(C₂-C₈), alquini(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueni, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueni(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), y heteroaril-alquilo(C₁-C₄);

- en donde cualquier resto arilo o heteroarilo de dicho arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), o heteroaril-alquilo(C₁-C₄) está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueni(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -O₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b;

- R^a y R^b son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueni(C₂-C₈), alquini(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueni(C₅-C₈), bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en donde dicho grupo alquilo(C₁-C₈), alqueni(C₂-C₈), alquini(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueni, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂-alquilo(C₁-C₄), -

CONH₂, -CONH-alquilo(C₁-C₄), -CON(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄)), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo(C₁-C₄), o -SO₂N(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄));

5 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), en donde dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

10 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un sistema anular bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; o una de sus sales.

En una iteración adicional de esta invención, ésta se refiere a compuestos útiles en un método para tratar el cáncer.

Otro aspecto de la invención son preparaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En un cuarto aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno mediado inhibiendo EZH2, tal como inducir apoptosis en las células de cáncer.

En un quinto aspecto se proporcionan los presentes compuestos inventados de fórmula (I) para el uso en la co-administración con otros ingredientes activos.

20 Descripción detallada de la invención

Para evitar dudas, salvo indicación en contrario, el término "sustituido" significa sustituido con uno o más grupos definidos. En caso de que los grupos puedan seleccionarse entre varios grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

25 El término "independientemente" significa que cuando se selecciona más de un sustituyente entre varios sustituyentes posibles, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Una "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, cuando se compara con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una reducción en el ritmo de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye en su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

35 Como se emplea en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono, así, por ejemplo, como se emplean en la presente memoria, el término "alquiloC₁-C₈" se refiere a un grupo alquilo que tiene al menos 1 y hasta 8 átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos de tales grupos alquilo de cadena lineal o ramificada útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo, y análogos ramificados de estos últimos 5 alcanos normales.

40 El término "alcoxi", como se emplea en la presente memoria, significa -O(alquiloC₁-C₈), incluyendo -OCH₃, -OCH₂CH₃ y -OC(CH₃)₃ y similares según la definición de alquilo anterior.

El término "alquiltio", como se emplea en la presente memoria, significa -S(alquiloC₁-C₈), incluyendo -SCH₃, -SCH₂CH₃ y similares según la definición de alquilo anterior.

El término "aciloxi" significa -OC(O)-alquiloC₁-C₈ y similares según la definición de alquilo anterior.

"Acilamino" significa -N(H)C(O)-alquiloC₁-C₈ y similares según la definición de alquilo anterior.

45 "Arioxi" significa -O(arilo), -O(arilo sustituido), -O(heteroarilo) o -O(heteroarilo sustituido).

"Ariamino" significa -NH(arilo), -NH(arilo sustituido), -NH(heteroarilo) o -NH(heteroarilo sustituido), y similares.

Cuando se usa el término "alquenilo" (o "alquenileno"), se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 5 dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo (o etenileno) y propenilo (o propenileno).

Cuando se usa el término "alquiniilo" (o "alquinileno"), se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 5 triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etinilo (o etinileno) y propinilo (o propinileno).

5 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes halo, convenientemente de 1 a 6 sustituyentes. Haloalquilo incluye trifluorometilo.

10 Cuando se usa "cicloalquilo", se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico, saturado, no aromático, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Así, por ejemplo, el término "cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico no aromático que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Los grupos "cicloalquilo C₃-C₈" ilustrativos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "cicloalqueno C₅-C₈" se refiere a un anillo carboxílico, monocíclico, no aromático, que tiene el número especificado de átomos de carbono y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. El término "cicloalqueno" incluye a modo de ejemplo ciclopentenilo y ciclohexenilo.

15 Cuando se usa el término heterocicloalquilo C₃-C₈, significa un anillo heterocíclico, no aromático, que contiene el número especificado de átomos en el anillo, que está saturado o que tiene uno o más grados de insaturación, y que contiene una o más sustituciones de heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N. Tal anillo puede estar opcionalmente condensado con uno o más anillo(s) heterocíclico(s) o anillo(s) cicloalquilo. Se dan ejemplos en la presente memoria más adelante.

20 "Ariilo" se refiere a grupos no condensados o condensados, monocíclicos y policarbocíclicos, opcionalmente sustituidos, que tienen de 6 a 14 átomos de carbono y que tienen al menos un anillo aromático que cumple la Regla de Hückel. Son ejemplos de grupos ariilo el fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, y similares, ilustrados adicionalmente más adelante.

25 "Heteroarilo" significa un anillo monocíclico aromático o sistema de anillos condensados policarbocíclicos opcionalmente sustituidos en donde al menos un anillo cumple la Regla de Hückel, tiene el número especificado de átomos en el anillo, y ese anillo contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O y S. Se dan ejemplos de grupos "heteroarilo" en la presente memoria más adelante.

El término "opcionalmente" significa que el (los) suceso(s) descrito(s) posteriormente puede(n) producirse o no producirse, e incluye tanto sucesos que se producen como sucesos que no se producen.

30 En la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto objeto y muestran efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales del compuesto o bien se puede hacer reaccionar por separado el compuesto purificado, en su forma de ácido libre o de base libre, con una base o un ácido adecuado, respectivamente.

35 Aunque se cree que los compuestos abarcados por la estructura general de fórmula (I) definida en la presente memoria son útiles para inducir la apoptosis en células de cáncer, algunos de estos compuestos son más activos que otros. De esa manera, los siguientes subgrupos definen ciertos compuestos que se cree que tienen mayor potencia u otras propiedades que sugieren que pueden ser una elección mejor para uso en terapia, frente a otra. Esos subgrupos se representan como sigue:

Subgrupo A

40 X y Z se seleccionan del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, ariilo, heteroarilo, -NR^aR^b, y -OR^a;

Y es H o F;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, ariilo y heteroarilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), ciano, trifluorometilo, NR^aR^b, y halo;

45 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, amino, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), ariilo, heteroarilo, acilamino; alquiniilo(C₂-C₈), arilalquiniilo, heteroarilalquiniilo; -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, y -NR^aSO₂R^b;

50 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), alquiniilo(C₂-C₈), arilalquiniilo, heteroarilalquiniilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂R^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, ariilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), y heteroaril-alquilo(C₁-C₄);

5 R^a y R^b son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalquenilo(C₅-C₈), bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en donde dicho grupo alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂-alquilo(C₁-C₄), -CONH₂, -CONH-alquilo(C₁-C₄), -CON(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄)), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo(C₁-C₄), y -SO₂N(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄));

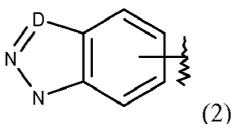
10 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), en donde dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

15 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un sistema anular bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. Un grupo arilo o heteroarilo en este subgrupo A particular se selecciona independientemente del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, fenilo, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, tetrazina, quinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina, y naftiridina u otro grupo arilo o heteroarilo como sigue:



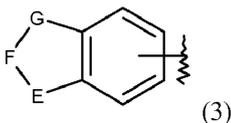
en donde en (1),

A es O, NH, o S; B es CH o N, y C es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



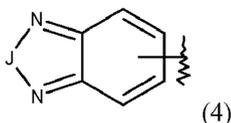
en donde en (2),

25 D es N o C opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



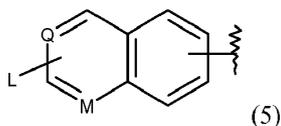
en donde en (3),

E es NH o CH₂; F es O o CO; y G es NH o CH₂; o



30 en donde en (4),

J es O, S o CO; o



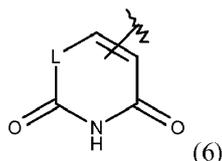
en donde en (5),

Q es CH o N;

M es CH o N; y

L/(5) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -OR^a,

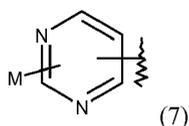
- 5 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b; en donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente; o



10

en donde en (6),

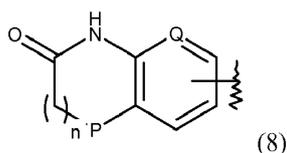
L/(6) es NH o CH₂; o



en donde en (7),

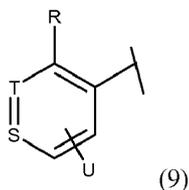
- 15 M/(7) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) heterocicloalquilo, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -OR^a,

- 20 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b; en donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente; o



en donde en (8),

- 25 P es CH₂, NH, O, o S; Q/(8) es CH o N; y n es 0-2; o



en donde en (9),

S/(9) y T(9) es C, o S/(9) es C y T(9) es N, o S/(9) es N y T/(9) es C;

R es hidrógeno, amino, metilo, trifluorometilo, halo;

- 30 U es hidrógeno, halo, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -OR^a, 4-(1H-pirazol-4-ilo),

en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b; en donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente.

5

Subgrupo B

X y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NR^aR^b, y -OR^a;

Y es H;

10 R¹ es alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), o heterocicloalquilo;

R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₈) o halo;

R⁶ es hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, amino, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), arilo, heteroarilo, acilamino; alquinilo(C₂-C₈), arilalquinilo, heteroarilalquinilo; -SO₂R^a; -SO₂NR^aR^b, o -NR^aSO₂R^b;

15 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), alquinilo(C₂-C₈), arilalquinilo, heteroarilalquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂R^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), y heteroaril-alquilo(C₁-C₄);

20 R^a y R^b son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en donde dicho grupo alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂-alquilo(C₁-C₄), -CONH₂, -CONH-alquilo(C₁-C₄), -CON(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄)), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo(C₁-C₄), y -SO₂N(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄));

25

o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupo seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), en donde dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

30

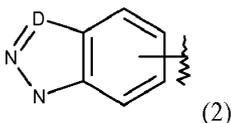
o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un sistema anular bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. Arilo y heteroarilo en esta definición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, fenilo, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, tetrazina, quinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina, y naftiridina como o un compuesto de u otro grupo arilo o heteroarilo como sigue:

35



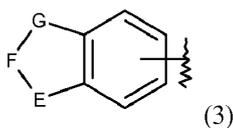
en donde en (1),

40 A es O, NH, o S; B es CH o N, y C es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



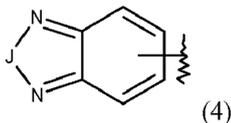
en donde en (2),

D es N o C opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



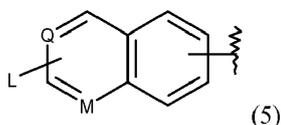
en donde en (3),

E es NH o CH₂; F es O o CO; y G es NH o CH₂; o



5 en donde en (4),

J es O, S o CO; o



en donde en (5),

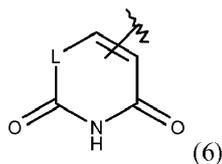
Q es CH o N;

10 M es CH o N; y

L/(5) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -OR^a,

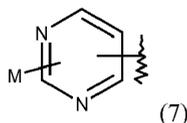
15 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b;

en donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente; o



20 en donde en 6,

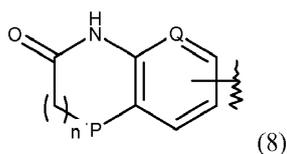
L/(6) es NH o CH₂; o



en donde en 7,

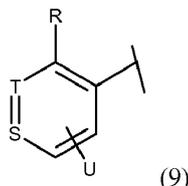
25 M/(7) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) heterocicloalquilo, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -OR^a,

30 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b; en donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente; o



en donde en (8),

P es CH₂, NH, O, o S; Q/(8) es CH o N; y n es 0-2; o



5 en donde en (9),

S/(9) y T(9) es C, o S/(9) es C y T(9) es N, o S/(9) es N y T(9) es C;

R es hidrógeno, amino, metilo, trifluorometilo, halo;

10 U es hidrógeno, halo, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -OR^a, 4-(1H-pirazol-4-ilo),

15 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, en donde R^a y R^b se definen como anteriormente.

Subgrupo C

X es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, trifluorometilo, tetrahidropirano, hidroximetilo, metoximetilo, o bencilo;

Y es H;

20 Z es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, trifluorometilo, o bencilo;

R¹ es isopropilo, terc-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (1-metiletil)ciclopropilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-Me-piperidin-4-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, N,N-dimetil-1-propanaminilo, bencilo, o 4-piridilo;

R³ es H, metilo, o Br; y

25 R⁶ es metilo, bis(1,1-dimetiletilo), bis(1-metiletilo), ciclopropilo, propilo, dimetilamino, etilamino, (2-hidroxi)amino, 2-propen-1-ilamino, 1-piperazinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 4-piperidinilamino, tetrahydro-2H-piran-4-ilamino, fenilamino, (fenilmetil)amino, (4-piridinilmetil)amino, [2-(2-piridinilamino)etil]amino, 2-(dimetilamino)etil]amino, 4-piridinilamino, 4-(aminocarbonil)fenil]amino, 3-hidroxi-3-metil-1-butan-1-ilo, 4-piridiniletinilo, feniletinilo, 2-furanilo, 3-tienilo; 1H-pirazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-metilo-1H-indazol-5-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2-amino-6-quinazolinilo, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pirimidinilo, 2-amino-5-pirimidinilo, 7-oxo-1,5,6,7-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-ilo, fenilo, 2-metilfenilo, 2-nitrofenilo, 2-feniletilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(metiloxi)fenilo, 3-(acetilamino)fenilo, 4-(acetilamino)fenilo, 4-(aminocarbonil)fenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(aminosulfonil)fenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 4-[(dimetilamino)sulfonil]fenilo, 4-[(metilamino)carbonil]fenilo, 4-[(metilamino)sulfonil]fenilo, 4-[(metilsulfonil)amino]fenilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-(4-morfolinil)-4-piridinilo, 2-amino-4-piridinilo, 5-(metiloxi)-3-piridinilo, 5-(metilsulfonil)-3-piridinilo, 5-[(ciclopropilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinilo, 5-[(fenilsulfonil)amino]-3-piridinilo, 6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinilo, 6-(4-morfolinil)-3-piridinilo, 6-(acetilamino)-3-piridinilo, 6-(dimetilamino)-3-piridinilo, 6-(metiloxi)-3-piridinilo, 6-[(metilamino)carbonil]-3-piridinilo, 6-[(metilamino)sulfonil]-3-piridinilo, 6-metil-3-piridinilo, 4-piridiniloxi.

Se pueden encontrar compuestos individuales en los Ejemplos expuestos más adelante.

40 Mediante el término "co-administrar" y derivados del mismo empleados en la presente memoria se quiere decir administración simultánea o bien cualquier manera de administración independiente secuencial de uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales, ya sea para tratar cáncer, los efectos secundarios del cáncer o

de la terapia del cáncer, o alguna otra enfermedad. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran de manera próxima en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener un grupo funcional ácido, lo suficientemente ácido para formar sales. Las sales representativas incluyen sales farmacéuticamente aceptables de metales, tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; carbonatos y bicarbonatos de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; aminas orgánicas primarias, secundarias, y terciarias, farmacéuticamente aceptables, que incluyen aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas, e hidroxi-alkilaminas tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxi-etilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico, y por lo tanto son capaces de formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y representativas, incluyen el hidrocloreuro, hidrobromuro, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, flalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tanato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), *p*-aminobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato) y naftalen-2-sulfonato.

15 Todas las formas tautómeras de los compuestos descritos en la presente memoria, incluyendo sus mezclas, están destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de la invención. En general, a los compuestos ejemplificados en la presente memoria se les han asignado nombres basados en la estructura del tautómero de fórmula (IA). Se debe entender que cualquier referencia a los compuestos nombrados de esta invención pretende abarcar todos los tautómeros de los compuestos nombrados y cualquiera de las mezclas de tautómeros de los compuestos nombrados.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina, y, si es en forma cristalina, opcionalmente pueden estar solvatados, por ejemplo como el hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance los solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos) así como los compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (por ejemplo, agua).

25 Ciertos de los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más átomos quirales, o pueden existir de otra manera en forma de dos enantiómeros. Los compuestos que se reivindican a continuación incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I), o que se reivindican a continuación, así como cualquier mezcla total o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos reivindicados como mezclas con isómeros de los mismos en las que se invierten uno o más centros quirales.

30 Cuando existen diferentes formas isómeras, éstas pueden separarse o resolverse entre sí por métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétrica.

35 Aunque es posible que, para el uso en terapia, un compuesto de fórmula (I), así como sales, solvatos y similares, pueda administrarse como una preparación pura, es decir sin un vehículo adicional, la práctica más habitual es presentar el ingrediente activo preparado con un vehículo o diluyente. Por consiguiente, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (I) y sales, solvatos y similares, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos, etc., son como se han descrito anteriormente. El (los) vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos para su receptor. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la fórmula (I), o sales, solvatos etc., con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 Los especialistas en la técnica apreciarán que ciertos derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I), que pueden prepararse antes de una etapa de desprotección final, pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pero, en ciertos casos, pueden administrarse por vía oral o parenteral y, después, metabolizarse en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por consiguiente describirse como "profármacos". Además, determinados compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención. Todos los derivados y profármacos protegidos de los compuestos de la invención están comprendidos dentro del alcance de la invención. Los expertos en la técnica

apreciarán además que ciertos restos, conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos," se pueden poner sobre funcionalidades apropiadas cuando tales funcionalidades están presentes dentro de los compuestos de la invención. Los profármacos preferidos para los compuestos de la invención incluyen: ésteres, ésteres de carbonato, hemiésteres, ésteres de fosfato, nitroésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidas, glucósidos, éteres, acetales y cetales.

Tratamientos

Los compuestos y composiciones de la invención se usan para tratar enfermedades de proliferación celular. Los estados de enfermedad que pueden tratarse mediante los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, cáncer (discutido adicionalmente más adelante), enfermedad autoinmune, trastornos fúngicos, artritis, rechazo de injertos, enfermedad inflamatoria del intestino, proliferación inducida tras procedimientos médicos, que incluyen, pero no se limitan a, cirugía, angioplastia y similares. Se apreciará que en algunos casos las células pueden no estar en un estado hiper- o hipoproliferativo (estado anómalo) y requerir sin embargo un tratamiento. Por ejemplo, durante la curación de heridas, las células pueden estar proliferando "normalmente", pero puede desearse un aumento de la proliferación. Por tanto, en una realización, la invención de la presente memoria incluye compuestos para la aplicación a células o individuos que padecen o amenazan padecer uno cualquiera de estos trastornos o estados.

Las composiciones proporcionadas en la presente memoria se juzgan particularmente útiles para el tratamiento del cáncer, incluyendo tumores tales como de próstata, mama, cerebro, piel, carcinomas cervicales, carcinomas testiculares, etc. Son particularmente útiles para tratar tumores metastásicos o malignos. Más particularmente, los cánceres que pueden ser tratados por las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, tipos de tumores tales como astrocítico, de mama, cervical, colorrectal, endometrial, esofágico, gástrico, de cabeza y cuello, hepatocelular, laríngeo, de pulmón, oral, ovárico, de próstata y carcinomas y sarcomas de tiroides. Más específicamente, estos compuestos se pueden usar para tratar: Cardíacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmonares: carcinoma bronquiogénico (de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinales: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), del intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), del intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomyoma); Del tracto genitourinario: de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), de vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma), de testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hepáticos: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Tracto biliar: carcinoma de la vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Óseos: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor de células gigantes maligno, osteocronfoma (exóstosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteide y tumores de células gigantes; Del sistema nervioso: de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), de meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), de la médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: de útero (carcinoma endometrial), de cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), de ovarios (carcinoma ovárico, cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar), tumores de células tecales-granulosas, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno, de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rhabdomyosarcoma embrionario)), de tubos de Falopio (carcinoma); Hematológicos: de sangre (leucemia mieloides (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodkiniano (linfoma maligno); Cutáneos: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, nevi displásicos de lunares, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y de Glándulas adrenales: neuroblastoma. Por tanto, la expresión "célula cancerosa", como se proporciona en la presente memoria, incluye una célula que padece una cualquiera o relacionada de las afecciones identificadas anteriormente.

Los presentes compuestos pueden ser combinados con o co-administrados con otros agentes terapéuticos, particularmente agentes que pueden potenciar la actividad o tiempo de disposición de los compuestos. Las terapias de combinación comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y el uso de al menos un otro método de tratamiento. En una realización, las terapias de combinación comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y terapia quirúrgica. En una realización, las terapias de combinación comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y radioterapia. En una realización, las

terapias de combinación comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente de cuidados paliativos (p.ej., al menos un agente anti-emético). En una realización, las terapias de combinación comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un otro agente quimioterapéutico. Una realización particular comprende la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente antineoplásico. Aún otra realización comprende un régimen terapéutico donde los inhibidores de EZH2 de esta descripción no son en sí mismos o por sí mismos activos o significativamente activos, pero cuando se combinan con otra terapia, que puede ser o no activa como terapia independiente, la combinación proporciona un resultado terapéutico útil.

Por el término "co-administración", como se emplea en la presente memoria, se entiende la administración simultánea o bien cualquier forma de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de EZH2, como se describe en la presente memoria, y un ingrediente o ingredientes activos adicionales, que se sabe que son útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo el tratamiento de quimioterapia y radiación. La expresión "principio o principios activos adicionales", como se usa en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento para un cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran de manera próxima en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

Típicamente, en el tratamiento de los cánceres especificados de la presente invención puede coadministrarse cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible que se esté tratando. Pueden encontrarse ejemplos de tales agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editors), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica podría determinar las combinaciones de agentes que serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes anti-microtubulares tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; Inhibidores de ADN metiltransferasa tales como azacitidina y decitabina; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no asociada a receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Típicamente, cualquier agente quimioterapéutico que tenga actividad contra un neoplasma susceptible que se esté tratando se puede utilizar en combinación con los compuestos de la invención, a condición de que el agente particular sea clínicamente compatible con la terapia que emplea un compuesto de la invención. Agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: agentes de alquilación, anti-metabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, análogos de nucleósidos, inhibidores de la topoisomerasa I y II, hormonas y análogos de hormonas; retinoides, inhibidores de la histona desacetilasa; inhibidores de rutas de transducción de señales, incluyendo inhibidores del crecimiento celular o la función de factores de crecimiento, inhibidores de la angiogénesis, e inhibidores de serina/treonina u otras cinasas; inhibidores de cinasa dependientes de ciclina; terapias antisentido y agentes inmunoterapéuticos, incluyendo monoclonales, vacunas u otros agentes biológicos.

Los análogos de nucleósidos son aquellos compuestos que son convertidos en trifosfatos de desoxinucleótidos e incorporados en ADN replicante en lugar de citosina. Las ADN metiltransferasas llegan a unirse covalentemente a las bases modificadas dando como resultado una enzima inactiva y metilación de ADN reducida. Los ejemplos de análogos de nucleósidos incluyen azacitidina y decitabina, que se usan para el tratamiento del trastorno mielodisplásico. Los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) incluyen vorinostat, para el tratamiento del linfoma cutáneo de linfocitos T. Las HDACs modifican la cromatina mediante la desacetilación de histonas. Además, tienen diversos sustratos, que incluyen numerosos factores de transcripción y moléculas de señalización. Están en desarrollo otros inhibidores de HDAC.

Los inhibidores de rutas de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se emplea en la presente memoria, este cambio es proliferación o diferenciación o supervivencia celular. Los inhibidores de rutas de transducción de señales útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina quinasa asociadas a receptores, de tirosina quinasa no asociadas a receptores, bloqueantes del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasa, fosfatidilinositol-3-OH cinasa, señalización de mio-inositol y oncogenes Ras. Los inhibidores de rutas de transducción de señales se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y métodos descritos anteriormente.

También pueden encontrar uso en la presente invención inhibidores de la angiogénesis de cinasas asociadas a receptores. Anteriormente se han descrito inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE2 en relación con inhibidores de la transducción de señales (ambos son tirosina cinasas asociadas a receptores). Se

pueden usar otros inhibidores en combinación con los compuestos de la invención. Por ejemplo, también pueden resultar útiles en combinación con los compuestos descritos anticuerpos anti-VEGF que no reconocen a VEGFR (la tirosina cinasa asociada al receptor), pero se unen al ligando; inhibidores de integrina de molécula pequeña ($\alpha_v\beta_3$) que inhiben la angiogénesis; la endostatina y angiostatina (no RTK) también pueden mostrar ser útiles en combinación con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo VEGFR es bevacizumab (AVASTIN®).

Están en desarrollo varios inhibidores de receptores de factores de crecimiento, e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa, oligonucleótidos antisentido y aptámeros. Se puede emplear cualquiera de estos inhibidores de receptores de factores de crecimiento en combinación con los compuestos de la invención en cualquiera de las composiciones y métodos/usos descritos en la presente memoria. El Trastuzumab (Herceptin®) es un ejemplo de un inhibidor del anticuerpo anti-erbB2 de la función del factor de crecimiento. Un ejemplo de un inhibidor del anticuerpo anti-erbB1 de la función del factor de crecimiento es cetuximab (Erbiximab, C225). El Bevacizumab (Avastin®) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGFR. Los ejemplos de inhibidores de receptores de factores de crecimiento epidérmicos de molécula pequeña incluyen, pero no se limitan a, lapatinib (Tykerb™) y erlotinib (TARCEVA®). El Imatinib mesilato (GLEEVEC®) es un ejemplo de un inhibidor de PDGFR. Los ejemplos de inhibidores de VEGFR incluyen pazopanib, ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib y sorafenib.

Los agentes anti-microtubulares o antimetabólicos son agentes con especificidad de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes anti-microtubulares incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Los diterpenoides, que proceden de fuentes naturales, son agentes contra el cáncer con especificidad de fase que actúan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β -tubulina de los microtúbulos, por medio de su unión a esta proteína. Entonces, parece ser que se inhibe el desensamblaje de la proteína, deteniéndose la mitosis y produciéndose posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel.

El Paclitaxel, 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster de 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible en el mercado como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de terpenos que recibe el nombre de taxanos. Se aisló por primera vez en 1971 por Wani et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2325, 1971), que caracterizó su estructura por métodos químicos y de cristalografía de rayos X. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiéndose de esta manera el crecimiento de células cancerosas. Schiff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, *J. Biol. Chem.* 256: 10435-10441 (1981). Como revisión de la síntesis y actividad anticancerosa de algunos derivados de paclitaxel véase: D. G. I. Kingston et al., *Studies in Organic Chemistry* vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) páginas 219-235.

El paclitaxel se ha aprobado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario, en los Estados Unidos (Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111:273,1989) y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797,1991). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et al., *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (Woo et al., *Nature*, 368:750, 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel da como resultado la depresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. et al, *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998) de manera relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. et al., *Seminars in Oncology*, 3(6) p.16-23, 1995).

El docetaxel, 13-éster de N-*tert*-butil éster de (2R,13S)-N-carboxi-3-fenilisoserina con 4-acetato 2-benzoato, 71013 de 5-20-epoxi-1,2-hexahidroxitax-11-en-4-ona, trihidrato; está disponible en el mercado como una solución inyectable denominada TAXOTERE. El docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético del paclitaxel q.v., preparado usando un precursor natural, 10-desacetilbacatina III, extraído a partir de las acículas del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel es la neutropenia.

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta vincapervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular por medio de su unión específica a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida no puede polimerizar para formar microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase produciéndose posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

La vinblastina, sulfato de vincalécoblastina, está disponible en el mercado como VELBAN® en forma de una solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea de diversos tumores

sólidos, principalmente está indicada en el tratamiento del cáncer de testículos y diversos linfomas incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

5 La vincristina, vincalécoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el mercado con el nombre ONCOVIN® como una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado utilidad en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no-Hodgkin. Los efectos secundarios más comunes de la vincristina son alopecia y efectos neurológicos y, en una menor medida, se producen efectos mielosupresores y mucositis gastrointestinal.

10 La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidrobutanodioato (1:2)(sal)], disponible en el mercado como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada, como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres no microcíticos de pulmón, cáncer de mama avanzado y cáncer de próstata refractario a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

15 Los complejos de coordinación de platino son agentes anti-cancerosos no específicos de fase que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan hidratación y forman entrecruzamientos intra- e intercatenarios con el ADN causando efectos biológicos adversos en el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino.

20 El cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está disponible en el mercado con el nombre PLATINOL® como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento de cáncer metastásico testicular y de ovario y en cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios limitantes de las dosis principales del cisplatino son nefrotoxicidad, que puede controlarse por hidratación y diuresis, y ototoxicidad.

25 El carboplatino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O] de platino, está disponible en el mercado con el nombre PARAPLATIN® como una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado. La toxicidad limitante de la dosis del carboplatino es la depresión de la médula ósea.

30 Los agentes alquilantes son agentes contra el cáncer sin especificidad de fase y son electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Esta alquilación altera la función del ácido nucleico produciendo la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; alquilsulfonatos tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.

35 La ciclofosfamida, el 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidrato, está disponible en el mercado como una solución inyectable o como comprimidos con el nombre CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Los efectos secundarios limitantes de las dosis más comunes de la ciclofosfamida son alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia.

40 El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado como una solución inyectable o comprimidos con el nombre ALKERAN. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y el carcinoma epitelial no resecable del ovario. La depresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán.

45 El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado como comprimidos con el nombre LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica, y de linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La depresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del clorambucilo.

El busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible en el mercado como comprimidos con el nombre MYLERAN®. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mieloide crónica. La depresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfán.

50 La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado con el nombre BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un solo agente o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la carmustina.

55 La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material con el nombre DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de

Hodgkin. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de las dosis más comunes de la dacarbazina.

Los antineoplásicos antibióticos son agentes sin especificidad de fase, que se unen o intercalan en el ADN. Típicamente, esta acción produce complejos de ADN estables o roturas de cadena, que alteran la función habitual de los ácidos nucleicos ocasionando muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomycinas, tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

La dactinomicina, también conocida como Actinomycin D, está disponible en el mercado en una formulación inyectable con el nombre COSMEGEN[®]. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rhabdomyosarcoma. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de las dosis más comunes de la dactinomicina.

La daunorubicina, hidrocloreto de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible en el mercado como una formulación inyectable liposomal con el nombre DAUNOXOME[®] o como un inyectable con el nombre CERUBIDINE[®]. La daunorubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado a VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorubicina.

La doxorubicina, hidrocloreto de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible en el mercado como una formulación inyectable con el nombre RUBEX[®] o ADRIAMYCIN RDF[®]. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorubicina.

La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados a partir de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado como BLENOXANE[®]. La bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un solo agente o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonar y cutánea son los efectos secundarios limitantes de las dosis más comunes de la bleomicina.

Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas típicamente afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN causando roturas en las cadenas de ADN. Las roturas de las cadenas se acumulan y posteriormente se produce muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.

El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-etilideno- β -D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable o cápsulas con el nombre VePESID[®] y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cáncer testicular y de cánceres no microcíticos de pulmón. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más severa que la trombocitopenia.

El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-tenilideno- β -D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable con el nombre VUMON[®] y comúnmente se conoce como VM-26. El tenipósido está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos con especificidad de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular por medio de la inhibición de la síntesis de ADN o por medio de la inhibición de la síntesis de bases de purina o pirimidina, limitando de esta manera la síntesis de ADN. Por consiguiente, no continúa la fase S y se produce la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecarptopurina, tioguanina y gemcitabina.

El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidinadiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. El resultado típicamente es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro-desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

- 5 La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado con el nombre CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo el alargamiento de la cadena de ADN por incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.
- 10 La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponible en el mercado como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo no especificado hasta ahora. La mercaptopurina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a altas dosis. Un análogo de mercaptopurina útil es azatioprina.
- 15 La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible en el mercado como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo no especificado hasta ahora. La tioguanina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, aparecen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxiniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.
- 20 La gemcitabina, monohidrocloruro de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible en el mercado como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio del bloqueo de la progresión de las células a lo largo del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento de cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado e individualmente en el tratamiento de cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de gemcitabina.
- 25 El metotrexato, ácido N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos de fase celular específicamente en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis, reparación y/o replicación de ADN a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no-Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.
- 30 Las camptotecinas, incluyendo la camptotecina y derivados de camptotecina, están disponibles o están en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a, irinotecan, topotecan y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-1011-etilenodioxi-20-camptotecina descritas más adelante.
- 35 El irinotecán HCl, hidrocloreto de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMPTOSAR.
- 40 El irinotecán es un derivado de camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I - ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas irreparables en la doble cadena producidas por la interacción de la topoisomerasa I : ADN : irinotecán o el complejo ternario SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento de cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios limitantes de la dosis del irinotecán HCl son mielosupresión, incluyendo neutropenia, y efectos GI, incluyendo diarrea.
- 45 El topotecán HCl, monohidrocloruro de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable HYCAMTIN. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I - ADN e impide el religamiento de roturas de cadenas sencillas producidas por la Topoisomerasa I en respuesta a una tensión de torsión de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico del ovario y cáncer microcítico de pulmón. El efecto secundario limitante de la dosis del topotecán HCl es mielosupresión, principalmente neutropenia.
- 50 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, más preferiblemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de la fórmula (I), dependiendo de la afección que se trate, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las
- 55

composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis, como se ha indicado anteriormente en este documento, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo llevando a asociación un compuesto de fórmula (I) con el/los vehículo(s) o excipiente(s).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades separadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente, y rellenando vainas formadas de gelatina. A la mezcla de polvo se le pueden añadir deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido antes de la operación de llenado. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desea o es necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o aplastando la mezcla, añadiendo un lubricante y disgregante y prensando para obtener comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o base como se describe arriba, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un agente retardante de la disolución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse por matrices para formar comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime luego en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte fluido y se pueden comprimir en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o trituración. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. A estos recubrimientos se les pueden añadir colorantes para distinguir diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I). Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa convenientemente aromatizada, mientras que los elixires se preparan por medio del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, y polioxietilén-éteres de sorbitol, conservantes, aditivos saporíferos tales como aceite de menta o bien edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas de dosificación unitaria para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación, como por ejemplo, recubriendo o incrustando el material en forma de partículas en polímeros, ceras o similares.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del paciente para el que están destinadas; y suspensiones esterilizadas, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales cerrados herméticamente, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que

requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas, a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

- 5 Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados de forma particular anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

10 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de varios factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del destinatario, el trastorno preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y finalmente estará a discreción del médico que receta la medicación. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de la anemia generalmente estará en el intervalo de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor al día, convenientemente en el intervalo de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad diaria real convenientemente será de 7 a 700 mg y esta cantidad se puede dar en una sola dosis al día o en varias subdosis (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día de manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, etc., puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) per se. Se considera que dosis similares serían apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones mencionadas anteriormente.

Antecedentes Químicos:

- 20 Los compuestos de esta invención pueden fabricarse mediante una diversidad de métodos, incluyendo la química convencional. Cualquier variable definida anteriormente continuará teniendo el significado indicado previamente a menos que se indique otra cosa. A continuación se muestran los métodos sintéticos ilustrativos generales y en los ejemplos se dan los compuestos específicos de la invención tal como se han preparado.

25 Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se indica en parte por los siguientes esquemas sintéticos. En todos los esquemas que se describen a continuación, se conoce bien que se emplean, cuando es necesario, grupos protectores para grupos sensibles o reactivos de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos convencionales de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons). Estos grupos se retiran en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto, usando métodos que son evidentes para los especialistas en la técnica. La selección de procesos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, serán coherentes con la preparación de los compuestos de fórmula (I). Los especialistas en la técnica reconocerán la existencia de un estereocentro en los compuestos de fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye los dos estereoisómeros posibles y no sólo incluye compuestos racémicos sino también enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero individual, éste puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o de cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un producto intermedio o un material de partida, puede realizarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* por E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Ejemplos

- 40 Métodos Experimentales Generales

Se usan las siguientes abreviaturas en toda la parte experimental, y tienen el siguiente significado:

ac.	acuoso
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
ca.	aproximadamente
45 CDCl ₃ - <i>d</i>	cloroformo- <i>d</i>
CD ₃ OD- <i>d</i> ₄	metanol- <i>d</i> ₄
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
CHCl ₃	cloroformo
ACN	acetónitrilo
50 CH ₃ CN	acetónitrilo
Celite®	marca registrada de Celite Corp., marca de tierra de diatomeas

	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
	DCE	dicloroetano
	DCM	cloruro de metileno
	DME	1,2 dimetoxietano
5	DMF	N,N-dimetilformamida
	DIEA	diisopropiletilamina
	DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆
	EtOAc	acetato de etilo
	EDC	Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
10	h	Hora(s)
	¹ H NMR	resonancia magnética nuclear de protones
	HCl	ácido clorhídrico
	HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
15	IPA	2-propanol
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	KOH	hidróxido de potasio
	LC/MS	cromatografía líquida/espectroscopía de masas
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
20	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	MTBE	éter metilterc-butílico
	MS	espectrometría de masas
	NaOH	hidróxido de sodio
25	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
	NMM	4-metilmorfolina
	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	Pd/C	paladio (10% en peso) sobre carbón
30	PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂ complejo de dicloruro de	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y diclorometano
	Pd(Ph ₃ P) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
	SOCl ₂	cloruro de tionilo
	SPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
	TFA	ácido trifluoroacético
35	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina

Las siguientes reglas generales se aplican a todos los procedimientos experimentales descritos en la presente memoria. Todas las reacciones se realizaron bajo una presión positiva de nitrógeno usando material de vidrio secado en estufa, a menos que se indique lo contrario. Las temperaturas designadas son externas (es decir, temperaturas de baño), y son aproximadas. Los líquidos sensibles al aire y la humedad se transfirieron por medio de jeringuilla. Los reactivos se usaron como se recibieron. Los disolventes utilizados fueron los enumerados como "anhídros" por los vendedores. Las molaridades enumeradas para los reactivos en disoluciones son aproximadas, y se usaron sin valoración previa frente a un patrón correspondiente. Todas las reacciones se agitaron mediante barra de agitación, a menos que se indique lo contrario. El calentamiento se realizó usando baños de calentamiento que contenían aceite de silicona, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones realizadas por irradiación de microondas (0 - 400 W a 2,45 GHz) se hicieron así usando un instrumento Biotage Initiator™ 2.0 con viales Biotage microwave EXP (0,2 - 20 ml) y septos y taponés. Los niveles de irradiación utilizados (es decir, altos, normales, bajos) en base a disolvente y carga iónica se basaron en las especificaciones del vendedor. El enfriamiento a temperaturas por debajo de -70 °C se realizó usando hielo seco/acetona o hielo seco/2-propanol. El sulfato de magnesio y sulfato de sodio usados como agentes secantes fueron de calidad anhidra, y se usaron de manera intercambiable. Donde se describe que los disolventes se retiraron "a vacío" o "a presión reducida" se hizo así por evaporación rotatoria.

La cromatografía preparativa en gel de sílice de fase normal se llevó a cabo usando un instrumento Teledyne ISCO CombiFlash Companion con RediSep o cartuchos de gel de sílice ISCO Gold (4 g - 330 g), o bien un instrumento Analogix IF280 con cartuchos de gel de sílice SF25 (4 g - 300 g), o bien un instrumento Biotage SP1 con cartuchos de gel de sílice HP (10 g - 100 g). La purificación por HPLC de fase inversa se realizó usando una columna YMC-pack (ODS-A 75x30mm) como fase sólida, a menos que se indique lo contrario. Se utilizó una fase móvil de 25 ml/min A (acetonitrilo-0,1% TFA) : B (agua-0,1% TFA), 10-80% de gradiente A (10 min), con detección UV a 214 nm, a menos que se indique lo contrario.

Se operó con un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple A PE Sciex API 150 (PE Sciex, Thornhill, Ontario, Canadá) usando ionización por electropulverización en el modo de detección de ión positivo. El gas nebulizador se generó a partir de un generador de aire cero (Balston Inc., Haverhill, MA, EE.UU.) y se suministró a 448,2 kPa (65 psi) y el gas cortina fue nitrógeno de alta pureza suministrado por un recipiente de nitrógeno líquido Dewar a 344,7 kPa (50 psi). El voltaje aplicado a la aguja de electropulverización fue 4,8 kV. El orificio se ajustó a 25 V y el espectrómetro de masas barrió a una velocidad de 0,5 barridos/s usando una masa de paso de 0,2 uma y recogiendo datos de perfiles.

Método A, LCMS. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando un automuestreador CTC PAL (LEAP Technologies, Carrboro, NC) equipado con una jeringuilla de 10 uL Hamilton que realizó la inyección en una válvula de inyección de 10 orificios Valco. La bomba de HPLC fue una Shimadzu LC-10ADvp (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD) que se hizo funcionar a 0,3 ml/min y un gradiente lineal 4,5% A a 90% B en 3,2 min con una espera de 0,4 min. La fase móvil estuvo compuesta de 100% (H₂O TFA al 0,02%) en un recipiente A y 100% (CH₃CN TFA al 0,018%) en un recipiente B. La fase estacionaria fue Aquasil (C18) y las dimensiones de la columna fueron 1 mm x 40 mm. La detección fue por UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y MS.

Método B, LCMS. Alternativamente, se usó un sistema de HPLC analítico Agilent 1100 con LC/MS y se hizo funcionar a 1 ml/min y con un gradiente lineal de disolvente A al 5% a disolvente B al 100% en 2,2 min con una espera de 0,4 min. La fase móvil estuvo compuesta de 100% (H₂O TFA al 0,02%) en el recipiente A y 100% (CH₃CN TFA al 0,018%) en el recipiente B. La fase estacionaria fue Zobax (C18) con un tamaño de partícula de 3,5 µm, y las dimensiones de la columna fueron 2,1 mm x 50 mm. La detección fue por UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y MS.

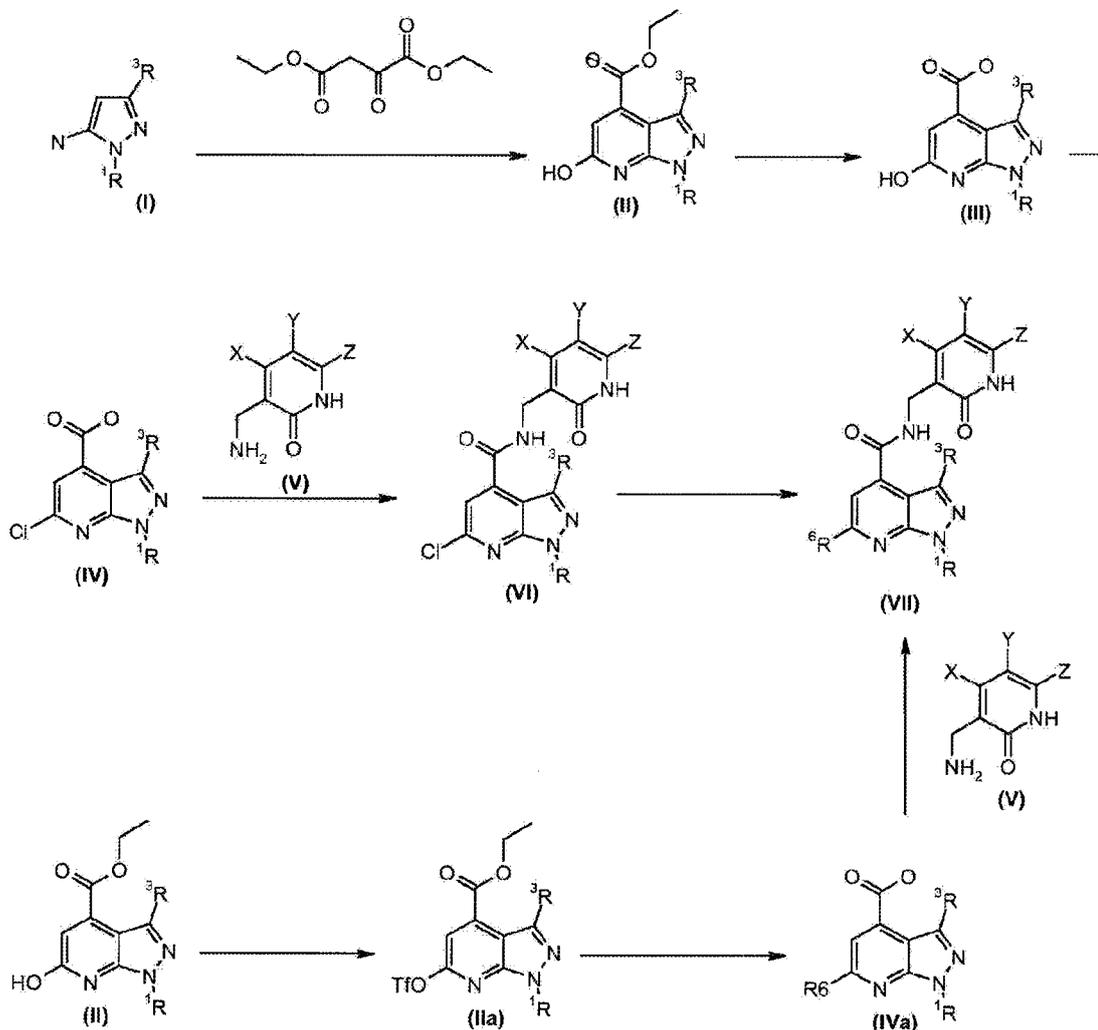
Método C, LCMS. Alternativamente, se usó un MDSSCIEX API 2000 equipado con una columna capilar de (50 × 4,6 mm, 5 µm). La HPLC se hizo en un sistema UPLC serie Agilent-1200 equipado con columna Zorbax SB-C18 (50 × 4,6 mm, 1,8 µm) eluyendo con CH₃CN: tampón acetato de amonio. Las reacciones se realizaron en el microondas (CEM, Discover).

Los espectros de ¹H-NMR se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker AVANCE 400 MHz, con ACD Spect manager v. 10 usado para el reprocesamiento. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, quint = quintete, sxt = sextete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, etc., y br indica una señal ancha.

HPLC analítica: Los productos se analizaron mediante el sistema de cromatografía preparativa Agilent 1100, con una columna de 4,5 x 75 mm Zorbax XDB C18 (3,5 m) a 2 ml/min con un gradiente de 4 min de CH₃CN al 5% (ácido fórmico al 0,1%) a CH₃CN al 95% (ácido fórmico al 0,1%) en H₂O (ácido fórmico al 0,1%) y una espera de 1 min.

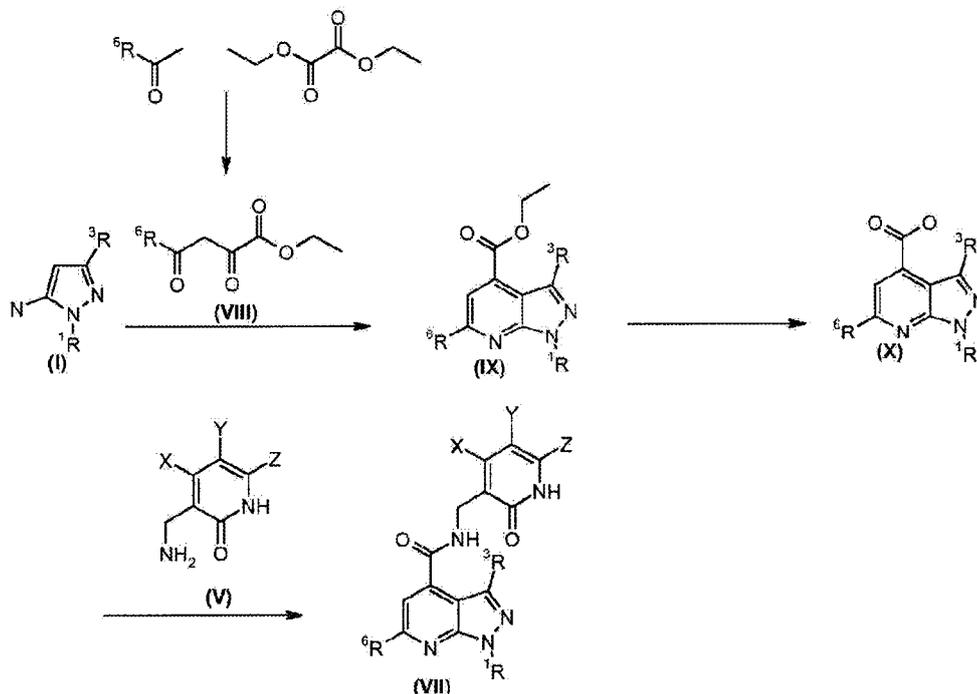
Los compuestos de la presente invención se prepararon según los siguientes esquemas 1-4 descritos en detalle a continuación. Los grupos y sustituyentes mostrados en los esquemas 1-4, tales como X, Y, Z y los diversos grupos R tienen la misma definición en lo que sigue que la que tienen anteriormente en la presente memoria. Los disolventes y condiciones referidos son sólo ilustrativos, y no se pretende que sean limitantes.

Esquema 1



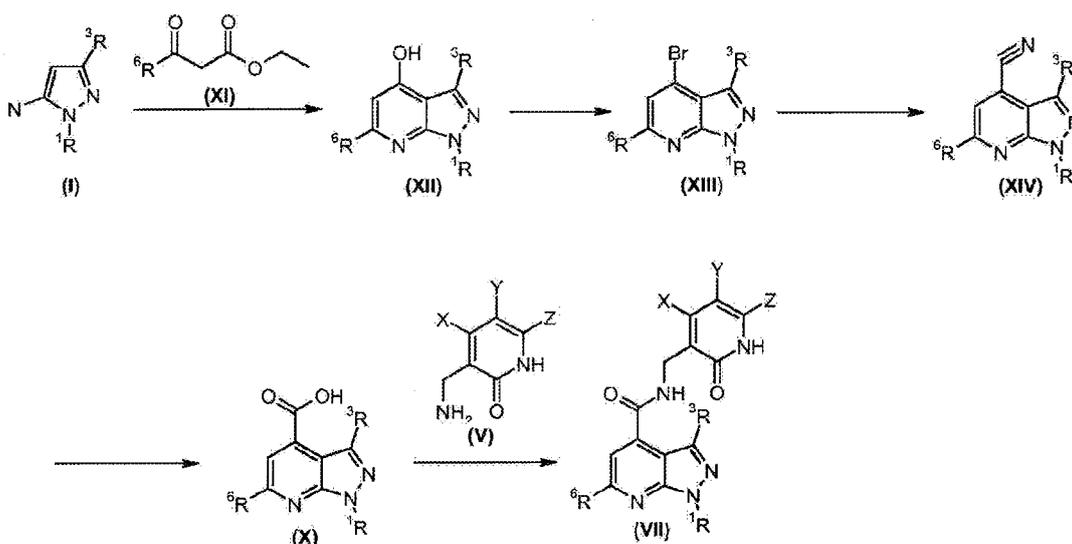
El Esquema 1 ilustra dos métodos para sintetizar un compuesto de fórmula (VII). Se calientan aminopirazoles sustituidos de fórmula (I) con dietiloxobutanodiona en benceno o tolueno a 62 °C durante una noche. El tratamiento del compuesto intermedio putativo con ácido acético y típicamente calentamiento a reflujo proporciona compuestos de azaindazol de fórmula (II). Los compuestos de fórmula (II) son convertidos en los compuestos de fórmula (III) por hidrólisis catalizada por base del éster etílico y después cloración del compuesto intermedio putativo de ácido carboxílico con POCl_3 en condiciones estándar para dar los compuestos de fórmula (IV). El tratamiento de los compuestos de fórmula (IV) con aminometilpiridonas sustituidas de fórmula (V) usando EDC, HOAT, N-metilmorfolina y DMSO durante un periodo no menor que 12 h agitando típicamente a temperatura ambiente (en algunos casos, puede requerirse calentar a 40 °C), da los compuestos de fórmula (VI). Los compuestos de fórmula (VI) se sustituyen en la posición 6 usando métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica (es decir, sustitución nucleofílica, acoplamiento cruzado mediados por paladio), para dar los compuestos de fórmula (VII). Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII) se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula (II) por medio de los compuestos (IIa) y (IVa). En esta ruta, los compuestos de fórmula (II) son convertidos en el correspondiente triflato (IIa) usando métodos estándar. Después los compuestos de fórmula (IIa) son sustituidos en la pos. 6 usando condiciones estándar de acoplamiento cruzado mediado por paladio, seguido de hidrólisis catalizada por base del grupo éster etílico para dar los compuestos de fórmula (IVa). El tratamiento de los compuestos de fórmula (IVa) con aminometilpiridonas sustituidas de fórmula (V) usando EDC, HOAT, N-metilmorfolina y DMSO a temperatura ambiente durante un periodo no menor que 12 h agitando a temperatura ambiente da los compuestos de fórmula (VII).

Esquema 2



Los compuestos de fórmula (VII) también se preparan como se representa en el esquema 2. En esta realización, las oxobutanodionas sustituidas de fórmula (VIII) (preparadas por condensación de Claisen entre una cetona apropiadamente sustituida y oxalato de dietilo) se calientan con aminopirazoles sustituidos de la fórmula (I) (descritos para el esquema 1), para dar los compuestos de fórmula (IX). Los compuestos de fórmula (IX) son convertidos en los compuestos de fórmula (X) por hidrólisis catalizada por base. Sustituciones respectivamente en la posición R3, o bien en el grupo sustituido R6 de los compuestos de fórmulas (IX) y (X) se hacen así usando métodos conocidos por los expertos en la técnica (p.ej. bromación, nitración). El tratamiento de los compuestos de fórmula (X) con aminometilpiridonas sustituidas de fórmula (V) usando EDC, HOAT, N-metilmorfolina y DMSO a temperatura ambiente durante un periodo no menor que 12 h agitando a temperatura ambiente da los compuestos de fórmula (VII).

Esquema 3

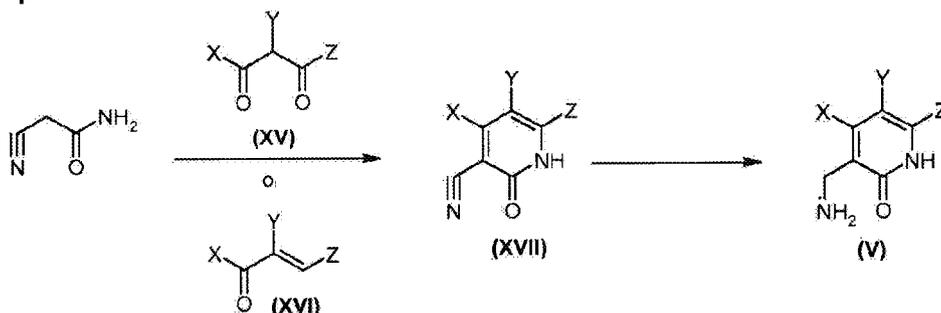


Los compuestos de fórmula (VII) también se preparan como se representa en el esquema 3. En esta realización, aminopirazoles sustituidos de fórmula (I) son calentados con un ceto-éster de fórmula (XI) en benceno que contiene ácido acético catalítico a 62 °C durante una noche. La exposición del compuesto intermedio putativo al Dowtherm A de reflujo durante una noche da un compuesto de fórmula (XII). Los compuestos de fórmula (XI) que no están

5 disponibles en el mercado se preparan usando métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica, y se describen en la presente memoria. Los compuestos de fórmula (XII) son convertidos en los compuestos de fórmula (XIII) por bromación con POBr_3 en reflujo en tolueno/DMF durante 1 h. El calentamiento de los compuestos de fórmula (XIII) con dicianocinc, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y SPhos en DMF y agua a 120°C durante 2 horas proporciona los compuestos de fórmula (XIV). Los compuestos de fórmula (XIV) son hidrolizados a los compuestos de fórmula (X) usando condiciones estándar de hidrólisis catalizada por base.

Los compuestos de fórmula (X) son tratados con aminometilpiridonas sustituidas de fórmula (V) usando EDC, HOAT, N-metilmorfolina, y DMSO a temperatura ambiente durante un periodo no menor que 12 h agitando a temperatura ambiente, para dar los compuestos de fórmula (VII).

Esquema 4

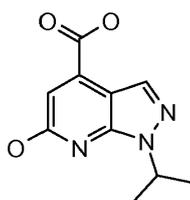


10 El Esquema 4 ilustra el método para sintetizar un compuesto de fórmula (V). El calentamiento de los compuestos de fórmula (XV) con cianoacetamida en etanol a reflujo que contenía piperidina catalítica durante típicamente 30 min, da los compuestos de fórmula (XVII). Alternativamente, el tratamiento de los compuestos de fórmula (XVI) con cianoacetamida en DMSO a temperatura ambiente con un exceso de terc-butóxido de potasio en una atmósfera de oxígeno durante aprox. 90 min también da los compuestos de fórmula (XVII). Las mezclas regioisoméricas son separables y las asignaciones regioquímicas de los compuestos individuales pueden ser confirmadas por técnicas de 2D HNMR. Los compuestos de fórmula (XV) y (XVI) que no están disponibles en el mercado se preparan usando métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica, y se describen en la presente memoria. Los compuestos de fórmula (XVII) pueden ser convertidos en compuestos de fórmula (V) por hidrogenación usando acetato de sodio, paladio sobre carbón y óxido de platino, o bien condiciones de reducción usando NaBH_4 con yodo o bien $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Ejemplos

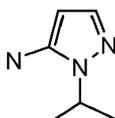
Intermedio 1

Ácido 6-hidroxi-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico



25 Etapa 1:

1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-amina



30 A una disolución de (2Z)-2-ciano-3-(etilo)-2-propenoato de etilo (114,2 g, 0,67 mol) en etanol (250 ml) se añadió lentamente isopropilhidrazina (55 g, 0,74 mol) de una manera gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío. Aproximadamente la mitad del éster etílico del ácido 5-amino-1-isopropil-1H-pirazolo-4-carboxílico bruto (50 g) se suspendió en una disolución acuosa de hidróxido de sodio (4M, 130 ml), y se agitó con calentamiento a reflujo durante 2 h. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se ajustó a $\text{pH} = 3,5$ con HCl concentrado, en donde resultó la formación de un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se secó en una estufa de vacío durante una noche para dar ácido 5-amino-1-isopropil-1H-pirazolo-4-carboxílico bruto (30 g). El sólido se suspendió en éter difenílico

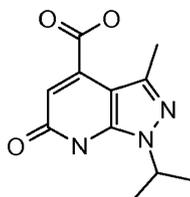
(120 ml) y se agitó con calentamiento a 160-165 °C durante 2 h. Después la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se retiró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para dar el producto como 12 g. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (d, 6 H, *J* = 6,4 Hz), 4,32 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 5,21 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H).

5 Etapa 2:

A una disolución de dietil-2-oxobutanodiona (96 g) en tolueno (500 ml) se añadió 1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-amina (30 g, 0,24 mol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se concentró a vacío, el residuo bruto se disolvió en ácido acético (500 ml), y después se calentó a reflujo durante 2 h. Después se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío para dar un residuo, que se recristalizó desde DCM para dar el producto como un sólido de color amarillo, recogido como 40 g. Este sólido se suspendió en etanol (700 ml) y THF (100 ml), seguido de la adición de NaOH 3M (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 40 min. La mezcla se concentró a vacío para retirar los volátiles, y la capa acuosa se aciduló después usando HCl 1M. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título, ácido 6-hidroxi-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico, como 27 g. LCMS E-S (M+H) = 222,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H), 4,89 - 4,96 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

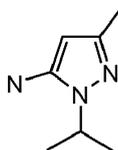
Intermedio 2

Ácido 3-metil-1-(1-metiletil)-6-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico



Etapa 1:

20 3-Metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-amina



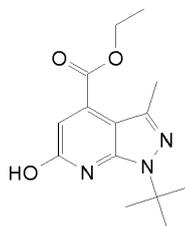
Se combinaron 3-amino-2-butenonitrilo (33,3 g, 0,41 mol) y etanol (170 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min, tiempo después del cual se añadió de una vez isopropilhidrazina (50 g, 0,67 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, los contenidos se calentaron entonces a reflujo durante 10 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío para dar el producto deseado (85 g) que se usó en la siguiente etapa directamente. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (d, 6 H, *J* = 6,4 Hz), 1,94 (s, 3 H), 4,21 (m, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 5,02 (s, 1 H).

Etapa 2:

A una disolución de dietil-2-oxobutanodiona (176 g, 0,94 mol) en tolueno (2 L) se añadió 3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-amina (82,5 g, 0,59 mol), y la mezcla se agitó a 62 °C, durante una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío y el residuo bruto se disolvió en ácido acético (1,5 L). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío para dar un residuo sólido, que se recristalizó desde DCM para dar el producto deseado como un sólido de color amarillo. El sólido recogido se suspendió en etanol (1510 ml) y THF (216 ml) seguido de la adición de NaOH 3N (334 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 40 min. La mezcla se concentró a vacío para retirar los volátiles, y la fase acuosa se aciduló usando HCl 1N. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título, ácido 3-metil-1-(1-metiletil)-6-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico, como 51,38 g. LCMS E-S (M+H) = 236,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 2,41 (s, 3 H), 4,84-4,91 (m, 1 H), 6,64 (s, 1 H). Protón del ácido carboxílico no observado.

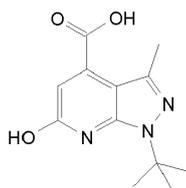
40

Intermedio 3

1-(1,1-dimetiletil)-6-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

5 Se calentaron 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (5 g, 32,6 mmol), dietil-2-oxobutanodiona (6,14 g, 32,6 mmol) y tolueno (100 ml) a 70 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró a vacío, el residuo bruto se disolvió en ácido acético (100 ml), y se calentó a reflujo durante 4 horas. El disolvente se retiró a vacío, y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de 0 a 10% EtOAc/Hexanos). El producto se recogió como un sólido, 6,32 g (70%). LCMS E-S (M+H) = 278,4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,39 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 4,36 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,45 (s, 3 H), 1,69 (s, 9 H), 1,32 (t, 3 H, J = 7,2 Hz).

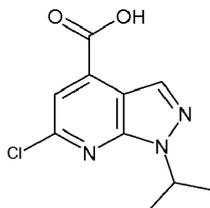
10 Intermedio 4

Ácido 1-(1,1-dimetiletil)-6-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico

15 Se añadió hidróxido de sodio (52,6 ml, 52,6 mmol) a una disolución en EtOH (100 ml) de 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (7,3 g, 26,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró a vacío. El residuo bruto se suspendió en agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto sólido obtenido se dejó aparte. La fase acuosa se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: 20 -50% ACN/H₂O, 0,1% TFA) para dar producto adicional. Los productos combinados se recogieron como un sólido, 5,76 g (88%). LCMS E-S (M+H) = 250,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,5 - 13,9 (br s, 1 H), 11,2 - 11,5 (br s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 1,70 (s, 9 H).

20 ppm 13,5 - 13,9 (br s, 1 H), 11,2 - 11,5 (br s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 1,70 (s, 9 H).

Intermedio 5

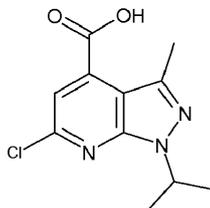
Ácido 6-cloro-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico

25 A un recipiente de presión de 75 ml se añadió ácido 1-(1-metiletil)-6-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (4,12 g, 18,62 mmol), seguido de oxocloruro fosforoso (26,0 ml, 279 mmol). Se selló el matraz y la mezcla en agitación se calentó a aprox. 105 °C durante aprox. 18 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, los contenidos se concentraron a vacío para retirar la mayor parte de los volátiles. Los contenidos residuales se vertieron en una mezcla de hielo y NaOH 3M (60 ml), seguido de NaOH 3M adicional para asegurar que el pH permaneció básico. La mezcla se agitó durante 30 min y después se enfrió en un baño de hielo. La mezcla heterogénea se aciduló lentamente hasta pH = 3-4 con HCl 6M. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un sólido amarillo, que se secó en una estufa de alto vacío durante una noche. El compuesto del título se recogió como 4,11 g (90%), y se usó sin purificación adicional. LCMS E-S (M+H) = 240,2/242,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,51 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 5,17 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 14,25 (br. s., 1 H).

35

Intermedio 6

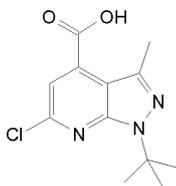
Ácido 6-cloro-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico



- 5 Se añadió ácido 3-metil-1-(1-metiletil)-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico (1,5 g, 6,38 mmol) a una disolución de THF (15 ml) seguido de la adición de oxiclورو fosforoso (8,9 ml, 96 mmol), y los contenidos se calentaron a 105 °C durante una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, los contenidos se concentraron a vacío para retirar la mayor parte de los volátiles. Los contenidos residuales se vertieron lentamente en una disolución de agua helada y NaOH 1N (10 ml), y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 24 h, tiempo durante el cual resultó la precipitación de un sólido. Se añadió NaOH 1N adicional, tras lo cual los sólidos se disolvieron. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min adicionales, los contenidos se enfriaron en un baño de hielo y la mezcla se aciduló lentamente hasta pH = 3-4 por adición lenta de HCl 6N, para dar una mezcla heterogénea. La mezcla se filtró y se separó un sólido blanco. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido marrón claro resultante se trituró en EtOAc/EtOH (1:1) y se filtró para dar una primera cosecha de producto sólido blanco, que se dejó aparte. El filtrado se concentró de nuevo a vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se sonicó, se trató con hexanos y se filtró. Se repitió el proceso. Las cosechas de producto sólido aislado se secaron a vacío (3 h) y se recogieron como 1,33 g (80%). LCMS E-S (M+H): 254,3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (d, 6 H), 2,60 (s, 3 H), 5,10 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 14,17 (br. s., 1 H).

Intermedio 7

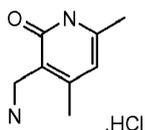
- 20 Ácido 6-cloro-1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico



- 25 Se calentaron 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico (5,07 g, 20,34 mmol) y oxiclورو de fósforo (28,4 ml, 305 mmol) a 100 °C durante 16 horas. Los contenidos se concentraron a vacío. El residuo se añadió a agua helada seguido de NaOH 1N hasta basicidad (pH > 10). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se ajustó a pH 3-4 por adición de HCl 1N. Los contenidos se extrajeron con EtOAc, después se lavaron con agua, salmuera, y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (40 - 70% ACN/H₂O, 0,1% TFA). El producto se recogió como un sólido, 0,50 g (9%). LCMS E-S (M+H) = 268,3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,73 (s, 9 H), 2,56 (s, 3 H), 7,48 (s, 1 H), 14,17 (br. s., 1 H).

Intermedio 8

- 30 Hidrocloruro de 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona

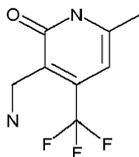


- 35 Se pusieron acetato de sodio (10,24 g, 124,8 mmol), paladio al 10% sobre carbón (1,08 g) y óxido de platino (76 mg) en una botella Parr seca en nitrógeno, y se añadió una pequeña cantidad de ácido acético para humedecer los catalizadores. Se añadió una disolución de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (10 g, 67,6 mmol) en ácido acético a la botella Parr, seguido de ácido acético adicional. Se tapó la botella, se puso en un aparato Parr, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (310,26 kPa, 45 psi) durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción. El disolvente se retiró para dar un residuo, que se secó. Después de la adición de 50 ml de HCl conc., se filtraron los sólidos formados. El filtrado amarillo se concentró y se secó, seguido de la adición de 10 ml de HCl conc., y 50 ml de EtOH. La mezcla se almacenó a aprox. 0 °C (es decir, en un congelador) durante 2 h. Los sólidos formados se filtraron y se lavaron con EtOH frío, y se secaron para dar el producto como una sal de HCl (39 g, 76%). ¹H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,85 (br. s., 1 H) 8,13 (br. s., 3 H) 5,93 - 6,01 (m, 1 H) 3,72 - 3,80 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H).

Intermedio 9

3-(Aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)-2(1H)-piridinona



5

En una botella Parr seca de 500 ml equipada con entrada de nitrógeno se pusieron acetato de sodio (1,502 g, 18,30 mmol), paladio al 10% sobre carbón (1,579 g, 0,742 mmol), óxido de platino(IV) (0,011 g, 0,049 mmol) y una pequeña cantidad de ácido acético para humedecer los catalizadores en corriente de nitrógeno. Después se añadió 2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)-3-piridinacarbonitrilo (2,0 g, 9,89 mmol) seguido de ácido acético (175 ml) mientras estaba en atmósfera de nitrógeno. Los contenidos se sellaron, se pusieron en un agitador Parr, y se hicieron reaccionar a 275,79 kPa (40 psi) de H₂ durante aprox. 6 h, manteniendo los kPa de H₂ entre 137,90 y 275,79 (20 y 40 psi) (el recipiente se rellenó dos veces). El recipiente se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y la almohadilla del filtro se lavó adicionalmente con una pequeña cantidad de ácido acético. Los volátiles se retiraron a vacío para dar un residuo, que se secó a alto vacío durante 45 min. El sólido se suspendió en HCl conc. (12 ml), se agitó, y se filtró (se retiró NaCl). El filtrado transparente se concentró a vacío y el residuo se secó a alto vacío. El sólido recogido se suspendió en HCl conc. (2 ml) y se diluyó con EtOH (13 ml). Se agitaron los contenidos (es decir, con espátula) y se almacenaron a aprox. 0 °C (es decir, en congelador) durante 30 min para dar un sólido blanco. El sólido se filtró y se lavó con etanol frío (5 ml). El sólido se filtró y se secó en una estufa de vacío durante 1 h. El producto final se recogió como 0,95 g (40%). LCMS E-S (M+H) = 206,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,87 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 8,12 - 8,37 (m, 3 H).

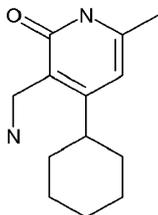
10

15

20

Intermedio 10

3-(Aminometil)-4-ciclohexil-6-metil-2(1H)-piridinona



Etapa 1

A una suspensión agitada de CrCl₂ (58 g, 472,8 mmol en THF (1500 ml) se añadió una disolución en THF (500 ml) de 1,1-dicloro-2-propanona (10 g, 78,8 mmol) y ciclohexanocarbaldéhid (8,84 g, 78,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, y después se inactivó mediante la adición de HCl 1,0 M. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a vacío. El residuo bruto (10 g) se añadió a una disolución de DMSO (150 ml) que contenía t-BuOK (7,5 g, 65,7 mmol), y cianoacetamida (6,1 g, 72,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió t-BuOK adicional (22,5 g, 197,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de oxígeno durante 1 h adicional. Los contenidos se purgaron con argón, se diluyeron con 4 volúmenes de H₂O, y después 5 volúmenes de HCl 4 N, que se añadieron lentamente. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 4-ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo como 4,5 g (32%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,25 (s, 1 H), 2,61-2,65 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,66-1,79 (m, 4 H), 1,24-1,46 (m, 6 H).

30

35

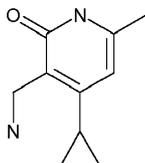
Etapa 2

A una disolución enfriada en baño de hielo en THF (100 ml) del producto de la etapa 1 (2 g, 9,26 mmol) se añadieron NaBH₄ (0,81 g, 21,3 mmol), y I₂ (2,3 g, 9,26 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después de enfriar hasta 0 °C, la mezcla de reacción se aciduló mediante la adición lenta de HCl 3N (1 ml). La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido (sal de TFA), 0,5 g (25%). LCMS E-S (M+H) = 221,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,8 - 11,9 (br s, 1 H), 7,80-7,93 (br s, 3 H), 6,07 (s, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 2,67-2,75 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 1,58-1,72 (m, 5 H), 1,19-1,41 (m, 5 H).

40

45

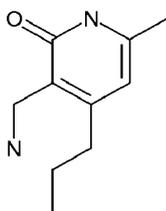
Intermedio 11

Hidrocloruro de 3-(aminometil)-4-ciclopropil-6-metil-2(1*H*)-piridinona

- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 10 (etapa 2) a partir de 4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (5 g, 28,7 mmol). El producto se recogió como una sal de TFA, 0,50 g. LCMS E-S (M+H) = 179,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,76-11,78 (br s, 1 H), 7,82-7,92 (br s, 3 H), 5,61 (s, 1 H), 3,94-3,99 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 1,98 - 2,05 (m, 1 H), 0,95 - 1,01 (m, 2 H), 0,74 - 0,79 (m, 2 H).

Intermedio 12

- 10 3-(Aminometil)-6-metil-4-propil-2(1*H*)-piridinona



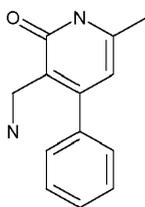
Etapa 1

- 15 A una disolución de DMSO (300 ml) que contenía t-BuOK (20 g, 178 mmol) y cianoacetamida (16,5 g, 196 mmol) se añadió (3*E*)-3-hepten-2-ona (20 g, 178 mmol), y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió t-BuOK adicional (60 g, 534 mmol) y la mezcla de reacción se puso en atmósfera de oxígeno durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se purgó con argón, se diluyó con 4 volúmenes de H₂O, y después 5 volúmenes de HCl 4 N, que se añadieron lentamente. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar el producto como 10 g (32%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,25 - 12,40 (br s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 2,53 (t, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,57 - 1,64 (m, 2 H), 0,84 (t, 3 H).

- 20 Etapa 2

El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 10 (etapa 2) a partir del producto de la etapa 1 (2 g, 11,2 mmol). El producto se recogió como 1,2 g (60%). LCMS E-S (M+H) = 181,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 - 7,95 (br s, 3 H), 5,99 (s, 1 H), 3,80 - 3,85 (m, 2 H), 2,42 (t, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,43 - 1,49 (m, 2 H), 0,86 (t, 3 H).

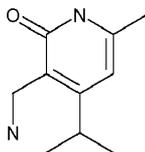
- 25 Intermedio 13

3-(Aminometil)-6-metil-4-fenil-2(1*H*)-piridinona

- 30 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 12 (etapas 1 y 2) a partir de (3*E*)-4-fenil-3-buten-2-ona (20 g, 137 mmol). El compuesto intermedio de nitrilo bruto se obtuvo como 10 g (35%), de los que 4 g de este compuesto intermedio putativo fueron convertidos en el compuesto del título 1,2 g como una sal de TFA. LCMS E-S (M+H) = 215,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,2 - 12,3 (br s, 1 H), 7,88 - 8,00 (br s, 3 H), 7,43 - 7,51 (m, 3 H), 7,29 - 7,38 (m, 2 H), 6,08 (s, 1 H), 3,67 - 3,70 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H).

Intermedio 14

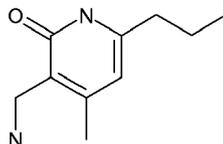
3-(Aminometil)-6-metil-4-(1-metiletil)-2(1H)-piridinona



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 12 (etapas 1 y 2) a partir de (3E)-5-metil-3-hexen-2-ona (20 g, 137 mmol). El compuesto intermedio de nitrilo bruto se obtuvo como 7 g (22%), de los que 3 g de este compuesto intermedio putativo fueron convertidos en el compuesto del título 1,3 g como una sal de TFA. LCMS E-S (M+H) = 181,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,8 - 11,9 (br s, 1 H), 7,86 - 7,96 (br s, 3 H), 6,10 (s, 1 H), 3,82 - 3,86 (m, 2 H), 3,02 - 3,09 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 1,08 (d, 6 H).

Intermedio 15

10 3-(Aminometil)-4-metil-6-propil-2(1H)-piridinona



Etapa 1

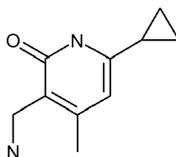
- 15 A una disolución de NaNH₂ (32,5 g, 862 mmol) en éter anhidro (500 ml) a 30 °C se añadió gota a gota una mezcla de éster etílico de ácido butírico (50 g, 431 mmol) y acetona (37,5 g 646,5 mol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y hielo con agitación. Se añadió éter adicional, y se separaron las capas. La capa acuosa se aciduló hasta pH 5,0 con HCl 2 N y después hasta pH 7,5 con Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo después con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto (20 g, 156 mmol) y 2-cianoacetamida (13,12 g, 156 mmol) se suspendieron en EtOH (160 ml) a 75 °C, seguido de la adición de piperidina (13,2 g, 156 mmol). Los contenidos se agitaron y se calentaron a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El sólido recogido se suspendió en agua y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y se secó para dar 4-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (11 g, 40%). LCMS E-S (M+H) = 181,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,3-12,4 (br s, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 2,50 (t, 2 H), 1,63 (m, 2 H), 0,94 (t, 3 H).

Etapa 2

- 25 Se pusieron acetato de sodio (3,5 g, 42,6 mmol), paladio sobre carbón (0,81 g) y óxido de platino (0,1 g) en una botella Parr inundada con nitrógeno, seguido de la adición de una pequeña cantidad de ácido acético (para humedecer los catalizadores). Se añadió una disolución de 4-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-piridina-3-carbonitrilo (5 g, 28 mmol) en ácido acético a la botella Parr, seguido de ácido acético adicional (200 ml). Se tapó el recipiente, se puso en un aparato Parr y se hidrogenó a 310,26 kPa (45 psi) durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (sal de TFA) como 4,1 g. LCMS E-S (M+H) = 181,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,8-11,9 (br s, 1 H), 7,83-7,88 (br s, 3 H), 5,99 (s, 1 H), 3,77 - 3,81 (m, 2 H), 2,37 (t, 2 H), 1,53 (m, 2 H), 0,83 (t, 3 H).

Intermedio 16

3-(Aminometil)-6-ciclopropil-4-metil-2(1H)-piridinona



35

Etapa 1

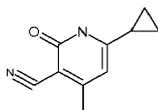
1-Ciclopropil-1,3-butanodiona

En una disolución agitada de THF (100 ml) se suspendió terc-butóxido de potasio (5,60 g, 49,5 mmol), seguido de una mezcla de ciclopropilmetilcetona (3,27 ml, 33 mmol) y acetato de etilo (9,69 ml, 99 mmol) en 30 ml de THF a 35

°C, por medio de un embudo de adición a lo largo de un periodo de 25 min. Los contenidos se calentaron y se agitaron a 60 °C. Después de 3 h, los contenidos se retiraron del calentamiento, y se dejaron en agitación con enfriamiento hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con 30 ml de HCl 2N y se agitó durante 10 min. La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El aceite crudo se cromatografió en gel de sílice (eluyente: 0 a 15% EtOAc en hexanos) con buena separación para dar el producto deseado como un aceite de color amarillo claro, 3,9 g en ~75% de pureza (disolvente residual), para un rendimiento global de 70%. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,89 - 0,96 (m, 2 H), 1,09-1,15 (m, 2 H), 1,59-1,69 (m, 1 H), 2,04 (s, 3 H), 5,63 (s, 1 H), 15,5 - 16,0 (br s, 1 H).

10 Etapa 2

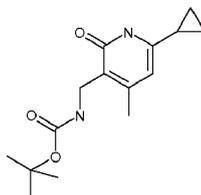
6-Ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo



En una disolución agitada de etanol (5 ml) se suspendió 1-ciclopropil-1,3-butanodiona (505 mg, 3,00 mmol) y cianoacetamida (252 mg, 3,00 mmol), y los contenidos heterogéneos se calentaron hasta homogéneos (aprox. 75 °C). Después se añadió piperidina (0,395 ml, 4,00 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, donde resultó la precipitación. El precipitado sólido se filtró y se puso aparte. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo oleoso se trató con EtOAc mínimo y después 10 ml de hexanos para dar una segunda cosecha de sólido. Las cosechas de producto sólido se combinaron, se suspendieron en agua (7 ml), se agitaron vigorosamente, y se filtraron a vacío para dar un sólido casi blanco como 380 mg (73%). LCMS E-S (M+H) = 175,1. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,01-1,09 (m, 2 H), 1,28 (dd, *J* = 8,59, 2,27 Hz, 2 H), 1,95-2,01 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 5,82 (s, 1 H).

Etapa 3

Carbamato de 1,1-dimetiletil[[6-ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metilo]



Se añadió 6-ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (0,35 g, 2,01 mmol) a metanol (20 ml) y los contenidos agitados se enfriaron hasta -10 °C. Después se añadió di-*tert*-butiloxycarbonilo (0,933 ml, 4,02 mmol) y la suspensión se agitó durante 15 min. Después se añadió NiCl₂·6H₂O (0,055 g, 0,201 mmol) como un sólido y se agitó durante 5 min. Después se añadió NaBH₄ (0,532 g, 14,06 mmol) en 6 porciones con incrementos de 5 min entre cada porción. Después de completarse la adición (aprox. 30 min), se retiró el baño de hielo y los contenidos se agitaron con calentamiento hasta la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se devolvió a -10 °C, seguido de la adición de 3 porciones más de NaBH₄ (0,532 g, 14,06 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los contenidos se inactivaron mediante la adición de dietililenamina (0,218 ml, 2,01 mmol) y se agitaron durante 45 min a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se suspendió en EtOAc y NaHCO₃ sat. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ adicional. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: Metanol al 10% en Diclorometano). El producto recogido se secó a alto vacío durante 1 h, y después se trató con éter y se filtró. Después de secar en estufa de vacío a 45 °C durante 2 h, el producto se recogió como 0,28 g (50%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,73 - 0,80 (m, 2 H), 0,88 - 0,96 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H), 1,70-1,82 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,95 (d, *J* = 5,31 Hz, 2 H), 5,66 (s, 1 H), 6,51 (t, *J* = 4,80 Hz, 1 H), 11,50 (br. s., 1 H).

Etapa 4

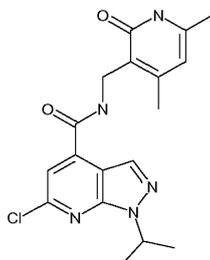
Hidrocloreto de 3-(aminometil)-6-ciclopropil-4-metil-2(1H)-piridinona

Se añadió [[6-ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,28 g, 1,006 mmol) a EtOAc (9 ml) y metanol (1,0 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, seguido de la adición de HCl 4M en dioxano (5,03 ml, 20,12 mmol), y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Después los volátiles se retiraron a vacío para dar un sólido. El sólido se trituroó con éter, se filtró, y se

secó en una estufa de vacío a 45°C durante 4 h. El compuesto del título se recogió como 0,22 g (100% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,78 - 0,86 (m, 2 H), 0,95 - 1,03 (m, 2 H), 1,83 (tt, $J = 8,46, 5,05$ Hz, 1 H), 2,16 - 2,22 (m, 3 H), 3,75 (q, $J = 5,47$ Hz, 2 H), 5,79 (s, 1 H), 8,02 (br. s., 3 H), 11,92 (br. s., 1 H).

Ejemplo 1

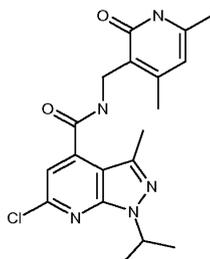
- 5 6-Cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



Se disolvieron ácido 6-cloro-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (0,12 g, 0,501 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,102 g, 0,751 mmol), EDC (0,144 g, 0,751 mmol), y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (0,123 g, 0,651 mmol) en dimetilsulfóxido (3,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió después a los contenidos en agitación *N*-metilmorfolina (0,220 ml, 2,003 mmol) por medio de jeringuilla en una vez. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se añadió lentamente a agua (75 ml) y se agitó durante 10 min. Después de reposar durante 10 min a temperatura ambiente, los contenidos se filtraron para dar un sólido de color canela que se lavó con agua y después EtOH frío acuoso al 50%. Los contenidos se filtraron, se secaron al aire durante 10 min, y después se secaron a vacío durante 1 h. Después el sólido recogido se secó adicionalmente en una estufa de vacío a 45 °C durante 4 h. El compuesto del título se recogió como 0,105 g (55%). LCMS E-S (M+H) = 373,9. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,49 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 4,35 (d, $J = 4,80$ Hz, 2 H), 5,07 - 5,20 (m, 1 H), 5,89 (s, 1H), 7,66 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,91 (t, $J = 4,80$ Hz, 1 H), 11,55 (s, 1 H).

Ejemplo 2

- 20 6-Cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

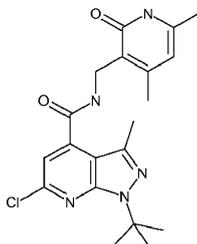


El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 17 usando ácido 6-cloro-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (486,6 mg, 1,92 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinonaHCl (489 mg, 2,59 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (392 mg, 2,88 mmol), *N*-metilmorfolina (0,84 ml, 7,67 mmol) y EDC (552 mg, 2,88 mmol). Se añadieron 10 ml de DMSO adicionales a la mezcla de reacción para facilitar la agitación, y se usó K_2CO_3 al 10% en lugar de NaOH ac. al 50% durante la preparación. LCMS E-S (M+H) = 388,1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,44 (d, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 4,34 (d, $J = 5,05$ Hz, 2 H), 5,05 (quin, $J = 6,63$ Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 8,78 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H), 11,53 (br. s., 1 H).

30

Ejemplo 3

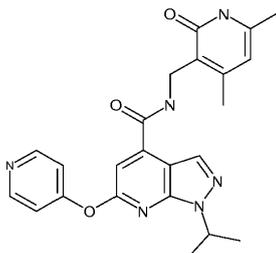
6-Cloro-1-(1,1-dimetiletil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 A una disolución de 6-cloro-1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (320 mg, 1,195 mmol) en DMSO (7 ml) se añadieron 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (338 mg, 1,793 mmol), *N*-metilmorfolina (0,526 ml, 4,78 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (325 mg, 2,391 mmol) y EDC (458 mg, 2,391 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se agitó durante 10 min. El precipitado se recogió por filtración y se secó adicionalmente a alto vacío para dar el producto como un sólido, 450 mg (94%). LCMS E-S (M+H) = 402,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,71 (s, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 4,33 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 7,09 - 7,21 (m, 1 H), 8,77 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H), 11,53 (s, 1 H).

Ejemplo 4

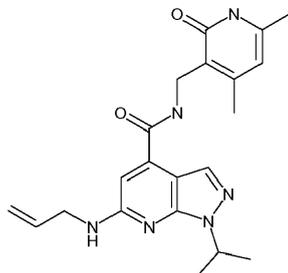
- 15 *N*-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridiniloxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 20 Se disolvieron secuencialmente 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (0,15 g, 0,401 mmol), 4-piridinol (0,057 g, 0,602 mmol), carbonato de cesio (0,261 g, 0,802 mmol), y 1-(2-piridinil)-2-propanona (10,85 mg, 0,080 mmol) en DMSO (4,0 ml). Después se añadió bromuro de cobre(I) (5,76 mg, 0,040 mmol) y la suspensión se agitó en nitrógeno (desgasificado) durante 1 min. La mezcla de reacción sellada se agitó con calentamiento a 110 °C (bloque calentador) durante 20 h, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y agua. Los contenidos se agitaron vigorosamente y después se filtraron a través de Celite, lavando la almohadilla del filtro con THF al 20%/EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío hasta un residuo oscuro que se secó a alto vacío durante una noche. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de 5-95 % Diclorometano/Cloroformo que contenía amoniaco 2M (en metanol). El producto recogido se lavó con MTBE, se filtró, y se secó en una estufa de vacío a 45 °C durante 5 h. El producto final se recogió como 0,075 g (42%).
- 25 LCMS E-S (M+H) = 433,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 (d, *J* = 6,57 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 4,41 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 5,18 - 5,30 (m, 1 H), 5,91 (s, 1H), 6,30 - 6,40 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,57 - 8,65 (m, 2 H), 8,92 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H), 11,58 (s, 1H).
- 30

Ejemplo 5

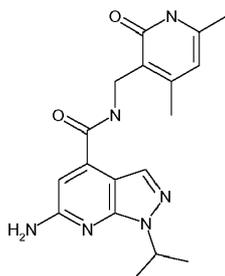
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-propen-1-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 Se suspendió 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (0,25 g, 0,669 mmol) en etanol (4 ml) seguido de la adición de alilamina (0,753 ml, 10,03 mmol). Los contenidos sellados se calentaron (bloque calentador) a 140 °C durante aprox. 60 h, y después se dejó que se enfriaran hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y después se filtró. El sólido recogido se lavó con agua adicional y después se secó en estufa de vacío a 45 °C durante 18 h. El producto final se aisló como un sólido blanquecino, 0,225 g (83%). LCMS E-S (M+H) = 394,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 4,00 (t, *J* = 5,43 Hz, 2 H), 4,32 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 4,94 (quin, *J* = 6,69 Hz, 1 H), 5,09 (dd, *J* = 10,36, 1,77 Hz, 1 H), 5,18 - 5,29 (m, 1 H), 5,85 - 6,01 (m, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 7,37 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,45 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H), 11,55 (br. s., 1 H).

Ejemplo 6

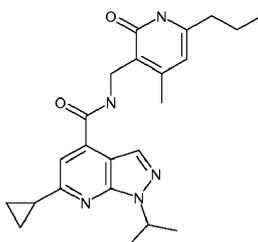
- 15 6-Amino-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- Una mezcla de Pd al 10%/C (0,200 g, 0,188 mmol) y *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-propen-1-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (0,200 g, 0,507 mmol) se suspendió en etanol (10 ml) y se agitó. Después se añadió ácido metanosulfónico (0,033 ml, 0,507 mmol), y los contenidos en agitación se calentaron a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite. La almohadilla del filtro se lavó con MeOH al 10%/DCM. El filtrado fue preadsorbido sobre gel de sílice, y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (cargado en seco, eluyente: gradiente de 5-80% Diclorometano/Cloroformo que contenía 10% de amoníaco 2M (en metanol)). El producto recogido se secó en una estufa de vacío a 45 °C durante una noche. El producto final se recogió como 0,065 g (36%). LCMS E-S (M+H) = 355,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 4,31 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 4,85 - 5,00 (m, 1 H), 5,89 (s, 1H), 6,49 - 6,68 (m, 3 H), 7,85 (s, 1 H), 8,46 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H), 11,54 (br. s., 1 H).

Ejemplo 7

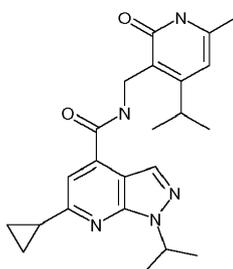
- 30 6-Ciclopropil-1-(1-metiletil)-*N*-[(4-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



Se disolvieron ácido 6-ciclopropil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico (167 mg, 0,680 mmol), trifluoroacetato de 3-(aminometil)-4-metil-6-propil-2(1H)-piridinona (200 mg, 0,680 mmol), HOAT (139 mg, 1,019 mmol), EDC (195 mg, 1,019 mmol), y N-metilmorfolina (0,299 ml, 2,72 mmol) en DMF (6 ml) y se agitó a 40 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta un aceite naranja. El residuo se disolvió en DMSO, y se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: 40-60% ACN en H₂O, 0,1% TFA). El producto aislado se secó en una estufa de vacío durante una noche y proporcionó la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco, 0,113 g (32%). LCMS E-S (M+H) = 408,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80 - 0,98 (m, 3 H), 1,06 (d, J = 7,07 Hz, 4 H), 1,46 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 1,52 - 1,67 (m, 2 H), 2,17 - 2,31 (m, 4 H), 2,37 (t, J = 7,58 Hz, 2 H), 4,36 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 5,02 - 5,27 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,62 - 8,87 (m, 1 H), 11,54 (br. s., 1 H).

Ejemplo 8

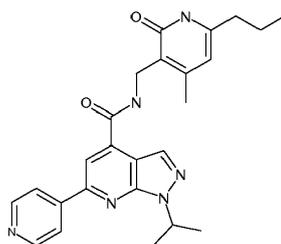
6-Ciclopropil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 7 a partir de ácido 6-ciclopropil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico (250 mg, 1,019 mmol), 3-(aminometil)-6-metil-4-(1-metiletil)-2(1H)-piridinona·TFA (300 mg, 1,019 mmol), HOAT (208 mg, 1,529 mmol), EDC (293 mg, 1,529 mmol), N-metilmorfolina (0,448 ml, 4,08 mmol), y DMF(6 ml), en donde el tiempo de reacción fue 48 h. El producto final se recogió después de una extracción básica (para retirar material de partida residual) como un sólido blanco, 30 mg (7%). LCMS E-S (M+H) = 408,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 - 1,16 (m, 10 H), 1,38 - 1,54 (m, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 2,19 - 2,30 (m, 1H), 3,12 - 3,29 (m, 1 H), 4,29 - 4,48 (m, 2 H), 5,03 - 5,21 (m, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,63 - 8,81 (m, 1 H), 11,56 (s, 1 H).

Ejemplo 9

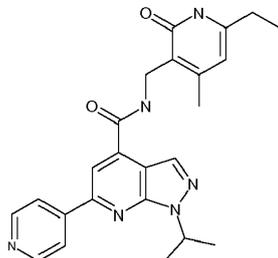
1-(1-Metiletil)-N-[[4-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(4-piridinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



Se añadieron secuencialmente ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico (192 mg, 0,680 mmol), 3-(aminometil)-4-metil-6-propil-2(1H)-piridinona·TFA (200 mg, 0,680 mmol), HOAT (139 mg, 1,019 mmol), EDC (195 mg, 1,019 mmol), y N-metilmorfolina (0,299 ml, 2,72 mmol) a DMF (6 ml), y se agitó la mezcla a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró después. El sólido recogido se lavó con etanol y se secó para dar el producto final como un sólido blanco, 0,160 g (53%). LCMS E-S (M+H) = 445,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (t, 3 H), 1,46 - 1,65 (m, 8 H), 2,24 (s, 3 H), 2,38 (t, J = 7,58 Hz, 2 H), 4,43 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 5,37 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 5,81 Hz, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 5,31 Hz, 2 H), 9,00 (br. s., 1 H), 11,56 (s, 1 H).

Ejemplo 10

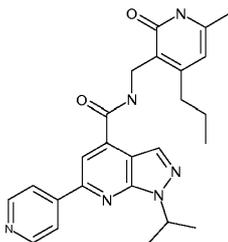
N-[[6-Etil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 9 a partir de ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (403 mg, 1,427 mmol), 3-(aminometil)-6-etil-4-metil-2(1*H*)-piridinona·TFA (400 mg, 1,427 mmol), HOAT (291 mg, 2,141 mmol), EDC (1094 mg, 5,71 mmol), *N*-metilmorfolina (0,628 ml, 5,71 mmol), y DMF (6 ml). El producto final se obtuvo como un sólido blanco, 232 mg (38%). LCMS E-S (M+H) = 432,4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14 (t, 3 H), 1,56 (d, *J* = 6,57 Hz, 6 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42 (q, *J* = 7,41 Hz, 2 H), 4,43 (d, *J* = 4,55 Hz, 2 H), 5,29 - 5,45 (m, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 8,22 (d, *J* = 6,06 Hz, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,78 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 9,01 (t, *J* = 4,55 Hz, 1 H), 11,58 (s, 1 H).

Ejemplo 11

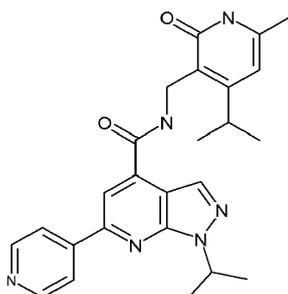
1-(1-Metiletil)-*N*-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 15 Se suspendieron ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (150 mg, 0,531 mmol), 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1*H*)-piridinona (115 mg, 0,531 mmol), EDC (122 mg, 0,638 mmol), HOAt (72,3 mg, 0,531 mmol), y *N*-metilmorfolina (0,233 ml, 2,12 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se filtraron los contenidos. La torta de filtración se lavó con agua adicional (2x). El sólido bruto se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: 10-30% ACN en H₂O, 0,1% TFA). Después el sólido aislado se neutralizó con NaHCO₃ saturado, y se lavó con EtOAc (5 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino, 0,060 g (24%). LCMS E-S (M+H) = 445,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84 - 0,92 (m, 3 H), 1,47 - 1,54 (m, 2 H), 1,57 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 2,48 - 2,52 (m, 2 H), 4,42 - 4,49 (m, 2 H), 5,33 - 5,43 (m, 1 H), 5,90 - 5,96 (m, 1 H), 8,28 - 8,37 (m, 3 H), 8,44 - 8,48 (m, 1 H), 8,82 - 8,87 (m, 2 H), 8,99 - 9,04 (m, 1H), 11,58 (s, 1H).

Ejemplo 12

1-(1-Metiletil)-*N*-[[6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

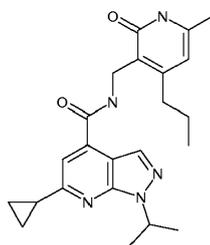


30

Una disolución en DMF (6 ml) de ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (288 mg, 1,019 mmol), 3-(aminometil)-6-metil-4-(1-metiletil)-2(1*H*)-piridinona·TFA (300 mg, 1,019 mmol), HOAT (208 mg, 1,529 mmol), EDC (782 mg, 4,08 mmol), y *N*-metilmorfolina (0,448 ml, 4,08 mmol) se agitó durante una noche a 40 °C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en H₂O (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa (15-40% ACN en H₂O, 0,1% TFA). Las fracciones de producto se vertieron en bicarbonato de sodio y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (123 mg, 27% de rendimiento). LCMS E-S (M+H) = 445,4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (m, 6 H), 1,56 (m, 6 H), 2,17 (s, 3 H), 3,17 - 3,28 (m, 1 H), 4,45 - 4,56 (m, 2 H), 5,29 - 5,43 (m, 1 H), 5,99 - 6,12 (m, 1 H), 8,16 - 8,23 (m, 2 H), 8,24 - 8,29 (m, 1 H), 8,40 - 8,46 (m, 1 H), 8,71 - 8,82 (m, 2 H), 8,96 - 9,04 (m, 1 H), 11,53 - 11,63 (m, 1 H).

Ejemplo 13

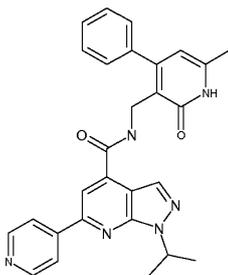
6-Ciclopropil-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 11 a partir de ácido 1-(1-metiletil)-6-(ciclopropil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (150 mg, 0,612 mmol). El producto se recogió como un sólido blanco, 0,043 g (16%). LCMS E-S (M+H) = 408,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,89 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H), 1,06 (d, *J* = 2,78 Hz, 3 H), 1,08 (br. s., 1 H), 1,47 (d, *J* = 6,57 Hz, 8 H), 1,49 - 1,57 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,19-2,30 (m, 1 H), 4,38 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 5,03 - 5,18 (m, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,69 - 8,76 (m, 1 H), 11,55 (s, 1 H).

Ejemplo 14

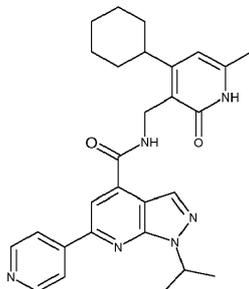
1-(1-Metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 11 a partir de ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (150 mg, 0,531 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-fenil-2(1*H*)-piridinona (133 mg, 0,531 mmol). El producto se recogió como un sólido blanco, 0,041 g (15%). LCMS E-S (M+H) = 479,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,57 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 4,23 - 4,27 (m, 2 H) 5,33 - 5,42 (m, 1 H) 6,02 - 6,04 (m, 1 H) 7,35 - 7,42 (m, 1 H) 7,43 (s, 4 H) 8,23 - 8,26 (m, 1 H) 8,34 - 8,39 (m, 2 H) 8,41 - 8,42 (m, 1 H) 8,84 - 8,88 (m, 2 H) 8,91 - 8,96 (m, 1 H) 11,91 (s, 1 H).

Ejemplo 15

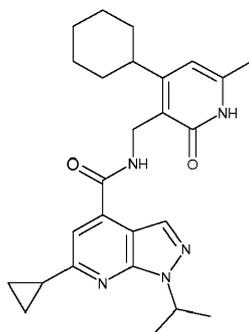
N-[[4-Ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 Una mezcla de ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (169 mg, 0,6 mmol), trifluoroacetato de 3-(aminometil)-4-ciclohexil-6-metil-2(1*H*)-piridinona (221 mg, 0,660 mmol), EDC (150 mg, 0,780 mmol), HOAT (106 mg, 0,780 mmol), y *N*-metilmorfolina (0,264 ml, 2,400 mmol) en DMF(3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Se añadió agua (15 ml) a la suspensión, y se agitó durante una hora. Después el precipitado se recogió por filtración a vacío y se enjuagó con EtOH (4 ml), y el sólido se secó en la estufa de vacío
- 10 durante una noche para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (137 mg, 45%). LCMS E-S (M+H) = 485,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 - 1,44 (m, 5 H), 1,56 (d, *J* = 6,57 Hz, 6 H), 1,55 - 1,72 (m, 5 H), 2,15 (s, 3 H), 2,80 - 2,92 (m, 1 H), 4,53 (d, *J* = 4,55 Hz, 2 H), 5,36 (spt, *J* = 6,53 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 8,18 - 8,23 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,75 - 8,82 (m, 2 H), 9,01 (t, *J* = 4,55 Hz, 1 H), 11,59 (s, 1 H).

Ejemplo 16

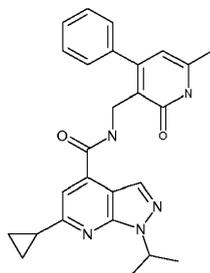
- 15 *N*-[[4-Ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-ciclopropil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 15 a partir de ácido 6-ciclopropil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (147 mg, 0,60 mmol), trifluoroacetato de 3-(aminometil)-4-ciclohexil-6-metil-2(1*H*)-piridinona (221 mg, 0,660 mmol), EDC (150 mg, 0,780 mmol), HOAT (106 mg, 0,780 mmol), *N*-metilmorfolina (0,264 ml, 2,400 mmol) y DMF(3 ml), en donde el tiempo de agitación fue 3 d y el producto final no se trató con EtOH. El producto final se recogió como 193 mg (68%). LCMS E-S (M+H) = 448,4.
- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 - 1,11 (m, 4 H), 1,15 - 1,43 (m, 5 H), 1,47 (d, *J* = 6,57 Hz, 6 H), 1,55 - 1,76 (m, 5 H), 2,15 (s, 3 H), 2,19-2,28 (m, 1H), 2,83 (t, *J* = 11,12 Hz, 1 H), 4,45 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 5,12 (spt, *J* = 6,69 Hz, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,74 (t, *J* = 4,80 Hz, 1 H), 11,56 (s, 1 H).
- 25

Ejemplo 17

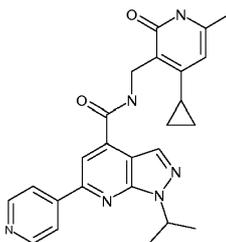
6-Ciclopropil-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 11 a partir de ácido 1-(1-metiletil)-6-(ciclopropil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (150 mg, 0,612 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-fenil-2(1*H*)-piridinona (153 mg, 0,612 mmol). El producto se recogió como un sólido blanco, 0,067 g (24%). LCMS E-S (M+H) = 442,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,04 - 1,11 (m, 3 H), 1,47 (d, *J* = 6,57 Hz, 5 H), 2,22 (s, 3 H), 2,24 - 2,29 (m, 1 H), 3,17 (d, *J* = 5,31 Hz, 2 H), 4,07 - 4,15 (m, 1 H), 4,19 (d, *J* = 4,29 Hz, 2 H), 5,06-5,18 (m, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,38 - 7,49 (m, 5 H), 8,18 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 11,88 (s, 1 H).

Ejemplo 18

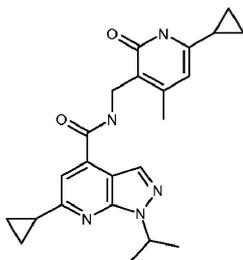
N-[(4-Ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 15 Se suspendieron ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (100 mg, 0,354 mmol), 3-(aminometil)-4-ciclopropil-6-metil-2(1*H*)-piridinona (104 mg, 0,354 mmol), EDC (81 mg, 0,425 mmol), HOAt (48 mg, 0,354 mmol), y *N*-metilmorfolina (0,156 ml, 1,42 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los contenidos se filtraron, se lavaron con etanol, y después se concentraron a vacío. El sólido bruto se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: 20-40%, ACN en H₂O, 0,1% TFA). Después el sólido aislado se neutralizó con NaHCO₃ saturado, y se lavó con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino, 0,042 g (26%). LCMS E-S (M+H) = 443,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,71 - 0,78 (m, 2 H), 0,94 (dd, *J* = 8,34, 2,27 Hz, 2 H), 1,57 (d, *J* = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,13 - 2,18 (m, 1 H), 4,62 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 5,38 (s, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,44 - 8,54 (m, 3 H), 8,91 (d, *J* = 6,06 Hz, 2 H), 9,04 (s, 1 H), 11,51 (br. s., 1 H).

Ejemplo 19

6-Ciclopropil-*N*-[(6-ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

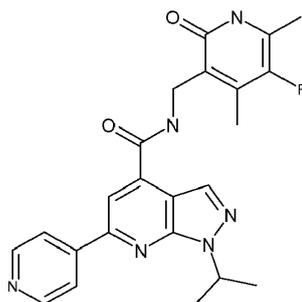


- 30 A una disolución en 4 ml de DMSO se añadieron secuencialmente ácido 6-ciclopropil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (0,11 g, 0,448 mmol), hidrocloreto de 3-(aminometil)-6-ciclopropil-4-metil-2(1*H*)-piridinona (0,106 g, 0,493 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,073 g, 0,538 mmol), EDC (0,103 g, 0,538 mmol), y después *N*-metilmorfolina (0,197 ml, 1,79 mmol) por medio de una jeringuilla. Después de agitar durante una noche a

temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con 50 ml de agua y se agitó durante 15 min. Después de reposar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla de reacción se filtró y el sólido recogido se lavó con agua adicional. Después el sólido se secó en una estufa de vacío a 45 °C durante 4 h. El producto se obtuvo como 0,165 g (89%). LCMS E-S (M+H) = 406,5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,76 - 0,82 (m, 2 H), 0,91 - 0,98 (m, 2 H), 1,03-1,12 (m, 4 H), 1,46 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 1,74 - 1,84 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 2,21 - 2,31 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 5,05 - 5,18 (m, 1 H), 5,73 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,72 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,61 (br. s., 1 H).

Ejemplo 20

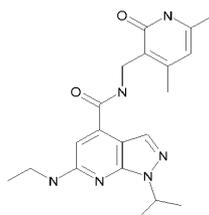
N-[(5-Fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



Una mezcla de ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (169 mg, 0,60 mmol), hidrocloreto de 3-(aminometil)-5-fluoro-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (136 mg, 0,660 mmol), EDC (150 mg, 0,780 mmol), HOAT (106 mg, 0,780 mmol), y *N*-metilmorfolina (0,264 ml, 2,400 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua (15 ml) a la suspensión, y se agitó durante una hora. Después el precipitado se recogió por filtración a vacío y se enjuagó con EtOH (4 ml), y el sólido se secó en la estufa de vacío durante una noche para dar el compuesto del título como 220 mg (76%). LCMS E-S (M+H) = 435,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (d, 7 H), 2,18 (d, J = 2,78 Hz, 3 H), 2,25 (d, J = 2,02 Hz, 3 H), 4,45 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 5,37 (spt, J = 6,65 Hz, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,74 - 8,81 (m, 2 H), 9,07 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 11,66 (br. s., 1 H).

Ejemplo 21

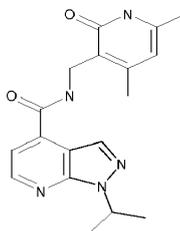
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(etilamino)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



A un vial de microondas de 10 ml equipado con barra de agitación, tapón de septo y entrada de nitrógeno se añadieron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (23 mg, 0,062 mmol) y etanol (1 ml). Se añadió después a la suspensión en agitación etilamina (0,100 ml, 1,230 mmol) por medio de una jeringuilla de una sola vez. La mezcla de reacción sellada se irradió (microondas) a 110°C durante 40 min, seguido de la adición de 0,1 ml de etilamina e irradiación adicional durante 7 h a 130°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se retiraron aproximadamente el 50% de los volátiles mediante una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se agitó durante 10 min. Después la mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con agua. El sólido se secó en una estufa de vacío a 50°C durante 18 h, para dar el compuesto del título como 0,17 g (71 %). LCMS E-S (M+H) = 383,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (t, J = 7,07 Hz, 3 H), 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 3,35 - 3,39 (m, 2 H), 4,31 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,89 - 5,01 (m, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 7,18 (t, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,44 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,55 (br. s., 1 H).

Ejemplo 22

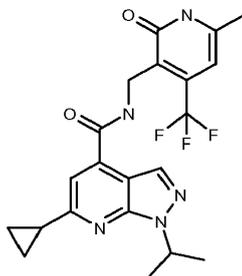
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml dotado de una entrada de 3 vías se puso Pd al 10%/C (0,071 g, 0,033 mmol) seguido de desgasificación con N₂, y después la adición de 2 ml de etanol. Después se añadió a la
 10 suspensión en agitación 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (0,25 g, 0,669 mmol). Se añadió etanol adicional (8 ml) y THF (10 ml) con ligero calentamiento para facilitar la disolución. Los contenidos en agitación se dejaron enfriar (15 min), después se dotaron de un globo de H₂ y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después los
 15 contenidos se purgaron con N₂. Después la mezcla se diluyó con MeOH al 10%/DCM (20 ml), se agitó durante 10 min, y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío y el sólido bruto se trituró con etanol. Después de la filtración y el lavado, el sólido se recogió con etanol adicional (frío), el sólido se secó al aire durante 15 min, después en estufa de vacío a 40 °C durante una noche. El producto final se recogió como 185 mg (80%). LCMS E-S (M+H) = 340,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 5,18 - 5,31 (m, 1 H), 5,89 (s, 1H), 7,54 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,63 (d, J = 4,55 Hz, 1 H), 8,82 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,56 (s, 1 H).

Ejemplo 23

6-Ciclopropil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida

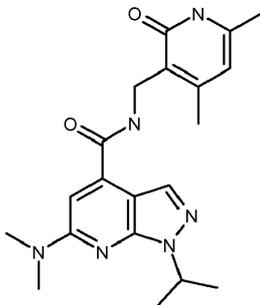


20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 19 a partir de ácido 6-ciclopropil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico (0,12 g, 0,489 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,100 g, 0,734 mmol), 3-(aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)-2(1H)-piridinona (0,154 g, 0,636 mmol, DMSO (3,0 ml), N-metilmorfolina (0,215 ml, 1,957 mmol), y EDC (0,141 g, 0,734 mmol). El sólido bruto se purificó por
 25 cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente 5-100% de 10% NH₃ 2M (en MeOH/DCM) y DCM) y el producto recogido se secó en estufa de vacío durante 5 h. El producto final se recogió como 0,112 g (50%). LCMS E-S (M+H) = 434,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03-1,12 (m, 4 H), 1,47 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,20 - 2,33 (m, 4 H), 4,34 - 4,54 (m, 2 H), 5,12 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,70 (t, J = 4,04 Hz, 1 H), 12,43 (s, 1 H).

30

Ejemplo 24

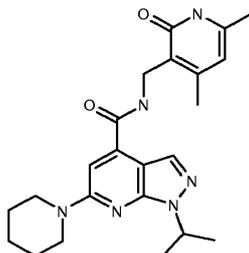
6-(Dimetilamino)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 21 a partir de 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (23 mg, 0,062 mmol), etanol (0,7 ml), y dimetilamina (0,461 ml, 0,923 mmol). El producto se secó en estufa de vacío a 50 °C durante 5 h y se recogió como 0,016 g (67%). LCMS E-S (M+H) = 383,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,05 - 2,25 (m, 6 H), 3,14 (s, 6 H), 4,34 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 4,99 (dt, J = 13,39, 6,69 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,64 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,56 (br. s., 1 H).

Ejemplo 25

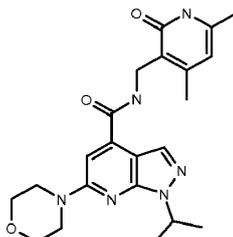
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(1-piperidinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 15 A un vial de reacción de 10 ml que contenía barra de agitación se añadieron 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (0,060 g, 0,160 mmol), etanol (1,5 ml), y después piperidina (0,318 ml, 3,21 mmol) por medio de una jeringuilla de una sola vez. Los contenidos se taparon, se pusieron en un bloque calentador, y se calentaron a 120 °C durante 18 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml), se ajustó a pH 6-7, y se agitó durante 15 min. Los contenidos se filtraron y se lavaron con agua. El producto se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante 5 h. El producto se obtuvo como 57 mg (82%). LCMS E-S (M+H) = 422,8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 1,53 - 1,67 (m, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 3,61 - 3,73 (m, 4 H), 4,34 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,91 - 5,04 (m, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,65 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,51 (br. s., 1 H).

Ejemplo 26

- 25 N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida

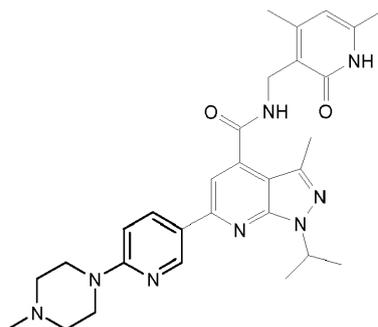


- 30 A un vial de reacción de 10 ml que contenía barra de agitación se añadieron 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (0,060 g, 0,160 mmol), etanol (1,5 ml), y después morfolina (0,280 ml, 3,21 mmol) por medio de una jeringuilla de una sola vez. Los contenidos se taparon, se pusieron en un bloque calentador, y se calentaron a 120 °C durante 18 h y después a 135 °C durante 2 h. Después

de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml), se ajustó a pH 6-7, y se agitó durante 15 min. Los contenidos se filtraron y se lavaron con agua. El producto se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante 5 h. El producto se obtuvo como 57 mg (79%). LCMS E-S (M+H) = 425,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 3,56 - 3,66 (m, 4 H), 3,69 - 3,78 (m, 4 H), 4,35 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 5,00 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,65 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,56 (br. s., 1 H).

Ejemplo 27

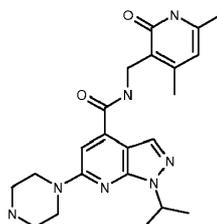
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



A un vial de microondas de 10 ml se añadieron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,180 mmol), 1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (71,1 mg, 0,235 mmol), DMSO (2,0 ml) y carbonato de sodio (0,271 ml, 0,541 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 min en nitrógeno. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10,13 mg, 0,014 mmol) y los contenidos se sellaron. La mezcla de reacción se irradió (microondas) a 140 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó después con agua (5 ml) y se filtró. El producto bruto se lavó con agua, se secó, y después se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de 0 a 15% (9:1 MeOH/NH₄OH)/DCM). El producto resultante se trató con MeOH y HCl 1N. La mezcla se concentró a vacío, se secó a alto vacío y se recogió como la sal de HCl, 42 mg (36%). LCMS E-S (M+H) = 529,0 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50 (d, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,81 (d, J = 4,55 Hz, 3 H), 3,03 - 3,21 (m, 2 H), 3,41 (br. s., 2 H), 3,52 (d, J = 11,37 Hz, 2 H), 4,39 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,56 (d, J = 14,40 Hz, 2 H), 5,23 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,50 (dd, J = 9,09, 2,27 Hz, 1 H), 8,73 (t, J = 4,93 Hz, 3 H), 8,98 (d, J = 2,02 Hz, 3 H), 10,97 - 11,21 (m, 2 H)

Ejemplo 28

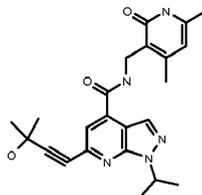
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(1-piperazinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



A un vial de microondas de 10 ml equipado con barra de agitación se añadieron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (0,060 g, 0,160 mmol), etanol (1,5 ml), y 1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,299 g, 1,605 mmol). La suspensión en agitación se puso en un bloque calentador y se calentó a 120 °C durante 18 h, y después se irradió (microondas) a 160 °C durante 2 h. Los contenidos se enfriaron hasta la temperatura ambiente, se diluyeron en agua (40 ml), y después se ajustaron a pH 6-7 y se agitaron durante 15 min. Los contenidos se filtraron, se lavaron con agua, y después se secaron en estufa de alto vacío a 50 °C durante 5 h. El sólido recogido (52 mg) se disolvió en CH₂Cl₂/TFA (3 ml, 2:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se retiraron a vacío para dar un residuo que se disolvió después en CH₂Cl₂ y amoníaco 2M al 10% (en metanol) en cloroformo. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de amoníaco 2M al 10% (en Metanol/Cloroformo) y Diclorometano). El sólido aislado se secó en una estufa de vacío a 45 °C durante 18 h para dar el producto final como 38 mg (55 % de rendimiento). LCMS E-S (M+H) = 423,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,08 - 2,24 (m, 6 H), 2,75 - 2,89 (m, 4 H), 3,53 - 3,64 (m, 4 H), 4,34 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 4,98 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,65 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,55 (br. s., 1 H).

Ejemplo 29

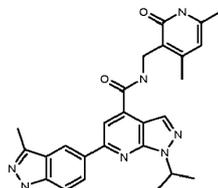
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 5 A un vial de microondas de 10 ml se añadieron secuencialmente 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (0,15 g, 0,401 mmol), yoduro de sodio (0,012 g, 0,080 mmol), cinc (5,25 mg, 0,080 mmol), DMSO (2,5 ml), trietilamina (0,112 ml, 0,802 mmol), y DBU (0,121 ml, 0,802 mmol). La suspensión se agitó y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, formando una emulsión. Después se añadió 2-metil-3-butin-2-ol (0,194 ml, 2,006 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,046 g, 0,040 mmol). Los contenidos en agitación se calentaron a 90 °C durante 3 h, y después se dejaron enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una disolución de agua y % THF al 20%/EtOAc, y se agitó. Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y después se filtró a través de Celite, lavando la almohadilla del filtro con EtOAc adicional. El filtrado se concentró a vacío y el residuo bruto se secó durante una noche en una bomba de alto vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente: 5-80% de DCM y Cloroformo que contenía amoniaco 2M al 10% (en metanol)). El producto recogido se secó en una estufa de vacío a 45 °C durante una noche, para dar el producto final como 0,116 g (67% de rendimiento). LCMS E-S (M+H) = 421,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 - 1,55 (m, 12 H), 2,13 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 4,35 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 5,15 - 5,26 (m, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,93 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 11,55 (s, 1 H).

20 Ejemplo 30

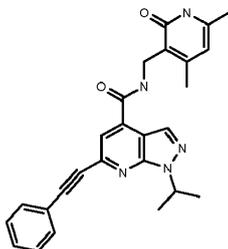
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 25 A un vial de microondas de 10 ml se añadieron secuencialmente 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (0,12 g, 0,321 mmol), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,138 g, 0,385 mmol), fosfato de potasio (tribásico) (0,204 g, 0,963 mmol), 1,4-dioxano (3 ml), y agua (0,75 ml). La suspensión en agitación se desgasificó con nitrógeno durante 10 min, en donde se hubo formado una emulsión. Después se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,039 g, 0,048 mmol) y los contenidos se pusieron sobre un bloque calentador y se agitó a 105 °C durante una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. La almohadilla del filtro se lavó con THF al 50%/EtOAc. Se añadió gel de sílice a los filtrados combinados y la mezcla se concentró a vacío hasta un sólido. Los contenidos se purificaron por cromatografía en gel de sílice (cargado en seco, eluyente: 5 - 80% de gradiente de DCM y cloroformo que contenía amoniaco 2M al 10% (en metanol)). El sólido aislado se secó en una estufa de vacío a 45 °C durante una noche para dar el producto final como 0,126 g (81%). LCMS E-S (M+H) = 470,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 4,43 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 5,31 - 5,43 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,29 - 8,37 (m, 2 H), 8,60 (s, 1 H), 8,97 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,58 (br. s., 1 H), 12,84 (s, 1 H).

Ejemplo 31

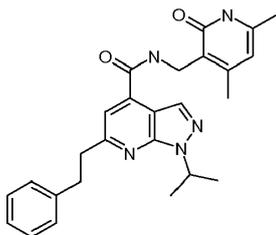
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(feniletinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



5 A un vial de microondas de 10 ml se añadieron secuencialmente 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (0,125 g, 0,334 mmol), yoduro de sodio (10,02 g, 0,067 mmol) y cinc (4,37 mg, 0,067 mmol), DMSO (2,5 ml), trietilamina (0,093 ml, 0,669 mmol), y DBU (0,101 ml, 0,669 mmol). La suspensión en agitación se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, en donde se hubo formado una emulsión. Después se añadieron fenilacetileno (0,110 ml, 1,003 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,039 g, 0,033 mmol). La mezcla de reacción sellada se puso sobre un bloque calentador, se agitó a 90 °C durante 3 h, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante una noche. Los contenidos se vertieron en agua y THF al 20%/EtOAc, se agitaron, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La almohadilla del filtro se lavó con EtOAc adicional. Los filtrados combinados se concentraron a vacío hasta un residuo amarillo/naranja que se secó en bomba de alto vacío. El sólido bruto fue preadsorbido después sobre gel de sílice y purificado por cromatografía en gel de sílice (cargado en seco, eluyente: 5-80 % gradiente de DCM y cloroformo que contenía amoníaco 2M al 10% (en metanol)). El producto aislado se obtuvo como un sólido amarillo, que se purificó después por HPLC de fase inversa (fase móvil: 20-90% ACN en H₂O, 0,1% TFA, tiempo de Gradiente: 8 min). El sólido aislado se disolvió en MeOH al 10%/CH₂Cl₂ y se trató con 0,6 g de resina de carbonato Silicycle durante 30 min. Los contenidos se filtraron a través de Celite y la almohadilla del filtro se lavó con MeOH al 10%/CH₂Cl₂ adicional. Los filtrados combinados se concentraron a vacío para dar un sólido que se secó en una estufa de vacío durante 18 h. El producto final se recogió como 0,045 g (30%). LCMS E-S (M+H) = 440,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,51 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 5,18 - 5,33 (m, 1 H), 5,90 (s, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 3 H), 7,64 - 7,73 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,92 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 11,55 (br. s., 1 H).

Ejemplo 32

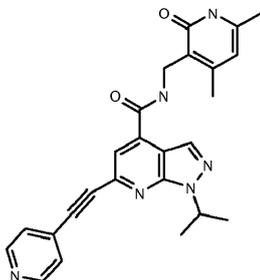
25 N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-feniletinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



30 A una suspensión de paladio sobre carbón (0,063 g, 0,059 mmol) en etanol (1 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-feniletinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (0,13 g, 0,295 mmol) y después etanol (5 ml) y tetrahidrofurano (THF) (1,5 ml). La suspensión se agitó en atmósfera de hidrógeno (aprox. 101 kPa (1 atm), globo) durante una noche. Después la mezcla de reacción se evacuó con nitrógeno, y se diluyó con MeOH al 10%/DCM. Se añadió Celite y los contenidos se agitaron durante 15 min, y después se filtraron a través de Celite (calidad analítica) y se lavaron con MeOH al 10%/DCM. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de 5-95 % Diclorometano/Cloroformo que contenía amoníaco 2M al 10% (en metanol)). El sólido recogido se secó en una estufa de vacío a 45 °C durante 18 h. El producto final se recogió como 0,112 g (84%). LCMS E-S (M+H) = 445,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 3,22 - 3,29 (m, 2 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 5,18 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 6,06 Hz, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,38 - 8,47 (m, 2 H), 8,72 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,56 (s, 1 H).

Ejemplo 33

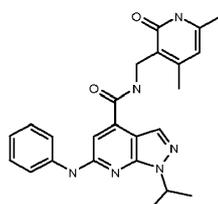
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridiniletinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 31 a partir de 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (0,15 g, 0,401 mmol), yoduro de sodio (0,012 g, 0,080 mmol), cinc (5,25 mg, 0,080 mmol), DMSO (4,0 ml), trietilamina (0,168 ml, 1,204 mmol), DBU (0,121 ml, 0,802), 4-etinilpiridina (0,112 g, 0,802 mmol), y Pd(Ph₃P)₄ (0,046 g, 0,040 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: Gradiente de 5-100% de DCM y cloroformo que contenía amoniaco 2M al 10% (en metanol)). El producto aislado se secó en una estufa de vacío durante 18 h para dar el producto final como 0,032 g (18%). LCMS E-S (M+H) = 441,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,51 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 4,37 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 5,20 - 5,32 (m, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,67 - 8,75 (m, 2 H), 8,93 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 11,55 (s, 1 H).

Ejemplo 34

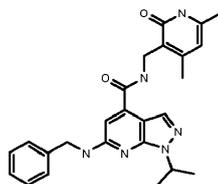
- 15 N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- A un vial de microondas de 10 ml se añadieron secuencialmente 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (0,100 g, 0,267 mmol), carbonato de cesio (0,305 g, 0,936 mmol), 1,4-Dioxano (2,5 ml) y anilina (0,049 ml, 0,535 mmol). La suspensión en agitación se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Después se añadieron BINAP (0,033 g, 0,053 mmol) y acetato de paladio(II) (6,01 mg, 0,027 mmol). La mezcla sellada se agitó a 105 °C durante una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, los contenidos se vertieron sobre EtOAc y se filtraron a través de Celite. La almohadilla del filtro se lavó con THF al 50%/EtOAc adicional. Los filtrados combinados se trataron con gel de sílice y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (cargado en seco, eluyente: 5-80 % gradiente de DCM y cloroformo que contenía amoniaco 2M al 10% (en metanol)). El sólido aislado se secó en una estufa de vacío durante una noche y el producto final se recogió como 0,061 g (52%). LCMS E-S (M+H) = 431,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 4,35 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,98 - 5,11 (m, 1 H), 5,90 (s, 1H), 6,93 - 7,00 (m, 2 H), 7,34 (t, J = 7,96 Hz, 2 H), 7,86 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 8,59 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 9,62 (s, 1 H), 11,58 (br. s., 1 H).

Ejemplo 35

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[(fenilmetil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida

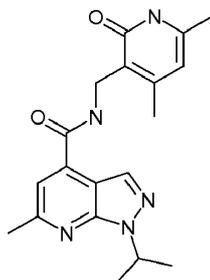


- 35 A un vial de microondas de 10 ml se añadieron secuencialmente 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (0,100 g, 0,267 mmol), etanol (2,0 ml), y

después bencilamina (0,350 ml, 3,21 mmol) por medio de una jeringuilla de una sola vez. Los contenidos sellados se irradiaron a 140 °C durante 3 h. Los contenidos se transfirieron a un bloque calentador y se calentaron a 135 °C durante 16 h, y después a 145 °C durante 12 h adicionales. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, los contenidos se diluyeron con CH₂Cl₂ y fueron preabsorbidos sobre gel de sílice. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (cargado en seco, eluyente: 5-80 % gradiente de DCM y cloroformo que contenía amoniaco 2M al 10% (en metanol)). El sólido aislado se trituró con MTBE, se filtró y se lavó con MTBE adicional. El sólido recogido se secó en una estufa de vacío a 45 °C durante una noche para dar el producto final como 0,067 g (55%). LCMS E-S (M+H) = 445,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,38 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 4,31 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,56 (d, J = 6,06 Hz, 2 H), 4,92 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 1 H), 7,26 - 7,35 (m, 2 H), 7,35 - 7,43 (m, 2 H), 7,77 (t, J = 5,94 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1H), 8,47 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 11,55 (br. s., 1 H).

Ejemplo 36

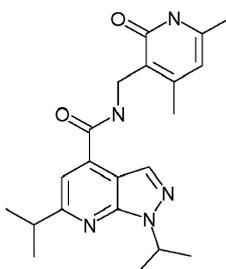
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron ácido 6-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (60 mg, 0,27 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona.HCl (62 mg, 0,33 mmol) en DMSO (3 ml). Se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (56 mg, 0,41 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadieron *N*-metilmorfolina (0,11 ml, 0,96 mmol) y EDC (79 mg, 0,41 mmol), se selló el recipiente, y la mezcla marrón claro se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después se añadieron 2 ml de agua y la mezcla se agitó durante 10 min. Los sólidos que precipitaron se sonicaron, y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 min. Los contenidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron para dar el compuesto del título (68 mg, 68%) como un sólido rosa claro. LCMS E-S (M+H) = 354,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H), 8,69 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 5,20 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,48 (d, J = 6,57 Hz, 6 H).

Ejemplo 37

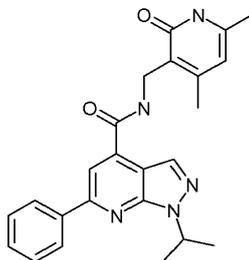
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1,6-bis(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 52 usando ácido 1,6-bis(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (70 mg, 0,28 mmol) para dar un sólido blanquecino (95 mg, 86%). LCMS E-S (M+H) = 382,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,56 (br. s., 1 H), 8,76 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 5,15 - 5,25 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 3,13 - 3,23 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,50 (d, J = 6,57 Hz, 6 H), 1,32 (d, J = 6,82 Hz, 6 H).

Ejemplo 38

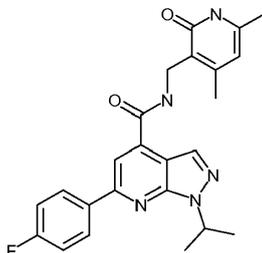
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



5 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron ácido 1-(1-metiletil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (70 mg, 0,25 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona.HCl (56,3 mg, 0,3 mmol) en DMSO (3 ml). Se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (51 mg, 0,37 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadieron *N*-metilmorfolina (0,1 ml, 0,87 mmol) y EDC (72 mg, 0,37 mmol), se selló el recipiente, y la mezcla amarilla intensa se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después se añadieron 2 ml de agua, y los contenidos se agitaron durante 10 min. Los sólidos que precipitaron se sonicaron, y se dejaron
10 reposar a temperatura ambiente durante 10 min. Los contenidos de la reacción se filtraron y se lavaron con agua. El sólido se trató con 2 ml de EtOH, se sonicó y se calentó, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Los contenidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar el compuesto del título (74 mg, 70%) como un sólido blanco. LCMS E-S (M+H) = 416,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,58 (s, 1 H), 8,98 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,25 - 8,30 (m, 2 H), 8,17 (s, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 3 H), 5,91 (s, 1 H), 5,30 - 5,38 (m, 1 H), 4,42 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,55 (d, J = 6,57 Hz, 6 H).

Ejemplo 39

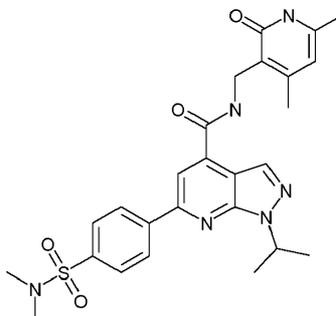
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



20 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron ácido 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (90 mg, 0,24 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (33,7 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19,7 mg, 0,024 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió carbonato de sodio (77 mg, 0,72 mmol), se selló el recipiente, y se calentó la mezcla a 85 °C durante 2 h y después a 100 °C durante una
25 noche. se añadieron 2 eq adicionales de ácido borónico y 0,2 eq de aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂. Los contenidos se calentaron a 120 °C durante 4 h y después se irradiaron (microondas) primero a 160 °C durante 90 min, y después a 190 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con DMSO y el filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó primero por HPLC de fase inversa (C18, 5% a 80% CH₃CN en agua con 0,1% de TFA, gradiente de 18 minutos) y después cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El sólido recogido se secó para dar el compuesto del título (13 mg, 12%)
30 como un sólido blanco. LCMS E-S (M+H) = 434,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,58 (br. s., 1 H), 8,96 (t, J = 4,67 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,33 (dd, J = 8,84, 5,56 Hz, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 7,40 (t, J = 8,84 Hz, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 5,33 (dt, J = 13,26, 6,76 Hz, 1 H), 4,41 (d, J = 4,55 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,55 (d, J = 6,57 Hz, 6 H).

Ejemplo 40

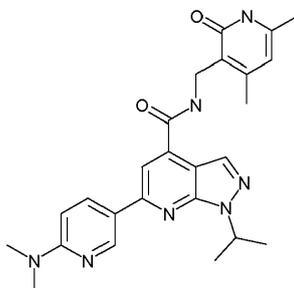
6-{4-[(Dimetilamino)sulfonil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 5 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (85 mg, 0,23 mmol) y ácido {4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}borónico (104 mg, 0,46 mmol) en DME/agua (3 ml:1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,3 mg, 0,011 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato de sodio (57,3 mg, 0,68 mmol) y la mezcla marrón claro insoluble se calentó en un baño de aceite a 110 °C durante 3 h. Después de enfriar, se añadieron 2 ml de agua a la mezcla negra y los sólidos que precipitaron se filtraron. Se añadió DMF junto con unas gotas de agua y se filtraron los sólidos. Se añadió DCM/MeOH (1:1) a los sólidos grises y se filtraron y secaron para dar el compuesto del título (69 mg, 57%) como un sólido grisáceo. LCMS E-S (M+H) = 523,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,59 (br. s., 1 H), 9,01 (br. s., 1 H), 8,51 (m, J = 8,34 Hz, 2 H), 8,44 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,93 (m, J = 8,34 Hz, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 5,36 (dt, J = 13,14, 6,57 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 4,55 Hz, 2 H), 2,66 (s, 6 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,56 (d, J = 6,57 Hz, 6 H).

Ejemplo 41

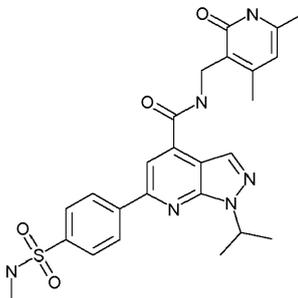
6-[6-(Dimetilamino)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 20 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (80 mg, 0,21 mmol) y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridinil]borónico (53,3 mg, 0,32 mmol) en DME/agua (3 ml : 1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,7 mg, 0,011 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato de sodio (53,9 mg, 0,64 mmol), se selló el recipiente, y la mezcla verde insoluble se irradió (microondas) a 150 °C durante 20 min. Después de enfriar, se añadieron 2 ml de agua a la mezcla verde oscura y los sólidos que precipitaron se filtraron. Se añadió EtOAc, se calentó la mezcla y se añadió algo de hexanos. Los sólidos se filtraron, se disolvieron en DCM/MeOH (1:1), y se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se evaporó el filtrado. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente de 0 a 90:10 DCM/MeOH) para dar un aceite residual que se trituró con EtOH/EtOAc (1:1). El sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título (46 mg, 45%) como un sólido amarillo. LCMS E-S (M+H) = 460,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,58 (s, 1 H), 9,02 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,87 (t, J = 4,67 Hz, 1 H), 8,36 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,79 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,25 - 5,34 (m, 1 H), 4,40 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,12 (s, 6 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,53 (d, J = 6,57 Hz, 6 H).

Ejemplo 42

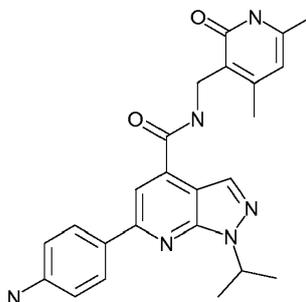
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-{4-[(metilamino)sulfonyl]fenil}-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (75 mg, 0,2 mmol) y ácido {4-[(metilamino)sulfonyl]fenil}borónico (69 mg, 0,32 mmol) en DME/agua (3 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,2 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato de sodio (50,6 mg, 0,6 mmol), se selló el recipiente, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar, se añadieron 2 ml de agua a la mezcla y los sólidos que precipitaron se filtraron. Se añadió DCM/MeOH (1:1) y la disolución se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de 0 a 90:10 DCM/MeOH), y el sólido aislado se trituró en EtOAc. Los sólidos se filtraron y se secaron para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 28%) como un sólido blanquecino. LCMS E-S (M+H) = 509,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,58 (br. s., 1 H), 8,99 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,47 (m, J = 8,59 Hz, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (m, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,60 (br. s., 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,36 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,56 (d, J = 6,82 Hz, 6 H).

Ejemplo 43

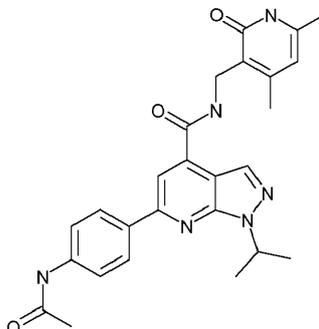
- 20 6-(4-Aminofenil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 25 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (80 mg, 0,21 mmol) y ácido 6-(4-aminofenil)borónico (44 mg, 0,32 mmol) en DME/agua (3 ml:1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,74 mg, 0,011 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato de sodio (53,9 mg, 0,64 mmol), se selló el recipiente, y la mezcla rosa clara insoluble se irradió (microondas) a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar, se añadió DCM/MeOH (1:1), se preabsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El sólido aislado se trató con MeOH. Los sólidos que precipitaron se filtraron y se secaron para dar el compuesto del título (63 mg, 66%) como un sólido amarillo. LCMS E-S (M+H) = 431,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,56 (s, 1 H), 8,88 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 2,02 Hz, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 5,61 (s, 2 H), 5,24 - 5,32 (m, 1 H), 4,40 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,51 (s, 3 H).

Ejemplo 44

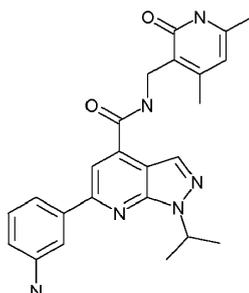
6-[4-(Acetilamino)fenil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 5 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (80 mg, 0,21 mmol) y ácido 4-[(acetilamino)fenil]borónico (57,5 mg, 0,32 mmol) en DME/agua (3 ml:1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,7 mg, 0,010 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato de sodio (53,9 mg, 0,64 mmol), se selló el recipiente, y la mezcla marrón clara insoluble se calentó a 110 °C durante 2,5 h. Después de enfriar, se añadieron 2 ml de agua a la mezcla gris oscura y los sólidos que precipitaron se filtraron. Se añadió EtOAc, se calentó la mezcla y se añadió algo de hexanos. Los sólidos se filtraron, se disolvieron en DCM/MeOH (1:1) y 1 ml de DMF. Los contenidos fueron preabsorbidos sobre gel de sílice y purificados por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto aislado se trató con MeOH, y los sólidos que precipitaron se filtraron, se lavaron con hexanos y se secaron para dar el compuesto del título (55 mg, 52%) como un sólido blanco. LCMS E-S (M+H) = 473,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,57 (s, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 8,93 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,22 (m, J = 8,84 Hz, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 7,76 (m, J = 8,84 Hz, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 5,28 - 5,37 (m, 1 H), 4,41 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,54 (d, J = 6,82 Hz, 6 H).

Ejemplo 45

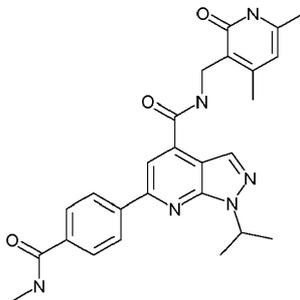
- 20 6-(3-aminofenil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 25 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (80 mg, 0,21 mmol) y ácido (3-aminofenil)borónico (46,9 mg, 0,34 mmol) en DME/agua (3 ml:1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,74 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato de sodio (53,9 mg, 0,64 mmol), se selló el recipiente, y la mezcla de reacción se irradió (microondas) a 150 °C durante 25 min. Después de enfriar, se añadieron 2 ml de agua a la mezcla negra y los sólidos que precipitaron se filtraron. Se añadió DCM/MeOH (1:1), la mezcla se preabsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto aislado se trató con EtOH/EtOAc/hexanos (1:1:1). Los sólidos que precipitaron se filtraron y secaron para dar el compuesto del título (40 mg, 42%) como un sólido gris claro. LCMS E-S (M+H) = 431,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,56 (br. s., 1 H), 8,96 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,46 (t, J = 1,89 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,18 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 7,83, 1,52 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 5,25 - 5,37 (m, 3 H), 4,40 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,54 (s, 3 H).

Ejemplo 46

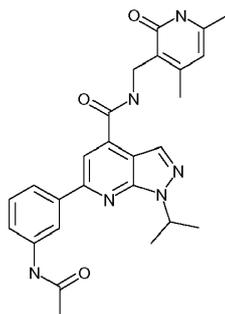
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-{4-[(metilamino)carbonil]fenil}-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 61 usando ácido {4-[(metilamino)carbonil]fenil}borónico (57,5 mg, 0,32 mmol) para dar un sólido gris claro (70 mg, 68%). LCMS E-S (M+H) = 473,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,58 (s, 1 H), 9,00 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,59 (q, J = 4,38 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,35 (m, J = 8,59 Hz, 2 H), 8,24 (s, 1 H) 8,01 (m, J = 8,59 Hz, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 5,33 - 5,41 (m, 1 H), 4,42 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 2,83 (d, J = 4,55 Hz, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,56 (s, 3 H), 1,55 (s, 3 H).

10 Ejemplo 47

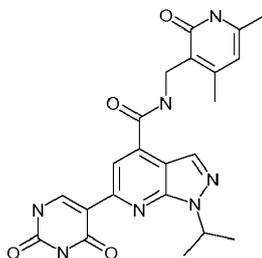
6-[3-(Acetilamino)fenil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 15 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (80 mg, 0,21 mmol) y ácido 3-[(acetilamino)fenil]borónico (57,5 mg, 0,32 mmol) en DME/agua (3 ml: 1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,7 mg, 0,010 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato de sodio (53,9 mg, 0,64 mmol), se selló el recipiente, y la mezcla de reacción se irradió (microondas) a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar, se añadieron 2 ml de agua y los sólidos que precipitaron se filtraron.
- 20 Se añadió DCM/MeOH (1:1), la mezcla se preabsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto aislado se trató con EtOH y DCM, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (65 mg, 63%) como un sólido blanco. LCMS E-S (M+H) = 473,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,58 (s, 1 H), 9,02 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,61 - 8,68 (m, 2 H), 8,37 - 8,43 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,65 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,37 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H), 4,42 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 2,84 (d, J = 4,29 Hz, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 1,55 (s, 3 H).
- 25

Ejemplo 48

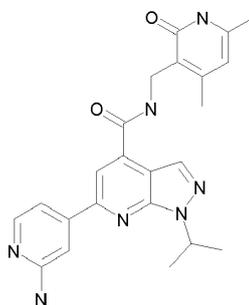
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (80 mg, 0,21 mmol) y ácido 6-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)borónico (50 mg, 0,32 mmol) en DME/agua (3 ml:1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,74 mg, 0,011 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato de sodio (53,9 mg, 0,64 mmol), se selló el recipiente, y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar, se añadieron 2 ml de agua a la mezcla negra y los sólidos que precipitaron se filtraron. Se añadió DCM/MeOH (1:1), la mezcla se preabsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto aislado se trató con EtOH/EtOAc (1:1) y se sonicó. Los sólidos que precipitaron se filtraron, se lavaron con EtOH y DCM y secaron para dar el compuesto del título (41 mg, 42%) como un sólido gris claro. LCMS E-S (M+H) = 449,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,58 (s, 1 H), 11,52 (br. s., 1 H), 11,47 (s, 1 H), 8,75 (t, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 5,27 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,52 (s, 3 H), 1,50 (s, 3 H).

Ejemplo 49

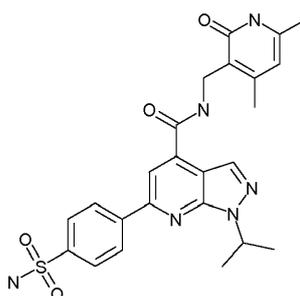
6-(2-Amino-4-piridinil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 48 usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinamina (65,9 mg, 0,3 mmol) para dar un sólido blanquecino (60 mg, 73%). LCMS E-S (M+H) = 432,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,57 (s, 1 H), 8,99 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,05 - 8,13 (m, 2 H), 7,24 - 7,32 (m, 2 H), 6,14 (s, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 5,33 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 4,41 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,55 (d, J = 6,57 Hz, 6 H).

Ejemplo 50

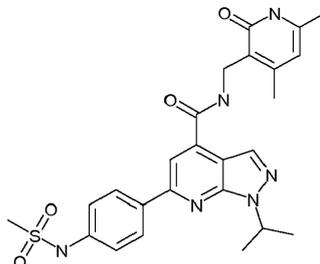
6-[4-(Aminosulfonil)fenil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el ejemplo 48 usando ácido [4-(aminosulfonil)fenil]borónico (64,5 mg, 0,32 mmol) para dar un sólido gris claro (76 mg, 74 %). LCMS E-S (M+H) = 495,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,58 (br. s., 1 H), 8,99 (t, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,41 - 8,48 (m, 3 H), 8,25 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,50 (s, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 5,37 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,56 (d, J = 6,57 Hz, 6 H).

Ejemplo 51

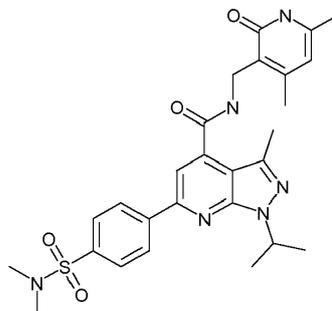
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (75 mg, 0,2 mmol) y ácido {4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}borónico (43,1 mg, 0,2 mmol) en DME/agua (3 ml:1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,2 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato de sodio (50,6 mg, 0,6 mmol), se selló el recipiente, y la mezcla de reacción se irradió (microondas) a 150 °C durante 25 min. Después de enfriar, se añadieron 2 ml de agua a la mezcla negra y los sólidos que precipitaron se filtraron. Se añadió DCM/MeOH (1:1), la mezcla se preabsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto aislado se suspendió en EtOAc, se calentó, y se sonicó. Se añadió algo de hexanos y los contenidos se dejaron enfriar hasta la temperatura ambiente. Los sólidos que precipitaron se filtraron. Después el sólido se suspendió en EtOH, se calentó, y se sonicó. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, los sólidos se filtraron y se secaron para dar el compuesto del título (38 mg, 36%) como un sólido beige. LCMS E-S (M+H) = 509,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,57 (s, 1 H), 10,05 (br. s., 1 H), 8,93 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,24 (m, J = 8,59 Hz, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 7,37 (m, J = 8,84 Hz, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 5,32 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H), 4,41 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,54 (s, 3 H).

20 Ejemplo 52

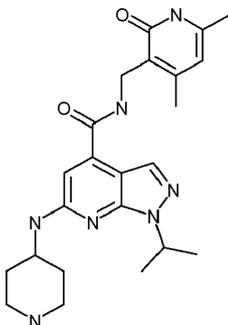
6-{4-[(Dimetilamino)sulfonyl]fenil}-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 25 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (75 mg, 0,19 mmol) y *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (90 mg, 0,29 mmol) en DME/agua (3 ml:1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,9 mg, 0,009 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato de sodio (48,7 mg, 0,58 mmol), se selló el recipiente, y la mezcla de reacción se irradió (microondas) a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar, se añadieron 2 ml de agua y los sólidos que precipitaron se filtraron. Se añadió DCM/MeOH (1:1), la mezcla se preabsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto aislado se trató con EtOH/EtOAc (1:1), los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc y DCM, y después se secaron para dar el compuesto del título (83 mg, 78%) como un sólido blanco. LCMS E-S (M+H) = 537,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,79 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 8,47 (m, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,90 (m, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,28 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H) 4,40 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 2,66 (s, 6 H) 2,47 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,53 (s, 3 H) 1,51 (s, 3 H).

Ejemplo 53

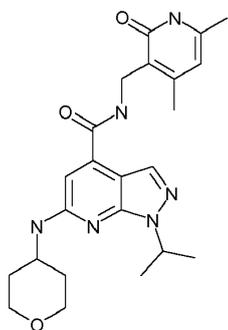
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piperidinilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (60 mg, 0,16 mmol) y 4-piperidinamina (2 ml) en EtOH (3 ml). Se selló el recipiente y la mezcla de reacción se irradió (microondas) a 125 °C durante 5 h y después a 160 °C durante 90 min. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. Los orgánicos se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto aislado se trató con EtOAc/éter (1:1) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos que habían precipitado se trituraron, se filtraron y se secaron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido, 25 mg (35%). LCMS E-S (M+H) = 438,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,66 (t, J = 4,67 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,98 (dt, J = 13,33, 6,60 Hz, 1 H) 4,30 - 4,41 (m, 4 H) 3,01 (t, J = 11,62 Hz, 2 H) 2,85 (br. s., 1 H) 2,20 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,80 (d, J = 10,36 Hz, 2 H) 1,44 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,18 - 1,30 (m, 3 H) 0,79 - 0,91 (m, 1 H)

Ejemplo 54

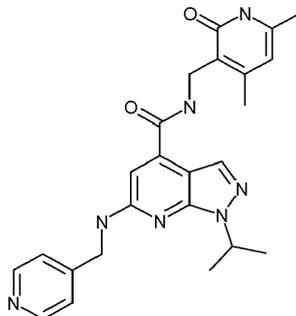
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 20 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (60 mg, 0,16 mmol) y tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (2 ml, 19 mmol) en EtOH (3 ml). Se selló el recipiente y la mezcla de reacción se irradió (microondas) a 125 °C durante 2 h y después a 170 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a aprox. 20% en volumen y se añadió NMP (2 ml) a la mezcla de reacción. Los contenidos se irradiaron de nuevo (microondas) primero a 180 °C durante 2,5 h y después a 190 °C durante 75 min. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto aislado se trató con EtOAc/hexanos (1:1), se sonicó, y se calentó. Después de enfriar, los sólidos que precipitaron se filtraron y se secaron para dar el compuesto del título (46 mg, 64%) como un sólido blanquecino. LCMS E-S (M+H) = 439,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,55 (s, 1 H) 8,44 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,20 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,93 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H) 4,32 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,99 - 4,06 (m, 1 H) 3,88 (dt, J = 11,49, 3,47 Hz, 2 H) 3,45 (td, J = 11,37, 2,02 Hz, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,95 (d, J = 10,61 Hz, 2 H) 1,41 - 1,51 (m, 8 H).

Ejemplo 55

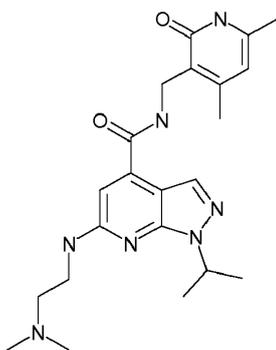
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[(4-piridinilmetil)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (60 mg, 0,16 mmol) y (4-piridinilmetil)amina (0,065 ml, 0,64 mmol) en EtOH (2 ml). Se selló el recipiente y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. Se añadió 1 ml adicional de (4-piridinilmetil)amina y la mezcla se calentó en un microondas a 160 °C durante 90 min. El disolvente EtOH se retiró a presión reducida, se añadieron 2 ml de NMP, y después se irradió la mezcla (microondas) a 180 °C durante 90 min. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. El residuo bruto se extrajo con EtOAc, DCM y DCM/isopropanol (70:30). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El aceite amarillo aislado se trató con EtOAc y se sonicó. El sólido filtrado se lavó con hexanos y se secó para dar el compuesto del título (26 mg, 36%) como un sólido blanco. LCMS E-S (M+H) = 446,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,56 (s, 1 H) 8,50 (t, J = 5,18 Hz, 1 H) 8,43 - 8,48 (m, 2 H) 7,89 (t, J = 5,94 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,34 (d, J = 6,06 Hz, 2 H) 6,73 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,83 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H) 4,58 (d, J = 5,81 Hz, 2 H) 4,32 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,32 (d, J = 6,82 Hz, 6 H).

Ejemplo 56

- 20 6-[[2-(Dimetilamino)etil]amino]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

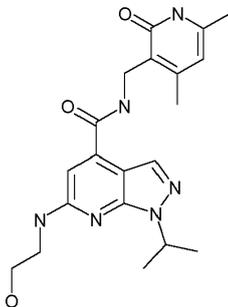


- 25 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (80 mg, 0,21 mmol) y (2-aminoetil)dimetilamina (37,7 mg, 0,43 mmol) en NMP (2 ml). Se selló el recipiente y la mezcla de reacción se irradió (microondas) a 150 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. Los contenidos se extrajeron con EtOAc, DCM y DCM/isopropanol (70:30). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El aceite amarillo aislado se trató con EtOAc y se sonicó. Los sólidos que precipitaron se filtraron, se lavaron con hexanos, y se secaron para dar el compuesto del título (60 mg, 65%) como un sólido blanco. LCMS E-S (M+H) = 425,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,55 (br. s., 1 H) 8,43 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,08 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,94 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 4,32 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,44 (q, J = 6,48 Hz, 2 H) 2,44 (t, J = 6,69 Hz, 2 H) 2,17 - 2,22 (m, 9 H) 2,12 (s, 3 H) 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H).

35

Ejemplo 57

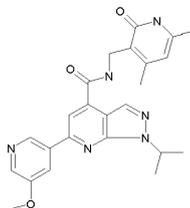
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[(2-hidroxi)etil]amino]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 5 En un tubo sellable de 25 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (80 mg, 0,21 mmol) y 2-aminoetanol (1 ml) en NMP (2 ml). Se selló el recipiente y la mezcla de reacción se irradió (microondas) a 130 °C durante 1 h y después a 140 °C durante 90 min. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El aceite amarillo aislado se trató con EtOAc, se sonicó, y se trató con hexanos. Los sólidos se filtraron, se disolvieron en DMF (1 ml), y se añadieron unas gotas de agua. La disolución se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche, y después se sonicó. El sólido filtrado se lavó con Hexanos/EtOAc (1:1), y después se secó para dar el compuesto del título (55 mg, 63%) como un sólido amarillo claro. LCMS E-S (M+H) = 399,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,56 (br. s., 1 H) 8,44 (br. s., 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,20 (br. s., 1 H) 6,68 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,95 (dt, J = 13,01, 6,38 Hz, 1 H) 4,72 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 4,32 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 3,58 (d, J = 5,56 Hz, 2 H) 3,38 - 3,46 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,43 (d, J = 6,57 Hz, 6 H)
- 10
- 15

Ejemplo 58

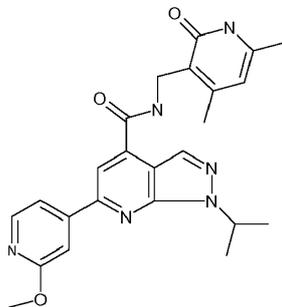
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[5-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 20 A un vial de microondas de 20 ml se añadieron secuencialmente 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (100 mg, 0,267 mmol), 3-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (69,2 mg, 0,294 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (21,84 mg, 0,027 mmol), (DME) (5 ml), y agua (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió bicarbonato de sodio (67,4 mg, 0,802 mmol) y los contenidos se sellaron e irradiaron (microondas) a 140 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en una columna de sílice (a través de Na₂SO₄) y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5% MeOH/CH₂Cl₂) que proporcionó el producto deseado como un sólido blanquecino después de la precipitación desde EtOAc/MeOH. El producto final se recogió como 0,090 g (76%). LCMS E-S (M+H) 447,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,57 (s, 1 H), 9,06 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,92 - 9,00 (m, 1 H), 8,39 - 8,48 (m, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 5,91 (s, 1 H), 5,30 - 5,45 (m, 1 H), 4,42 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,55 (d, J = 6,82 Hz, 6 H).
- 25
- 30

Ejemplo 59

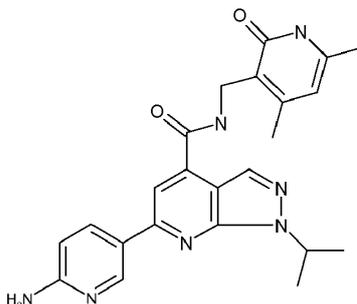
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[2-(metiloxi)-4-piridinil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el ejemplo 58 usando éster de pinacol de ácido 2-metoxipiridina-4-borónico (69,2 mg, 0,294 mmol) para dar el producto deseado como un sólido gris después de la evaporación y precipitación desde EtOAc/MeOH. El producto final se recogió como 0,051 g (41%). LCMS E-S (M+H) 447,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,57 (br. s., 1 H) 9,00 (t, *J* = 4,80 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 7,84 (dd, *J* = 5,31, 1,52 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 5,32 - 5,40 (m, 1 H) 4,42 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,55 (d, 6 H).
- 10

Ejemplo 60

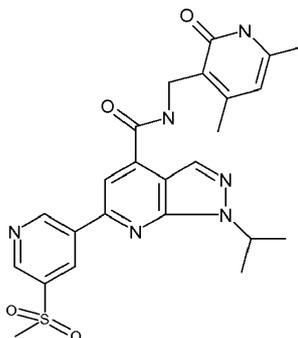
6-(6-Amino-3-piridinil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el ejemplo 58 usando éster de pinacol de ácido 6-aminopiridina-3-borónico (64,8 mg, 0,294 mmol) para dar el producto deseado como un sólido gris después de la evaporación y precipitación desde EtOAc/MeOH. El producto final se recogió como 0,060 g (49%). LCMS E-S (M+H) = 432,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,57 (br. s., 1 H) 8,85 - 8,92 (m, 2 H) 8,31 (s, 1 H) 8,26 (dd, *J* = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 6,57 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H) 6,46 (s, 2 H) 5,90 (s, 1 H) 5,25 - 5,33 (m, 1 H) 4,40 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,53 (d, 6 H).
- 20

Ejemplo 61

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[5-(metilsulfonyl)-3-piridinil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida

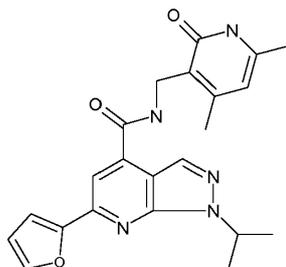


El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el ejemplo 58 usando ácido [5-(metilsulfonyl)-3-piridinil]borónico (59,1 mg, 0,294 mmol) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino después de la evaporación y precipitación desde EtOAc/MeOH. El producto final se recogió como 0,079 g (59%). LCMS E-S (M+H) = 495,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,59 (br. s., 1 H), 9,76 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H), 9,21 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H), 9,00 - 9,06 (m, 2 H), 8,46 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,36 - 5,44 (m, 1 H), 4,43 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,56 (d, 6 H).

5

Ejemplo 62

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2-furanil)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

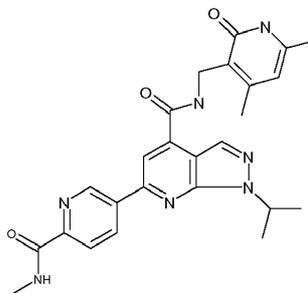


10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el ejemplo 74 usando 2-(2-furanil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (57,1 mg, 0,294 mmol) para dar el producto deseado como un sólido blanco después de la evaporación y precipitación desde EtOAc/MeOH. El producto final se recogió como 0,049 g (44%). LCMS E-S (M+H) 406,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,57 (s, 1 H) 8,93 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,94 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 2,78 Hz, 1 H) 6,73 (dd, *J* = 3,54, 1,77 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 5,19 - 5,32 (m, 1 H) 4,39 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,52 (d, 6 H).

15

Ejemplo 63

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-{6-[(metilamino)carbonil]-3-piridinil}-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

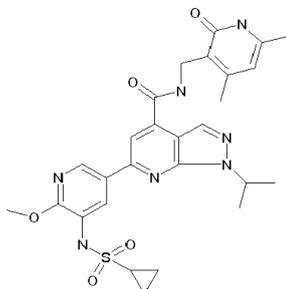


20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el ejemplo 58 usando éster de pinacol de ácido 2-(metilamidocarboxi)-5-piridinaborónico (70,1 mg, 0,267 mmol) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino después de la evaporación y precipitación desde EtOAc/MeOH. El producto final se recogió como 0,080 g (60%). LCMS E-S (M+H) = 474,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,59 (br. s., 1 H), 9,46 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H), 8,98 (t, *J* = 4,55 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J* = 5,05 Hz, 1 H), 8,78 (dd, *J* = 8,21, 2,15 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,30 - 5,42 (m, 1 H), 4,42 (d, *J* = 4,55 Hz, 2 H), 2,87 (d, *J* = 4,80 Hz, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,56 (d, 6 H).

25

Ejemplo 64

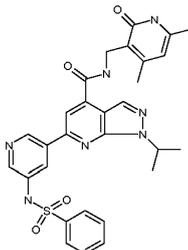
6-[5-[(Ciclopropilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el ejemplo 58 usando N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]ciclopropanosulfonamida (95 mg, 0,267 mmol) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino después de la evaporación y precipitación desde EtOAc/MeOH. El producto final se recogió como 0,100 g (66%). LCMS E-S (M+H) 566,4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,57 (s, 1 H) 9,47 (s, 1 H) 8,94 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H) 8,89 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 10 5,91 (s, 1 H) 5,29 (m, 1 H) 4,41 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H) 4,01 (s, 3 H) 2,70 - 2,78 (m, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,56 (d, *J* = 6,57 Hz, 6 H) 0,91 - 1,00 (m, 4 H).

Ejemplo 65

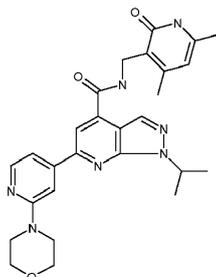
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[5-[(fenilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 58 usando N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]bencenosulfonamida (96 mg, 0,267 mmol) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino EtOAc/MeOH. El producto final se recogió como 0,050 g (33%). LCMS E-S (M+H) = 572,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,57 (s, 1 H), 10,83 (s, 1 H), 9,10 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H), 8,95 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H), 8,37 - 8,45 (m, 2 H), 8,32 (t, *J* = 2,15 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 2 H), 7,55 - 7,69 (m, 3 H), 5,90 (s, 1 H), 5,18 - 5,30 (m, 1 H), 4,41 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,58 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H).

Ejemplo 66

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[2-(4-morfolinil)-4-piridinil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida

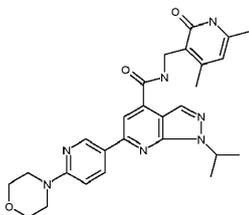


- 25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 58 usando 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]morfolina (78 mg, 0,267 mmol) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino después de la evaporación y precipitación desde EtOAc/MeOH. El producto final se recogió como 0,110 g (58%). LCMS E-S (M+H) 502,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,57 (s, 1 H), 8,95 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,31 (d, *J* = 5,30 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,51 (dd, *J* = 5,31, 1,26 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H)

H), 5,39-5,30 (m, 1 H), 4,42 (d, $J = 4,80$ Hz, 2 H), 3,72 - 3,80 (m, 4 H), 3,54 - 3,62 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,55 (d, $J = 6,57$ Hz, 6 H).

Ejemplo 67

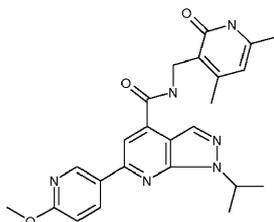
- 5 N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 58 usando ácido 6-morfolinopiridina-3-borónico (55,6 mg, 0,267 mmol) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino después de la evaporación y precipitación desde EtOAc/MeOH. El producto final se recogió como 0,110 g (82%). LCMS E-S (M+H) 502,1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,57 (s, 1 H), 9,06 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H), 8,88 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H), 8,41 (dd, $J = 8,97, 2,40$ Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,00 (d, $J = 9,09$ Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,34-5,28 (m, 1 H), 4,40 (d, $J = 4,80$ Hz, 2 H), 3,71 - 3,78 (m, 4 H), 3,55 - 3,62 (m, 4 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,54 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H).

Ejemplo 68

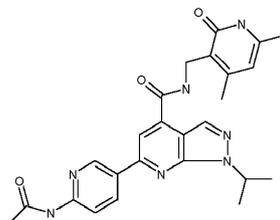
- 15 N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 58 usando ácido [6-(metiloxi)-3-piridinil]borónico (40,9 mg, 0,267 mmol) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino después de la evaporación y precipitación desde EtOAc/MeOH. El producto final se recogió como 0,060 g (50%). LCMS E-S (M+H) 447,2. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,58 (s, 1 H), 9,07 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H), 8,90 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H), 8,55 (dd, $J = 8,59, 2,53$ Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,36-5,28 (m, 1 H), 4,41 (d, $J = 5,05$ Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,55 (d, $J = 6,57$ Hz, 6 H).

Ejemplo 69

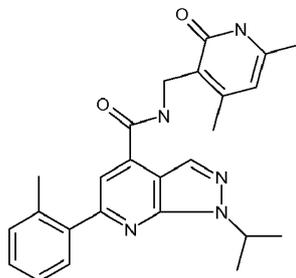
- 25 6-[6-(Acetilamino)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 30 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 58 usando éster de pinacol de ácido 2-acetamidopiridina-5-borónico (77 mg, 0,294 mmol) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino después de la evaporación y precipitación desde EtOAc/MeOH. El producto final se recogió como 0,065 g (51%). LCMS E-S (M+H) = 474,0. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,57 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H), 9,19 (d, $J = 1,77$ Hz, 1 H), 8,93 (t, $J = 4,80$ Hz, 1H), 8,61 (dd, $J = 8,84, 2,27$ Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,25 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,30 - 5,40 (m, 1 H), 4,42 (d, $J = 5,05$ Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,54 (d, $J = 6,82$ Hz, 6 H).

Ejemplo 70

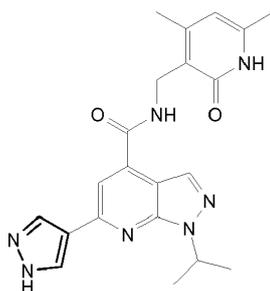
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-metilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 58 usando ácido 2-metilfenilborónico (40,0 mg, 0,294 mmol) para dar el producto deseado como un sólido blanquecino después de la evaporación y precipitación desde MeOH. El producto final se recogió como 0,065 g (51%). LCMS E-S (M+H) = 430,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,89 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,56 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,31 - 7,41 (m, 3 H) 5,89 (s, 1 H) 5,20 - 5,27 (m, 1 H) 4,38 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,53 (d, 6 H).
- 10

Ejemplo 71

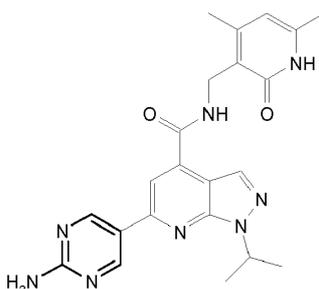
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 15 A un vial de microondas de 5 ml se añadieron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,187 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (47,2 mg, 0,243 mmol), DMSO (1,5 ml) y carbonato de sodio (0,281 ml, 0,562 mmol), y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Después se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10,51 mg, 0,015 mmol) y se selló el vial. La mezcla se irradió (microondas) a 140 °C durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción y el residuo se lavó con DMSO. La disolución en DMSO del producto bruto se purificó usando HPLC de fase inversa. La sal de TFA del producto obtenido se neutralizó con NaHCO₃ saturado, se lavó con agua, y se secó a alto vacío para dar 12 mg (16%) de producto. LCMS: (M+H)⁺ = 406,2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 - 1,60 (m, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 4,39 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 5,27 (quin, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,22 - 8,31 (m, 1 H), 8,33 (m, 2 H), 8,77 (t, *J* = 4,7 Hz, 1 H).
- 20

25 Ejemplo 72

6-(2-Amino-5-pirimidinil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



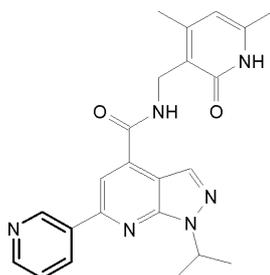
A un vial de microondas de 5 ml se añadió DMSO (2 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Después se añadieron

6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,187 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-pirimidinamina (49,7 mg, 0,225 mmol), carbonato de sodio (59,5 mg, 0,562 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (9,20 mg, 0,013 mmol).

5 La mezcla se desgasificó durante 5 min adicionales, se selló y se irradió (microondas) a 135 °C durante 15 h. Se filtró la mezcla y el residuo se lavó con DMSO. La disolución en DMSO del producto bruto se purificó usando HPLC de fase inversa. La sal de TFA del producto se neutralizó con NaHCO₃ saturado, se filtró, se lavó con agua, y se secó a alto vacío para dar 14 mg (17%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 433,2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 4,40 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H) 5,22 - 5,41 (m, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,86 (m, 1 H), 9,11 (s, 2 H), 11,58 (br. s., 1 H).

Ejemplo 73

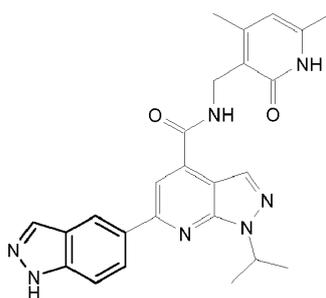
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(3-piridinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



15 A un vial de microondas de 5 ml se añadieron 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,187 mmol), ácido 3-piridinilborónico (29,9 mg, 0,243 mmol), DMSO (1,5 ml) y carbonato de sodio (0,281 ml, 0,562 mmol), y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Después se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10,51 mg, 0,015 mmol) y se selló el vial. La mezcla de reacción se irradió (microondas) a 140 °C durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción y el residuo se lavó con DMSO. El producto bruto en DMSO se purificó usando HPLC de fase inversa. La sal de TFA del producto se neutralizó usando NaHCO₃ saturado, se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar 33 mg (42%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 417,2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 4,42 (d, *J* = 4,29 Hz, 2 H), 5,26 - 5,43 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 7,3, 5,0 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,70 - 8,79 (m, 1 H), 8,96 (br. s., 1 H), 9,46 (br. s., 1 H), 11,59 (br. s., 1 H).

Ejemplo 74

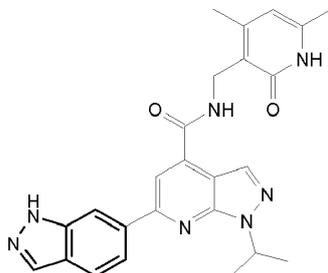
25 N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(1H-indazol-5-il)-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



30 A un vial de microondas de 5 ml se añadieron 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,187 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (59,4 mg, 0,243 mmol), DMSO (1,5 ml) y carbonato de sodio (0,281 ml, 0,562 mmol), y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Después se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10,51 mg, 0,015 mmol). Los contenidos se sellaron y se irradiaron (microondas) a 140 °C durante una noche. Se filtró la mezcla y el residuo se lavó con DMSO. El producto bruto en DMSO se purificó usando HPLC de fase inversa. La sal de TFA del producto se neutralizó usando NaHCO₃ saturado, se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar 41 mg (48%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 456,0 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 4,38 - 4,53 (m, 2 H), 5,27 - 5,49 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,59 - 7,75 (m, 1 H), 8,24 (s, 2 H), 8,37 (s, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 8,95 - 9,09 (m, 1 H), 11,49 - 11,67 (m, 1 H), 13,21 - 13,35 (m, 1 H).

Ejemplo 75

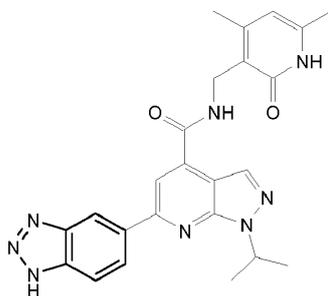
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(1*H*-indazol-6-il)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 a partir de 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,187 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (59,4 mg, 0,243 mmol), DMSO (1,5 ml), carbonato de sodio (0,281 ml, 0,562 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10,51 mg, 0,015 mmol). El producto final se recogió como 55 mg (65%). LCMS E-S (M+H) = 456,0 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,49 - 1,65 (m, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 4,43 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 5,36 (quin, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,87 - 5,97 (m, 1 H), 7,52 - 7,72 (m, 2 H) 7,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 8,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,37 - 8,49 (m, 2 H), 8,96 - 9,14 (m, 1 H), 11,59 (br. s., 1 H).

Ejemplo 76

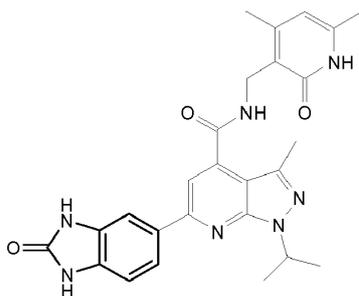
- 15 6-(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-5-il)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 a partir de 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,187 mmol), ácido 1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-ilborónico (39,7 mg, 0,243 mmol), DMSO (2 ml), carbonato de sodio (0,281 ml, 0,562 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10,51 mg, 0,015 mmol). El producto final se recogió como 22 mg (26%). LCMS E-S (M+H) = 457,1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,57 (d, 6 *J* = 6,4 Hz, H), 2,14 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 4,43 (d, *J* = 4,3 Hz, 2 H), 5,31 - 5,46 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 8,07 (br. s., 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,41 (m, 2 H), 8,85 (br. s., 1 H), 9,02 (br. s., 1 H), 11,59 (br. s., 1 H).

Ejemplo 77

- 25 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

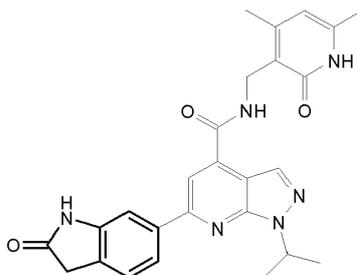


El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,187

mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (61,0 mg, 0,235 mmol), DMSO (1,5 ml), carbonato de sodio (0,281 ml, 0,562 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10,13 mg, 0,014 mmol). El producto final se recogió como 19 mg (21%). LCMS E-S (M+H) = 486,3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 4,39 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 5,15 - 5,35 (m, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 7,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,77 - 7,93 (m, 2 H), 8,70 - 8,85 (m, 1 H), 10,79 (br. s., 1 H), 10,87 (br. s., 1 H), 11,54 (br. s., 1 H).

Ejemplo 78

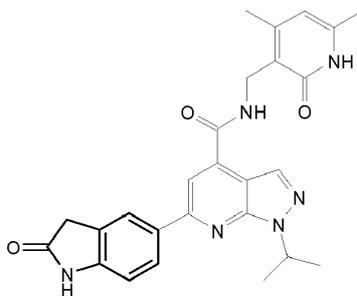
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,187 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (63,1 mg, 0,243 mmol), DMSO (1,5 ml), carbonato de sodio (0,281 ml, 0,562 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10,51 mg, 0,015 mmol). El producto final se recogió como 10 mg (11%). LCMS E-S (M+H) = 471,1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 3,58 (s, 2 H), 4,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 5,31 (quin, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 7,87 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 9,00 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 10,55 (s, 1 H), 11,58 (s, 1 H).

Ejemplo 79

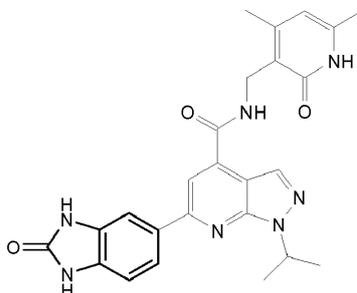
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,187 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (63,1 mg, 0,243 mmol), DMSO (1,5 ml), carbonato de sodio (0,281 ml, 0,562 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10,51 mg, 0,015 mmol). El producto final se recogió como 30 mg (34%). LCMS E-S (M+H) = 471,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 3,40 (br. s., 2 H), 4,41 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 5,25 - 5,41 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,08 - 8,21 (m, 3 H), 8,34 (s, 1 H), 8,96 (br. s., 1 H), 10,64 (s, 1 H), 11,58 (br. s., 1 H).

Ejemplo 80

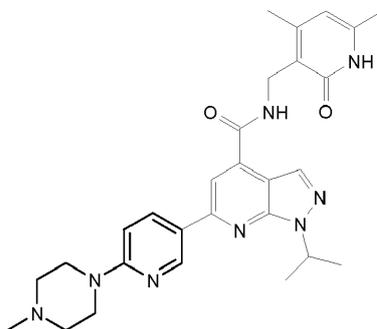
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,187 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (63,3 mg, 0,243 mmol), DMSO (2 ml), carbonato de sodio (0,281 ml, 0,562 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10,51 mg, 0,015 mmol). El producto final se recogió como 35 mg (40%). LCMS E-S (M+H) = 472,4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 4,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 5,30 (quin, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,92 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,30 - 8,41 (m, 1 H), 8,98 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 10,89 (s, 1 H), 11,58 (s, 1 H).

Ejemplo 81

- 15 *N*-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

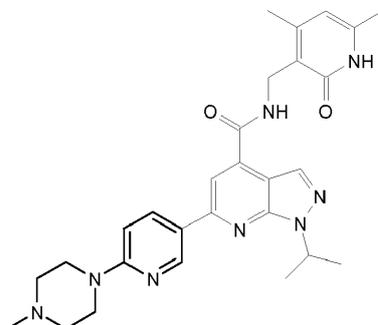


- 20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,187 mmol), 1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (73,8 mg, 0,243 mmol), DMSO (2 ml), carbonato de sodio (0,281 ml, 0,562 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10,51 mg, 0,015 mmol). El producto final se recogió como 12 mg (13%). LCMS E-S (M+H) = 515,1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,23 (m, 6 H), 2,37-2,46 (m, 4 H), 3,56 - 3,69 (m, 4 H), 4,40 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 5,30 (quin, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 6,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,38 (dd, *J* = 9,1, 2,5 Hz, 1 H), 8,91 (br. s., 1 H), 9,03 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H).

25

Ejemplo 82

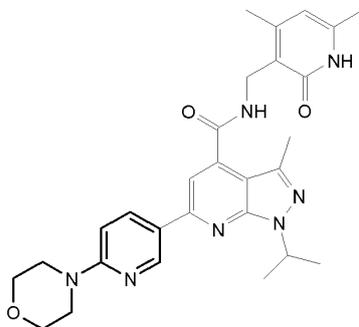
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,187 mmol), 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (73,6 mg, 0,243 mmol), 1,2-dimetoxietano (DME) (3 ml), agua (1 ml), carbonato de sodio (0,281 ml, 0,562 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (12,23 mg, 0,015 mmol), en donde el tiempo de reacción fue 30 min. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: gradiente de 0 a 15% (9:1 MeOH/NH₄OH)/DCM). El producto se secó a alto vacío y se recogió como 58 mg (59%). LCMS E-S (M+H) = 514,3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,51 - 1,58 (m, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,23 (s, 6 H), 2,24 (s, 3 H), 2,47 (m, 4 H), 3,24 - 3,30 (m, 4 H), 4,41 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 5,30 (quin, *J* = 6,63 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 7,07 (d, *J* = 9,09 Hz, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 8,15 (d, *J* = 8,84 Hz, 2H), 8,30 (s, 1 H), 8,92 (t, *J* = 4,80 Hz, 1 H), 11,55 (s, 1 H).

15 Ejemplo 83

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

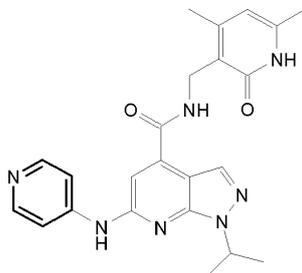


- 20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,180 mmol), ácido [6-(4-morfolinil)-3-piridinil]borónico (48,8 mg, 0,235 mmol), DMSO (2,0 ml), carbonato de sodio (0,271 ml, 0,541 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10,13 mg, 0,014 mmol), en donde el tiempo de reacción fue 8 h. Se filtró la mezcla y el residuo se lavó con DMSO. El producto bruto en DMSO se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil: 25 - 60 % CAN en H₂O, 0,1% TFA). La sal de TFA del producto obtenido se neutralizó con NaHCO₃ saturado, se filtró, se lavó con agua, y se secó a alto vacío para dar el producto como 24 mg (25%). LCMS E-S (M+H) = 516,2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,50 (d, *J* = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 3,54 - 3,63 (m, 4 H), 3,73 (m, 4 H), 4,39 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 5,14 - 5,29 (m, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,97 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 8,37 (dd, *J* = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 8,68 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H), 8,98 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H), 11,51 (s, 1 H).

30

Ejemplo 84

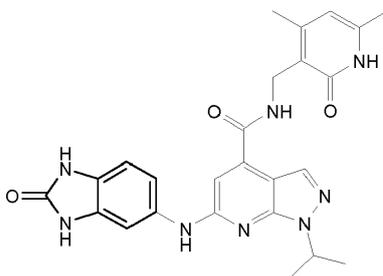
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (50 mg, 0,134 mmol), 4-piridinamina (12,59 mg, 0,134 mmol), carbonato de cesio (131 mg, 0,401 mmol), 1,4-dioxano (2 ml), acetato de paladio(II) (1,501 mg, 6,69 μ mol) y BINAP (8,33 mg, 0,013 mmol), en donde el tiempo de reacción fue 2 h. El producto final se recogió como 29 mg (50%). LCMS E-S (M+H) = 432,3 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45 - 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 4,36 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 5,16 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 8,12 (s, 1 H) 8,49 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 8,74 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 10,58 (s, 1 H), 11,58 (s, 1 H).

Ejemplo 85

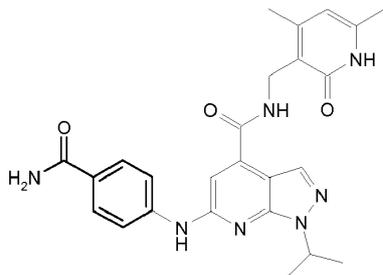
- 15 *N*-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,187 mmol), 5-amino-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (33,5 mg, 0,225 mmol), carbonato de cesio (92 mg, 0,281 mmol), *N,N*-dimetilacetamida (DMA) (2 ml), acetato de paladio(II) (2,52 mg, 0,011 mmol) y Xantphos (10,83 mg, 0,019 mmol) en donde la temperatura de reacción fue 150 °C y el tiempo de reacción fue 8 h. El producto final se recogió como 25 mg (27%). LCMS E-S (M+H) = 487,2 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,50 - 1,61 (m, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 4,38 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 5,20 (quin, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 6,79 - 6,91 (m, 2 H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,26 - 8,33 (m, 2 H), 8,84 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 11,50 (s, 1 H).

Ejemplo 86

6-[[4-(Aminocarbonil)fenil]amino]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

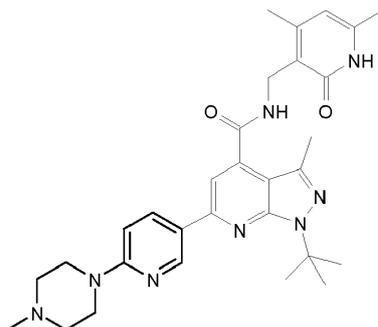


- 30 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-3-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg,

0,180 mmol), 4-aminobenzamida (29,5 mg, 0,217 mmol), carbonato de cesio (88 mg, 0,271 mmol), N,N-dimetilacetamida (DMA) (1,5 ml), acetato de paladio(II) (2,431 mg, 10,83 mmol) y Xantphos (10,44 mg, 0,018 mmol) en donde la temperatura de reacción fue 150 °C y el tiempo de reacción fue 1 h. El producto final se recogió como 12 mg (14%). LCMS E-S (M+H) = 488,2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 4,35 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 4,99 (quin, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 7,15 (br. s., 1 H), 7,75 - 7,82 (m, 1 H), 7,84 - 7,96 (m, 4 H), 8,56 (t, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 9,77 (s, 1 H).

Ejemplo 87

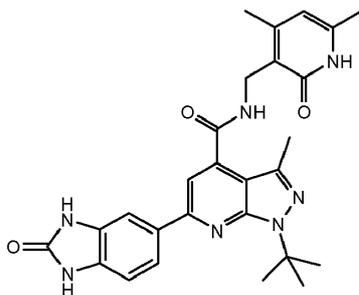
1-(1,1-Dimetiletil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-1-(1,1-dimetiletil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,174 mmol), 1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (68,7 mg, 0,226 mmol), DME (3 ml), agua (1,00 ml), carbonato de sodio (0,261 ml, 0,523 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11,38 mg, 0,014 mmol), en donde el tiempo de reacción fue 40 min. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: gradiente de 0 a 15% (9:1 MeOH/NH₄OH)/DCM). El producto final se obtuvo como un sólido, 41 mg (43%). LCMS E-S (M+H) = 543,2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,78 (s, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 2,24 (m, 7 H), 2,38 (s, 3 H), 2,39 - 2,49 (m, 4 H), 3,34 (s, 3 H), 4,38 (m, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 6,98 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,93 - 8,97 (m, 1 H), 11,49 - 11,57 (m, 1 H), 11,53 (s, 1 H), 11,53 (s, 1 H).

Ejemplo 88

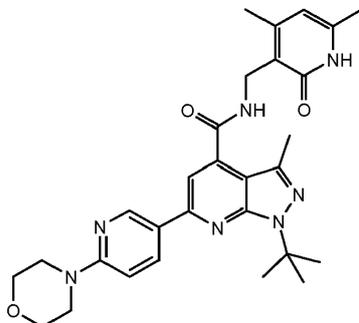
1-(1,1-Dimetiletil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-1-(1,1-dimetiletil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,174 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (58,9 mg, 0,226 mmol), DME (3 ml), agua (1,00 ml), carbonato de sodio (0,261 ml, 0,523 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11,38 mg, 0,014 mmol), en donde el tiempo de reacción fue 40 min. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: gradiente de 0 a 15% (9:1 MeOH/NH₄OH)/DCM). El producto final se recogió como un sólido, 24 mg (27%). LCMS E-S (M+H) = 500,2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,77 (m, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 4,38 (d, *J* = 4,55 Hz, 2 H), 5,89 (s, 1 H), 7,06 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,72 - 7,86 (m, 2 H), 8,73 (br. s., 2 H), 10,74 - 10,92 (m, 1 H), 11,53 (br. s., 1 H).

Ejemplo 89

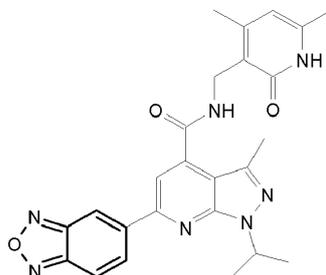
1-(1,1-Dimetiletil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-1-(1,1-dimetiletil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,174 mmol), ácido [6-(4-morfolinil)-3-piridinil]borónico (47,1 mg, 0,226 mmol), DME (3 ml), agua (1,00 ml), carbonato de sodio (0,261 ml, 0,523 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11,38 mg, 0,014 mmol) en donde el tiempo de reacción fue 40 min. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: gradiente de 0 a 15% (9:1 MeOH/NH₄OH)/DCM). El producto final se recogió como un sólido, 61 mg (65%). LCMS E-S (M+H) = 530,0 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,78 (s, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,52 - 3,64 (m, 4 H), 3,68 - 3,80 (m, 4 H), 4,38 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 6,99 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 8,34 (dd, *J* = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,68 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H), 8,97 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H), 11,53 (s, 1 H).

Ejemplo 90

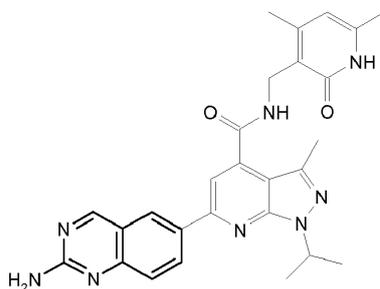
- 15 6-(2,1,3-Benzoxadiazol-5-il)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,180 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,1,3-benzoxadiazol (57,7 mg, 0,235 mmol), DMSO (2 ml), carbonato de sodio (0,271 ml, 0,541 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (12,67 mg, 0,018 mmol) en donde el tiempo de reacción fue 8 h. El producto final se recogió como 17 mg (20%). LCMS LCMS E-S (M+H) = 472,4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H) 4,42 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H) 5,32 (quin, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,23 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 8,54 - 8,64 (m, 1 H), 8,79 (t, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 11,54 (br. s., 1 H).

Ejemplo 91

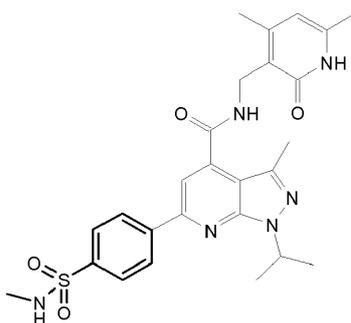
6-(2-Amino-6-quinazolinil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 74 usando 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (70 mg, 0,180 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,1,3-benzoxadiazol (57,7 mg, 0,235 mmol), DMSO (2 ml), carbonato de sodio (0,271 ml, 0,541 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (12,67 mg, 0,018 mmol) en donde el tiempo de reacción fue 8 h. El producto final se recogió como 28 mg (31%). LCMS E-S (M+H) = 497,3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 4,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H) 5,30 (quin, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 7,16 (br. s., 2 H), 7,56 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H) 8,60 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 8,69 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,76 (t, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 11,53 (s, 1 H).

Ejemplo 92

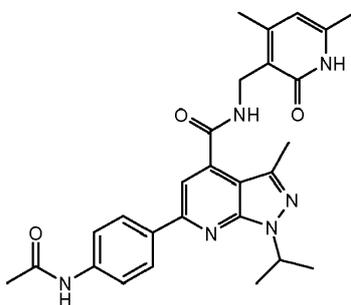
- 10 *N*-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-{4-[(metilamino)sulfonyl]fenil}-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 15 Se suspendieron 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (80 mg, 0,21 mmol), ácido {4-[(metilamino)sulfonyl]fenil}borónico (66,5 mg, 0,31 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (8,4 mg, 0,01 mmol) en DME/agua (4 ml, 3:1) y se agitaron durante 10 min en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de sodio (52 mg, 0,62 mmol) y la mezcla heterogénea se irradió (microondas) a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla negra, y los contenidos se filtraron a vacío. El producto bruto se disolvió en DCM/MeOH (1:1) y se preabsorbió en gel de sílice. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH, gradiente de 0 a 90:10:1). El sólido beige claro que se recogió se suspendió en EtOH, se sonizó y se filtró. Después se secó el sólido al aire durante 15 min, y después en estufa de vacío durante una noche. El producto final se recogió como 77 mg (70%). LCMS E-S (M+H) = 523,2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (br. s., 1 H) 8,78 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 8,43 (m, *J* = 8,59 Hz, 2 H) 7,93 (m, *J* = 8,59 Hz, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 7,58 (br. s., 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,29 (quin, *J* = 6,63 Hz, 1 H) 4,40 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H) 2,46 (d, *J* = 1,26 Hz, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,52 (s, 3 H) 1,51 (s, 3 H).

Ejemplo 93

6-[4-(Acetilamino)fenil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

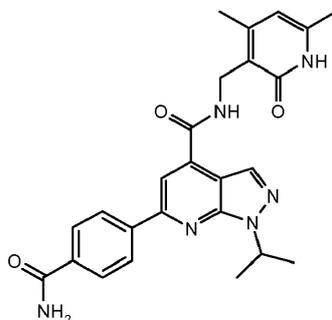


- 30 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 93 usando 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (80 mg, 0,21 mmol), ácido [4-(acetilamino)fenil]borónico (55,4 mg, 0,31 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (8,4 mg, 0,01 mmol), DME/agua (4 ml, 3:1) y bicarbonato de sodio (52 mg, 0,62 mmol). El producto bruto se disolvió en DCM/MeOH (1:1) y se preabsorbió en gel de sílice. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH, gradiente de 0 a 80:20:2). El sólido recogido se suspendió en EtOH/EtOAc (1:1), se sonizó y se filtró. Después de un lavado adicional con hexanos, el sólido se secó al aire durante 15 min, y después en estufa de vacío durante una noche. El producto final se recogió como 70 mg (69%). LCMS E-S (M+H) = 487,3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,53 (br. s., 1 H) 10,16 (s, 1 H) 8,73 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 8,17 (m, *J* = 8,84 Hz, 2

H) 7,74 (m, $J = 8,84$ Hz, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,25 (quin, $J = 6,69$ Hz, 1 H) 4,39 (d, $J = 4,80$ Hz, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,51 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H).

Ejemplo 94

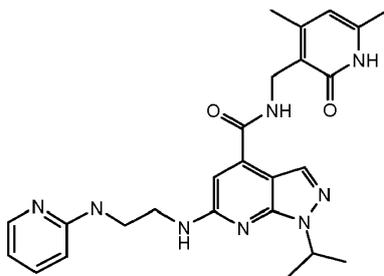
5 6-[4-(Aminocarbonil)fenil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 93 usando 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (80 mg, 0,21 mmol), ácido [4-(aminocarbonil)fenil]borónico (52,9 mg, 0,31 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (8,7 mg, 0,01 mmol), DME/agua (4 ml, 3:1) y bicarbonato de sodio (54 mg, 0,62 mmol). El producto bruto se disolvió en DCM/MeOH (1:1) y se preabsorbió en gel de sílice. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El sólido recogido se suspendió en EtOH, se sonicó y se filtró. Después de un lavado adicional con EtOH/DCM, el sólido filtrado se secó al aire durante 15 min, y después en estufa de vacío durante una noche. El producto final se recogió como 70 mg (69%). LCMS E-S (M+H) = 459,3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,58 (s, 1 H) 9,00 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 5,37 (quin, $J = 6,69$ Hz, 1 H) 4,42 (d, $J = 4,80$ Hz, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,56 (s, 3 H) 1,55 (s, 3 H).

Ejemplo 95

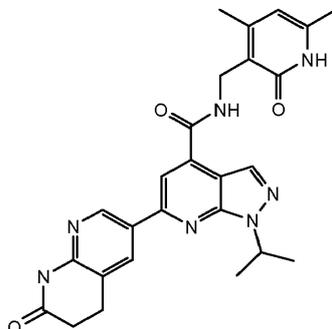
20 *N*-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[[2-(2-piridinilamino)etil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



25 Se suspendieron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (80 mg, 0,21 mmol) y (2-aminoetil)2-piridinilamina (88 mg, 0,64 mmol) en 2 ml de NMP y se irradiaron (microondas) como sigue: 180 °C durante 30 min, 200 °C durante 30 min, 220 °C durante 30 min, 230 °C durante 30 min y después 240 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, algo del disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El sólido recogido se repartió entre agua y EtOAc/tolueno (1:1) y después se extrajo dos veces con DCM/isopropanol. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite marrón oscuro. Después de secar a vacío durante una noche, el residuo se purificó de nuevo por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente 0 a 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH). El sólido recogido se suspendió en EtOH, se sonicó y se filtró. El sólido se lavó adicionalmente con EtOH/DCM, se filtró y se secó en estufa de vacío durante 2 días. El producto final se recogió como 47 mg (45%). LCMS E-S (M+H) = 475,0 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,56 (br. s., 1 H) 8,47 (t, $J = 5,05$ Hz, 1 H) 7,97 (dd, $J = 4,93, 1,14$ Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,32 - 7,39 (m, 2 H) 6,65 (s, 1 H) 6,61 (t, $J = 5,43$ Hz, 1 H) 6,46 - 6,51 (m, 2 H) 5,89 (s, 1 H) 4,97 (quin, $J = 6,69$ Hz, 1 H) 4,32 (d, $J = 5,05$ Hz, 2 H) 3,49 (dt, $J = 15,28, 5,62$ Hz, 4 H) 2,21 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H).

Ejemplo 96

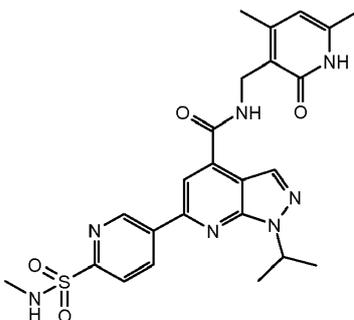
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(7-oxo-1,5,6,7-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 Se suspendieron 6-bromo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (200 mg, 0,881 mmol) (J. Med. Chem. 2003; 46; 9; 1627-1635), bis(pinacolato)diboro (268 mg, 1,057 mmol), Pd(dppf) (35,7 mg, 0,044 mmol) y acetato de potasio (259 mg, 2,64 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml), y se agitó con calentamiento a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (329 mg, 0,881 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (71,9 mg, 0,088 mmol) y bicarbonato de sodio (222 mg, 2,64 mmol), seguido de DME (5 ml) y agua (3 ml). La mezcla de reacción se irradió (microondas) a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Na₂SO₄. Los contenidos se purificaron directamente por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido gris después de evaporación y precipitación desde EtOAc/MeOH caliente (1:9). El producto se recogió como 55 mg (13%). LCMS E-S (M+H) = 486,3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,57 (br. s., 1 H), 10,74 (s, 1 H), 8,99 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H), 8,93 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H), 8,44 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,29 - 5,40 (m, 1 H), 4,42 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 3,04 (t, *J* = 7,58 Hz, 2 H), 2,53 - 2,62 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,54 (d, 6 H).

Ejemplo 97

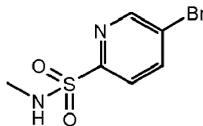
- 20 *N*-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-{6-[(metilamino)sulfonyl]-3-piridinil}-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 25 Se suspendieron 5-bromo-*N*-metil-2-piridinasulfonamida (225 mg, 0,896 mmol), Bis(pinacolato)diboro (296 mg, 1,165 mmol), Pd(dppf) (35,7 mg, 0,044 mmol) y acetato de potasio (264 mg, 2,69 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml), y se agitó con calentamiento a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron 6-cloro-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida (368 mg, 0,986 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (73,2 mg, 0,090 mmol) y bicarbonato de sodio (226 mg, 2,69 mmol), seguido de DME (5 ml) y agua (3 ml). La mezcla de reacción se irradió (microondas) a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Na₂SO₄. Los contenidos se purificaron directamente por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 15% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido gris después de evaporación y precipitación desde EtOAc/MeOH caliente (1:9). El producto bruto se purificó de nuevo por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5% MeOH/CH₂Cl₂) para dar el producto final como un sólido blanco, 83 mg (18%). LCMS E-S (M+H) = 510,0 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,59 (br. s., 1 H), 9,56 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,86 (dd, *J* = 8,34, 2,27 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,27 - 5,46 (m, 1 H), 4,43 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,56 (d, 6 H).

Intermedio 17

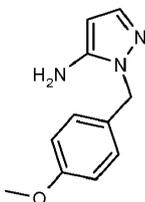
5-Bromo-N-metil-2-piridinasulfonamida



5 Se añadió cloruro de 5-bromo-2-piridinasulfonilo (500 mg, 1,949 mmol) a una disolución a 0 °C de piridina (0,315 ml, 3,90 mmol), metilamina (0,975 ml, 1,949 mmol, 2M en THF) y CH₂Cl₂ (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se inactivó con salmuera. Los contenidos se extrajeron con DCM, se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 50%, EtOAc/CH₂Cl₂). El producto se recogió como un aceite transparente, 225 mg (75%). LCMS E-S (M+H) = 251,1. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 8,77 (s, 1 H), 8,07 (dd, J = 8,34, 2,27 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 5,45 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 2,76 (d, 3 H).

Intermedio 18

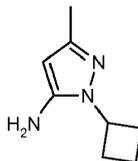
1-[[4-(Metiloxi)fenil]metil]-1H-pirazol-5-amina



15 Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (12,82 g, 400 mmol) a una disolución enfriada (< 20 °C) de 2-propenonitrilo (21,76 g, 410 mmol) y etanol (200 ml). Después de 16 h de agitación la mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua y hielo y se añadió gota a gota 4-(metiloxi)benzaldehído (53,8 g, 395 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en n-butanol (200 ml), se añadió hidróxido de sodio (1 g, 25,00 mmol), y se calentó la mezcla a 120 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a 50% de volumen a presión reducida, se vertió sobre 300 ml de agua, y después se extrajo con Et₂O (2 x 200 ml). Las fases de éter combinadas se extrajeron con HCl 1N (3 x 100 ml). Los extractos de HCl combinados se combinaron y se enfriaron en un baño de hielo/agua. Después se añadió NaOH 6N hasta basicidad (pH > 12). Los contenidos se extrajeron con Et₂O (4 x 100 ml), se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 0-50% EtOAc:Hex). El producto final se recogió como 8,94 g (11%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,79 (s, 3 H), 5,14 (s, 2 H), 5,55 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,81 - 6,94 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).

Intermedio 19

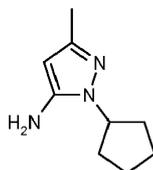
1-Ciclobutil-3-metil-1H-pirazol-5-amina



30 Se añadieron (2Z)-3-amino-2-butenonitrilo (1,339 g, 16,31 mmol) y ciclobutilhidrazina HCl (2 g, 16,31 mmol) a etanol (20 ml) y se calentó a 75 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo bruto se suspendió en NaHCO₃ saturado (30 ml) y EtOAc (50 ml), y se agitó durante 10 min. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 5% EtOAc:DCM, después gradiente a 100% EtOAc). El producto final se recogió como 0,4 g (16%). LCMS E-S (M+H) = 152,0. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,67 - 2,00 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,32 - 2,43 (m, 2 H) 2,69 (ddd, J = 10,55, 9,41, 2,53 Hz, 2 H) 3,26 - 3,55 (br s, 2 H) 4,48 - 4,59 (m, 1 H) 5,36 (s, 1 H)

Intermedio 20

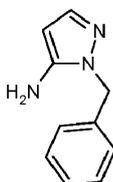
1-Ciclopentil-3-metil-1H-pirazol-5-amina



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 19 usando hidrocloreuro de ciclopentilhidrazina (2 g, 14,64 mmol), (2Z)-3-amino-2-butenonitrilo (1,202 g, 14,64 mmol) y etanol (20 ml). El producto final se recogió como 0,57 g (24%). LCMS E-S (M+H) = 166,0. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,60 - 1,69 (m, 2 H), 1,86 - 1,95 (m, 2 H), 1,99 - 2,09 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H), 3,46 (br. s., 2 H), 4,38 (quin, *J* = 7,89 Hz, 1 H), 5,36 (s, 1 H).

Intermedio 21

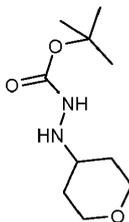
10 1-(Fenilmetil)-1H-pirazol-5-amina



- 15 Una disolución de hidrato de hidrazina (14,55 ml, 300 mmol) y etanol (75 ml) se enfrió en un baño de hielo y agua y después se añadió gota a gota 2-propenenitrilo (15,3 g, 288 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió gota a gota benzaldehído (31,8 g, 300 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 d. El disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite bruto se enfrió en un baño de hielo/agua seguido de la adición gota a gota de una disolución de n-BuONa (Na 6,9 g, (300 mmol) en n-Butanol (300 ml)). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los contenidos se vertieron en 300 ml de agua y después se extrajeron con Et₂O (2 x 200 ml). La fase de éter se extrajo con HCl 1N (3 x 100 ml). Los extractos de HCl se combinaron y se enfriaron en un baño de hielo/agua, seguido de la adición de NaOH 6N hasta basicidad (pH > 12). La mezcla se extrajo con Et₂O (4 x 100 ml), se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 a 50% EtOAc:Hex). El producto final se recogió como 6,96 g (14%). LCMS E-S (M+H) = 174,0. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,39 (br. s., 2 H), 5,23 (s, 2 H), 5,59 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J* = 6,82 Hz, 2 H), 7,28 - 7,37 (m, 4 H)

25 Intermedio 22

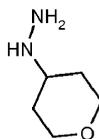
2-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



- 30 Se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (9,69 g, 97 mmol) a una disolución de hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (14,07 g, 106 mmol) en metanol (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró a vacío, y el residuo bruto se suspendió en ácido acético (140 ml). Después se añadió cianoborohidruro de sodio (6,69 g, 106 mmol) en porciones durante 3 minutos. Los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 60 h. El disolvente se retiró a vacío, y el residuo bruto se suspendió en DCM (100 ml). La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con NaOH 6N. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto como un sólido, 18,4 g (88%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,43 - 1,48 (m, 1 H), 1,59 - 1,69 (m, 2 H), 2,82 - 2,98 (m, 1 H), 3,20 - 3,32 (m, 2 H), 3,80 (d, *J* = 11,62 Hz, 2 H), 4,36 (br. s., 1 H), 8,07 - 8,34 (m, 1 H).

Intermedio 23

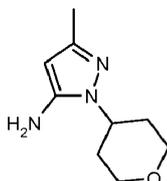
Tetrahidro-2H-piran-4-ilhidrazina



- 5 Se añadió 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo a 1,4-dioxano (10 ml) seguido de ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano, 10 ml, 329 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla de reacción se filtró para dar el producto como un sólido, 1,02 g. (72%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,45 (qd, *J* = 11,79, 4,29 Hz, 2 H), 1,81 - 2,01 (m, 2 H), 3,00 - 3,19 (m, 1 H), 3,20 - 3,35 (m, 2 H), 3,78 - 3,97 (m, 2 H), 6,5-9,5(br m, 3 H).

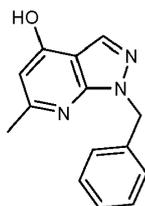
Intermedio 24

- 10 3-Metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina



- 15 Se añadieron (2Z)-3-amino-2-butenonitrilo (0,538 g, 6,55 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-ilhidrazina (1 g, 6,55 mmol) y trietilamina (0,913 ml, 6,55 mmol) a etanol (300 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró a vacío, y el material bruto se suspendió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y después salmuera. La capa orgánica se secó después sobre MgSO₄, filtró y se concentró a vacío. La mitad del material bruto se purificó por HPLC inversa (fase móvil : 0 - 30% ACN/H₂O, 0,1% TFA) para dar 380 mg del producto deseado. La otra mitad del material bruto se purificó *por cromatografía en gel de sílice* (eluyente: 0% a 100% EtOAc:Hex después 0% a 20% MeOH:DCM). Se obtuvieron 300 mg adicionales del producto deseado (rendimiento global: 57%). LCMS E-S (M+H) = 182,0. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,78 (dd, 2 H), 1,94 (qd, *J* = 12,13, 4,55 Hz, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 3,30 - 3,46 (m, 2 H), 3,99 (dd, *J* = 11,49, 4,17 Hz, 2 H), 4,49 (m, *J* = 11,65, 11,65, 4,11, 3,92 Hz, 1 H), 5,53 (s, 1 H).
- 20

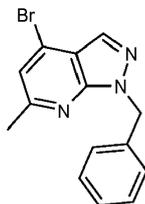
Intermedio 25

6-Metil-1-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ol

- 25 Una mezcla de 1-(fenilmetil)-1H-pirazol-4-amina (6,25 g, 36,1 mmol), 3-oxobutanoato de etilo (4,70 g, 36,1 mmol), ácido acético (0,2 ml, 3,49 mmol) y benceno (50 ml) se llevó a reflujo durante 16 h (se usó una trampa Dean-Stark). El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 a 60% EtOAc:Hex). El producto recogido (7,35 g, 25,8 mmol) se disolvió después en 10 ml de Dowtherm A y esta disolución se añadió gota a gota a 10 ml de Dowtherm A en reflujo. Después de estar a reflujo durante 20 minutos adicionales, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron 20 ml de éter de petróleo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, el producto sólido se filtró y se secó a alto vacío. El producto final se recogió como 6,23 g (72%). LCMS E-S (M+H) = 240,0. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 4,89 (s, 3 H), 5,59 (s, 2 H), 6,17 (br. s., 1 H), 7,17 (d, *J* = 6,82 Hz, 2 H), 7,25 - 7,37 (m, 3 H), 8,05 (s, 1 H).
- 30

Intermedio 26

4-Bromo-6-metil-1-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

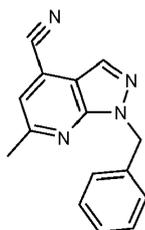


5 Se añadió oxibromuro de fósforo (5,31 g, 18,54 mmol) a una suspensión de 6-metil-1-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ol (3,08 g, 12,87 mmol) y tolueno (25 ml). Los contenidos se calentaron a reflujo durante 1 h, en donde se añadieron 10 ml de DMF durante este proceso. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se suspendió en 30 ml de agua que contenía hielo. Los contenidos se ajustaron a pH = 10 por adición de NaHCO₃ saturado. El producto sólido se filtró y se secó a alto vacío. El producto final se recogió como 3,55 g (91%). LCMS E-S (M+H) = 302,1/304,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,61 (s, 3 H), 5,65 (s, 2 H), 7,16 - 7,35 (m, 5 H), 7,48 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H).

10

Intermedio 27

6-Metil-1-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carbonitrilo

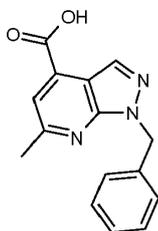


15 Una mezcla de 4-bromo-6-metil-1-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (3,45 g, 11,42 mmol), dicianocinc (1,542 g, 13,13 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,523 g, 0,571 mmol), SPhos (0,562 g, 1,370 mmol), DMF (49 ml), y agua (0,5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los contenidos se concentraron a 50% en volumen y después se añadieron 50 ml de NaOH 1N y 50 ml de EtOAc. Se filtraron los sólidos. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto que contenía reactivo SPhos (~30-40%) se recogió como 3,69 g y se usó sin purificación adicional. LCMS E-S (M+H) = 249,1. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,77 (s, 3 H), 5,73 (s, 2 H), 7,08 - 7,44 (m, 6 H), 8,16 (s, 1 H)

20

Intermedio 28

Ácido 6-metil-1-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico

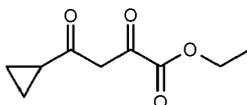


25

30 Se calentaron a reflujo 6-metil-1-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carbonitrilo (1 g), hidróxido de sodio (0,805 g, 20,14 mmol), etanol (25 ml) y agua (10 ml) durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se suspendió en agua (50 ml) y se aciduló por adición gota a gota de HCl 6N. El producto sólido se separó por filtración y se disolvió en 100 ml de EtOAc. La disolución se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto final se obtuvo como 0,730 g. LCMS E-S (M+H) = 267,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,71 (s, 3 H), 5,70 (s, 2 H), 7,15 - 7,37 (m, 5 H), 7,63 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 13,86 (s, 1 H).

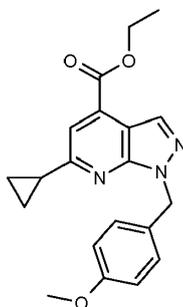
Intermedio 29

4-ciclopropil-2,4-dioxobutanoato de etilo



- 5 Se disolvió sodio metal (2,411 g, 105 mmol) en etanol (50 ml). La disolución se calentó a reflujo seguido de la adición de una mezcla de 1-ciclopropiletanona (8,4 g, 100 mmol) y oxalato de dietilo (14,59 g, 100 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h adicionales, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 2 d. Los contenidos se diluyeron con agua (200 ml) y se acidularon por adición gota a gota de HCl 6N. Los contenidos se extrajeron con EtOAc (3 x 75 ml), se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto final se recogió como
- 10 14,3 g (74%). LCMS E-S (M+H) = 184,8 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,03 (d, *J* = 7,83 Hz, 2 H) 1,13 - 1,19 (m, 2 H) 1,31 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,81 - 1,90 (m, 1 H) 4,29 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H) 6,43 (s, 1 H).

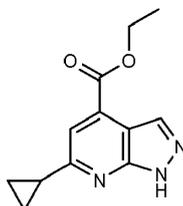
Intermedio 30

6-ciclopropil-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

- 15 Una mezcla de 1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1*H*-pirazol-5-amina (3 g, 14,76 mmol), 4-ciclopropil-2,4-dioxobutanoato de etilo (2,72 g, 14,76 mmol) y benceno (50 ml) se calentó a 63 °C durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 25% EtOAc:Hex) para dar 2,56 g del producto ciclado deseado y 1,71 g del aducto no ciclado. El aducto no ciclado se disolvió en 25 ml de AcOH y se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por
- 20 cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 a 25% EtOAc:Hex) para dar 1,15 g adicionales del producto ciclado deseado (rendimiento combinado = 71%). LCMS E-S (M+H) = 352,3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 - 1,13 (m, 4 H) 1,38 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 2,39 (s, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 4,41 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 5,51 (s, 2 H) 6,84 (d, *J* = 8,84 Hz, 2 H) 7,21 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H).

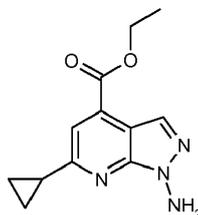
Intermedio 31

- 25 6-ciclopropil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo



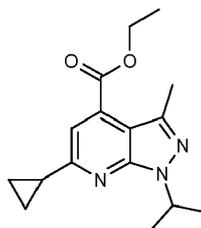
- 30 En un vial de microondas de 20 ml se combinaron 6-ciclopropil-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (2,05 g, 5,83 mmol), ácido trifluoroacético (6,74 ml, 88 mmol) y anisol (1,912 ml, 17,50 mmol). El recipiente de reacción se selló y se irradió (microondas) a 100 °C durante 5 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y después NaHCO₃ saturado hasta basicidad. Los contenidos se extrajeron con DCM (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 a 20% EtOAc:Hex). El producto final se
- 35 obtuvo como 1,06 g (79%). LCMS E-S (M+H) = 232,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 - 1,21 (m, 4 H) 1,41 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 2,33 - 2,46 (m, 1 H) 4,44 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 8,26 (d, *J* = 1,26 Hz, 1 H) 13,75 (s, 1 H).

Intermedio 32

1-amino-6-ciclopropil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

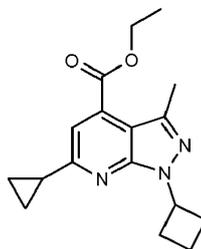
5 Se disolvió 6-ciclopropil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,865 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) (8 ml), seguido de la adición de terc-butóxido de potasio (116 mg, 1,038 mmol). Después de 20 minutos de agitación, se añadió *O*-{[4-(metiloxi)fenil]carbonil}hidroxilamina-1-[(aminooxi)carbonil]-4-(metiloxi)benceno (289 mg, 1,730 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los contenidos se diluyeron con EtOAc, y después se lavaron con salmuera, y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 a 50% EtOAc). El producto final se recogió como 106 mg (50%). LCMS E-S (M+H) = 274,4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 - 1,14 (m, 4 H), 1,41 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 4,44 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 6,39 (s, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H).

Intermedio 33

6-ciclopropil-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

15 Una disolución de 4-ciclopropil-2,4-dioxobutanoato de etilo (700 mg, 3,76 mmol), 3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-amina (523 mg, 3,76 mmol) y benceno (20 ml) se calentó a 65 °C durante 6 h, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante 2 d. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 a 25% EtOAc:Hex). El producto final se recogió como 0,77 g (71%). LCMS E-S (M+H) = 288,0. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,04 - 1,11 (m, 2 H), 1,13 - 1,20 (m, 4 H), 1,47 (t, *J* = 7,20 Hz, 6 H), 1,55 (d, *J* = 6,82 Hz, 12 H), 2,16 - 2,25 (m, 2 H), 2,68 (s, 6 H), 4,49 (q, *J* = 7,07 Hz, 4 H), 5,20 (spt, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 7,41 (s, 1 H).

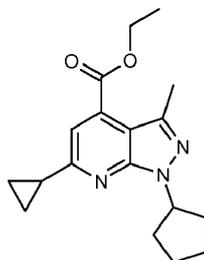
Intermedio 34

1-ciclobutil-6-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 33 usando 1-ciclobutil-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (400 mg, 2,65 mmol), 4-ciclopropil-2,4-dioxobutanoato de etilo (487 mg, 2,65 mmol) y benceno (50 ml), en donde el tiempo de reacción fue 4 h. El producto final se recogió como 0,556 g (70%). LCMS E-S (M+H) = 300,6 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,02 - 1,22 (m, 4 H) 1,47 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,80 - 2,01 (m, 2 H) 2,15 - 2,28 (m, 1 H) 2,38 - 2,51 (m, 2 H) 2,70 (s, 3 H) 2,82 (td, *J* = 9,85, 2,53 Hz, 2 H) 4,49 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 5,32 - 5,57 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H).

30

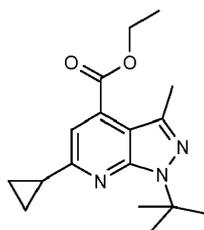
Intermedio 35

1-ciclopentil-6-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 33 usando 1-ciclopentil-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (570 mg, 3,45 mmol), 4-ciclopropil-2,4-dioxobutanoato de etilo (635 mg, 3,45 mmol), y benceno (50 ml) en donde el tiempo de reacción fue 4 h. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 a 10% EtOAc:Hex). El producto final se recogió como 0,740 g (68%). LCMS E-S (M+H) = 314,3 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,04 - 1,21 (m, 4 H) 1,47 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,73 (br. s., 2 H) 2,00 (d, *J* = 2,78 Hz, 2 H) 2,08 - 2,16 (m, 4 H) 2,21 (s, 1 H) 2,67 (s, 3 H) 4,49 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H) 5,32 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H).

10

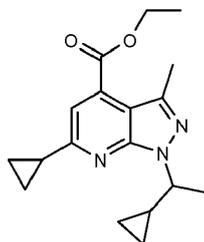
Intermedio 36

6-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 33 usando 4-ciclopropil-2,4-dioxobutanoato de etilo (481 mg, 2,61 mmol), 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (400 mg, 2,61 mmol), y tolueno (20 ml), en donde el tiempo de reacción fue 3 h. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 a 10% EtOAc:Hex). El producto final se recogió como 0,24 g (30%). LCMS E-S (M+H) = 302,5. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,02 - 1,23 (m, 4 H) 1,47 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,79 (s, 9 H) 2,19 (s, 1 H) 2,66 (s, 3 H) 4,49 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 7,44 (s, 1 H).

20

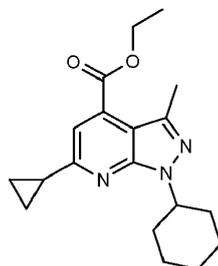
Intermedio 37

6-ciclopropil-1-(1-ciclopropiletil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

25 Se suspendieron 1-(1-ciclopropiletil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (500 mg, 3,03 mmol) y 4-ciclopropil-2,4-dioxobutanoato de etilo (557 mg, 3,03 mmol) en tolueno (10 ml) y se calentó a 70 °C durante 16 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de 0 a 10% EtOAc:Hex). El producto final se recogió como un sólido, 0,722 g (76%). LCMS E-S (M+H) = 314,3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 0,17 - 0,32 (m, 2 H), 0,39 (m, *J* = 9,69, 4,82, 4,82, 4,67 Hz, 1 H), 0,51 - 0,62 (m, 1 H), 0,94 - 1,11 (m, 4 H), 1,28 - 1,41 (m, 4 H), 1,58 (d, *J* = 6,82 Hz, 3 H), 2,30 - 2,38 (m, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 4,19 (dq, *J* = 9,44, 6,87 Hz, 1 H), 4,43 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 7,48 (s, 1 H)

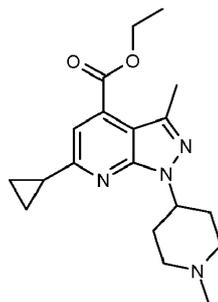
30

Intermedio 38

1-Ciclohexil-6-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

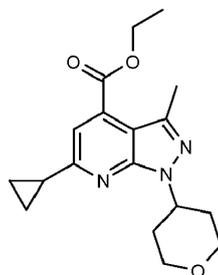
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 37 usando 1-(1-ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (500 mg, 2,79 mmol) y 4-ciclopropil-2,4-dioxobutanoato de etilo (514 mg, 2,79 mmol). El producto final se recogió como un sólido, 0,827 g (91%). LCMS E-S (M+H) = 328,3 ¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 1,01 - 1,10 (m, 3 H), 1,20 - 1,30 (m, 1 H), 1,37 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H), 1,41 - 1,52 (m, 2 H), 1,70 (d, 1 H), 1,79 - 1,98 (m, 6 H), 2,30 - 2,38 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 4,42 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 4,60 - 4,74 (m, 1 H), 7,44 (s, 1 H).

10 Intermedio 39

6-ciclopropil-3-metil-1-(1-metil-4-piperidinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

15 3Se suspendieron 3-metil-1-(1-metil-4-piperidinil)-1*H*-pirazol-5-amina (500 mg, 2,57 mmol) y 4-ciclopropil-2,4-dioxobutanoato de etilo (474 mg, 2,57 mmol) en tolueno (10 ml) y se calentó a 70 °C durante 5 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de 0 a 10% MeOH:DCM). El producto final se recogió como un sólido, 0,722 g (76%). LCMS E-S (M+H) = 343,1 ¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 1,03 - 1,11 (m, 4 H), 1,38 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H), 1,83 (d, *J* = 6,06 Hz, 2 H), 2,12 - 2,22 (m, 4 H), 2,27 (s, 3 H), 2,35 (m, *J* = 7,83, 7,83, 5,05, 4,80 Hz, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,94 (d, *J* = 6,57 Hz, 2 H), 4,42 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H), 4,57 - 4,73 (m, 1 H), 7,46 (s, 1 H).

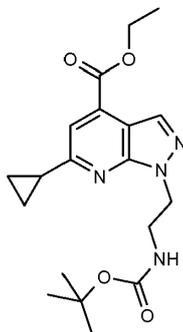
20 Intermedio 40

6-ciclopropil-3-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

25 Se calentó una mezcla de 3-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-5-amina (380 mg, 2,097 mmol), (3*Z*)-4-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-3-butenato de etilo (386 mg, 2,097 mmol) y ácido acético (50 ml) a 117 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró a vacío, y el residuo bruto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 a 25% EtOAc:Hex). El producto deseado se recogió como un sólido, 300 mg (43%). LCMS E-S (M+H) = 330,3 ¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 1,00 - 1,12 (m, 4 H), 1,37 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H), 1,82 (dd, *J* = 12,51, 2,40 Hz, 2 H), 2,16 (qd, *J* = 12,21, 4,55 Hz, 2 H), 2,29 - 2,42 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 3,47 - 3,60 (m, 2 H), 3,99 (dd, *J* = 11,37, 3,79 Hz, 2 H), 4,42 (q, *J* = 7,24 Hz, 2 H), 4,92 (tt, *J* = 11,59, 4,20 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H).

Intermedio 41

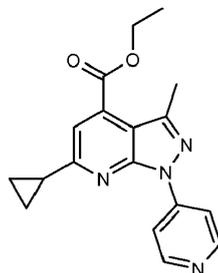
6-ciclopropil-1-[2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo



- 5 Se disolvió 6-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo (125 mg, 0,541 mmol) en DMF (10 ml), seguido de la adición de terc-butóxido de potasio (79 mg, 0,703 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió (2-bromoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (121 mg, 0,541 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo bruto se diluyó con agua (50 ml) y se aciduló con ácido acético. Los contenidos se extrajeron con DCM (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 a 50% EtOAc:Hex). El producto final se obtuvo como 0,114 g (56%). LCMS E-S (M+H) = 375,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,04 - 1,14 (m, 4 H), 1,15 - 1,20 (m, 2 H), 1,27 (s, 7 H), 1,41 (t, J = 7,07 Hz, 3 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 3,31 - 3,41 (m, 3 H), 4,36 - 4,50 (m, 5 H), 6,84 (t, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,24 (s, 3 H).

Intermedio 42

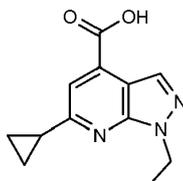
- 15 6-ciclopropil-3-metil-1-(4-piridinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo



- 20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 30 usando 3-metil-1-(4-piridinil)-1H-pirazol-5-amina (310 mg, 1,780 mmol), 4-ciclopropil-2,4-dioxobutanoato de etilo (328 mg, 1,780 mmol), benceno (50 ml), y ácido acético (25 ml). El producto final se recogió como 3,71 (71% global). LCMS E-S (M+H) = 323,5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 - 1,22 (m, 4 H), 1,41 (t, J = 7,07 Hz, 3 H), 2,64 - 2,69 (m, 4 H), 4,47 (q, J = 7,07 Hz, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 8,27 - 8,36 (m, 2 H), 8,66 - 8,71 (m, 2 H).

Intermedio 43

Ácido 6-ciclopropil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico

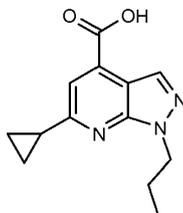


- 25 A una disolución de 6-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,865 mmol) en DMF (10 ml) se añadió cuidadosamente hidruro de sodio (29,1 mg, 1,211 mmol). Después de 15 minutos de agitación, se añadió yodoetano (0,077 ml, 0,951 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió hidróxido de sodio (1 ml, 1,000 mmol) y se dejó en agitación la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Los contenidos se concentraron a vacío. El residuo bruto se diluyó con agua (50 ml) y se aciduló con ácido acético. Los contenidos se extrajeron después con DCM (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por

cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos a 100% EtOAc, después DCM a 20% MeOH:DCM). El producto final se recogió como 90 mg (45%). LCMS E-S (M+H) = 232,1 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,06 - 1,17 (m, 4 H) 1,41 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 2,35 - 2,45 (m, 1 H) 4,34 - 4,57 (m, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 13,83 (br. s., 1 H). Asignación regioquímica apoyada por 2D HNMR.

5 Intermedio 44

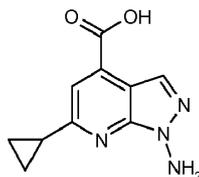
Ácido 6-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 43 usando 6-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,865 mmol), hidruro de sodio (29,1 mg, 1,211 mmol), DMF (10 ml), 1-yodopropano (162 mg, 0,951 mmol), y NaOH (1 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 a 10% MeOH:DCM) para dar el producto final como un sólido, 90 mg (42%). Asignación regioquímica apoyada por 2D HNMR. LCMS E-S (M+H) = 246,0 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 13,83 (br s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 4,26 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,37 - 2,40 (m, 2 H), 1,83 - 1,89 (m, 2 H), 1,07 - 1,11 (m, 4 H), 0,77 (t, 3 H, J = 7,2 Hz).

15 Intermedio 45

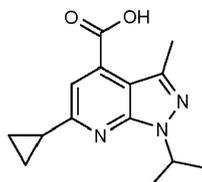
Ácido 1-amino-6-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico



A una disolución de 1-amino-6-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,406 mmol) en etanol (10 ml) se añadió hidróxido de sodio (1 ml, 0,406 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío, y el residuo se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se aciduló hasta pH 3 con ácido cítrico. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto final se recogió como 0,075 g (84%). LCMS E-S (M+H) = 219,5. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,00 - 1,13 (m, 4 H), 2,27 - 2,45 (m, 1 H), 6,36 (s, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 13,81 (br. s., 1 H).

25 Intermedio 46

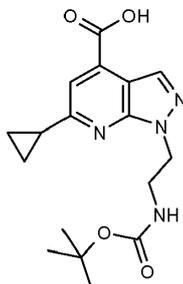
Ácido ciclopropil-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico



A una disolución de 6-ciclopropil-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,696 mmol) en etanol (5 ml) se añadió hidróxido de sodio (2,088 ml, 2,088 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y después se aciduló con ácido acético. Los contenidos se extrajeron con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto final se obtuvo como 0,17 g (94%). LCMS E-S (M+H) = 260,0. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,97 - 1,12 (m, 4 H) 1,44 (d, J = 6,57 Hz, 6 H) 2,27 - 2,38 (m, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 5,07 (quin, J = 6,69 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 13,30 - 14,08 (m, 1 H).

Intermedio 47

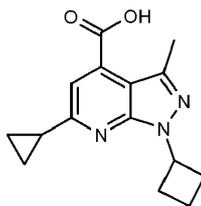
Ácido 6-ciclopropil-1-[2-((1,1-dimetiletil)oxi]carbonilamino)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 46 usando 6-ciclopropil-1-[2-((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo (110 mg, 0,294 mmol), hidróxido de sodio (1 ml, 0,294 mmol), y etanol (10 ml) en donde el tiempo de agitación fue 16 h. El producto final se recogió como 0,060 g (59%). LCMS E-S (M+H) = 347,1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 - 1,13 (m, 4 H) 1,27 (s, 9 H) 2,33 - 2,43 (m, 1 H) 3,37 (q, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 4,44 (t, *J* = 5,94 Hz, 2 H) 6,84 (t, *J* = 5,81 Hz, 1 H) 7,62 (s, 5 H) 8,24 (s, 1 H).

10 Intermedio 48

Ácido 1-ciclobutil-6-ciclopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 46 usando 1-ciclobutil-6-ciclopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo (550 mg, 1,837 mmol), hidróxido de sodio (3 ml, 3,00 mmol), y etanol (30 ml), en donde el tiempo de agitación fue 1 h. El producto final se recogió como 0,490 g (98%). LCMS E-S (M+H) = 272,5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 - 1,10 (m, 4 H), 1,80 - 1,91 (m, 2 H), 2,26 - 2,43 (m, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,59 - 2,71 (m, 2 H), 5,35 (dq, *J* = 8,59, 8,42 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 13,73 (br. s., 1 H).

Intermedio 49

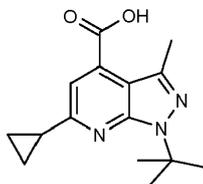
20 Ácido 1-ciclopentil-6-ciclopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 46 usando 1-ciclopentil-6-ciclopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo (740 mg, 2,361 mmol), hidróxido de sodio (4 ml, 4,00 mmol), y etanol (30 ml), en donde el tiempo de agitación fue 1 h. El producto final se recogió como 0,530 g (79%). LCMS E-S (M+H) = 286,3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 - 1,12 (m, 4 H) 1,52 - 1,74 (m, 2 H) 1,82 - 2,13 (m, 6 H) 2,26 - 2,37 (m, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 5,17 - 5,30 (m, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 13,70 (br. s., 1 H).

Intermedio 50

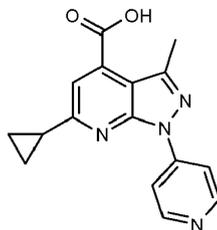
Ácido 6-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 46 usando 6-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (240 mg, 0,796 mmol), hidróxido de sodio (4 ml, 4,00 mmol), y etanol (30 ml), en donde el tiempo de agitación fue 1 h. El producto final se recogió como 0,210 g (96%). LCMS E-S (M+H) = 274,4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,05 (m, 4 H) 1,70 (s, 9 H) 2,33 (m, 1 H) 2,51 (s, 3 H) 7,46 (s, 1 H) 13,70 (br. s., 1 H).

Intermedio 51

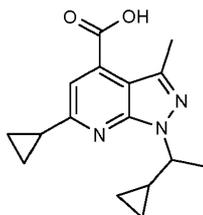
- 10 Ácido 6-ciclopropil-3-metil-1-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 46 usando 6-ciclopropil-1-(4-piridinil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (240 mg, 0,796 mmol), hidróxido de sodio (4 ml, 4,00 mmol), y etanol (30 ml) en donde el tiempo de agitación fue 1 h. El producto final se recogió como 0,210 g (89%). LCMS E-S (M+H) = 295,3.

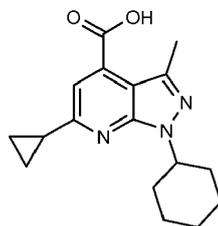
Intermedio 52

Ácido 6-ciclopropil-1-(1-ciclopropiletil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico



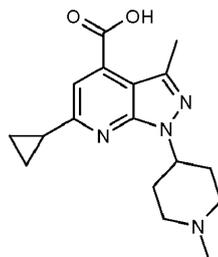
- 20 A una disolución en EtOH (10 ml) de 6-ciclopropil-1-(1-ciclopropiletil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (720 mg, 2,297 mmol) se añadió hidróxido de sodio (6,89 ml, 6,89 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 20 ml de agua. Los contenidos se acidularon con ácido acético, y se extrajeron con EtOAc (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto final se recogió como un sólido, 0,560 g (85%). LCMS E-S (M+H) = 286,3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,15 - 0,33 (m, 2 H), 0,38 (dq, *J* = 9,57, 4,89 Hz, 1 H), 0,50 - 0,65 (m, 1 H), 0,90 - 1,10 (m, 4 H), 1,27 - 1,42 (m, 1 H), 1,57 (d, *J* = 6,82 Hz, 3 H), 2,23 - 2,36 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 4,18 (dq, *J* = 9,32, 6,83 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 12,79 (br. s., 1 H).

Intermedio 53

Ácido 1-ciclohexil-6-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico

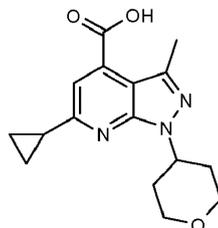
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 52 usando 6-ciclopropil-1-(1-ciclohexil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (820 mg, 2,5 mmol) e hidróxido de sodio (7,51 ml, 7,51 mmol). El producto final se recogió como un sólido, 0,660 g (88%). LCMS E-S (M+H) = 300,4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 - 1,11 (m, 4 H), 1,16 - 1,31 (m, 1 H), 1,36 - 1,55 (m, 2 H), 1,70 (d, *J* = 12,38 Hz, 1 H), 1,80 - 1,98 (m, 6 H), 2,32 (m, *J* = 7,80, 7,80, 5,05, 4,86 Hz, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 4,60 - 4,73 (m, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 13,71 (br. s., 1 H).

10 Intermedio 54

Ácido 6-ciclopropil-3-metil-1-(1-metil-4-piperidinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico

15 A una disolución en EtOH (10 ml) de 6-ciclopropil-3-metil-1-(1-metil-4-piperidinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (620 mg, 1,811 mmol) se añadió hidróxido de sodio (5,43 ml, 5,43 mmol) y se calentó la mezcla a 70 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 20 ml de agua. Los contenidos se acidularon con ácido acético, y se extrajeron con EtOAc (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar una pequeña cantidad de producto. La fase acuosa se concentró a vacío y el residuo bruto se purificó por purificación con HPLC de fase inversa (eluyente: 0% ACN/H₂O, 0,1% TFA a 45% ACN/H₂O, 0,1% TFA). El producto sólido aislado se concentró desde tolueno para dar el producto final como 510 mg (90%). LCMS E-S (M+H) = 315,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 (d, *J* = 6,57 Hz, 4 H), 2,10 (d, *J* = 13,14 Hz, 2 H), 2,30 - 2,42 (m, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,77 - 2,92 (m, 3 H), 3,30 (br. s., 2 H), 3,57 (d, *J* = 12,13 Hz, 2 H), 4,98 (m, *J* = 11,78, 11,78, 3,85, 3,66 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 9,87 (br. s., 1 H).

Intermedio 55

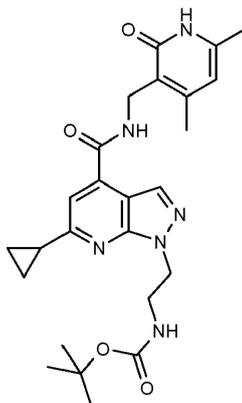
25 Ácido 6-ciclopropil-3-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico

30 A una disolución en EtOH (30 ml) de 6-ciclopropil-3-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (300 mg, 0,911 mmol) se añadió hidróxido de sodio (1,82 ml, 1,82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en 20 ml de agua. Los contenidos se acidularon con ácido acético, y se extrajeron con EtOAc (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto final como 265 mg (97%). LCMS E-S (M+H) = 302,4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 - 1,09 (m, 4 H), 1,81 (dd, *J* = 12,38, 2,27 Hz, 2 H), 2,15 (qd, *J* = 12,25, 4,42 Hz, 2 H), 2,28 - 2,37 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H),

3,46 - 3,60 (m, 2 H), 3,89 - 4,02 (m, 2 H), 4,91 (m, $J = 11,56, 11,56, 4,17, 4,04$ Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 13,73 (br. s., 1 H).

Intermedio 56

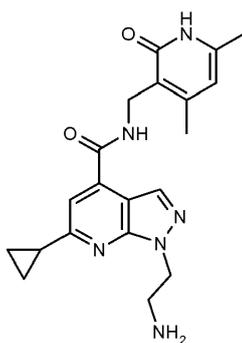
5 6-ciclopropil-1-[2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)etil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de (4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metilo



10 A una disolución de DMSO (10 ml) se añadieron secuencialmente ácido 6-ciclopropil-1-[2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)etil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (270 mg, 0,779 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (178 mg, 1,169 mmol), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (212 mg, 1,559 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió EDC (299 mg, 1,559 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,343 ml, 3,12 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los contenidos se diluyeron con agua (25 ml) y se agitaron durante 10 min. El producto sólido se retiró por filtración, se secó y se recogió como 0,290 g (98%). LCMS E-S (M+H) = 381,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 - 1,15 (m, 4 H), 1,30 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 2,18 - 2,32 (m, 4 H), 4,36 (d, $J = 4,80$ Hz, 2 H), 4,42 (t, $J = 5,81$ Hz, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 6,85 (t, $J = 5,56$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 8,22 (s, 2 H), 8,73 (t, $J = 4,67$ Hz, 1 H), 11,57 (br. s., 1 H).

Ejemplo 98

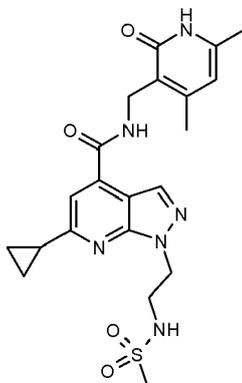
1-(2-Aminoetil)-6-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



20 A una disolución de {2-[6-ciclopropil-4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil)amino)carbonil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (260 mg, 0,541 mmol) en DCM (15 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml, 38,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los contenidos se concentraron a vacío y el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa. (fase móvil: 10 a 70% ACN en H₂O, 0,1% NH₄OH). El producto final se recogió como 0,170 g (89%). LCMS E-S (M+H) = 353,3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (d, $J = 6,32$ Hz, 4 H), 2,13 (s, 3 H), 2,21 (s, 4 H), 3,00 (t, $J = 6,19$ Hz, 2 H), 4,29 - 4,47 (m, 4 H), 5,90 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,75 (t, 1 H).

Ejemplo 99:

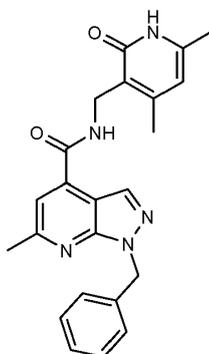
6-Ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 5 A una disolución de 1-(2-aminoetil)-6-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida (120 mg, 0,315 mmol) en piridina (2 ml) se añadió cloruro de metanosulfonyl (0,025 ml, 0,315 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar un sólido (25 mg). Este sólido se suspendió en MeOH (1 ml) y se trató con HCl 4N (1 ml). El disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto final como un sólido que se recogió como 15 mg (9%).
- 10 LCMS E-S (M+H) = 459,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 - 1,15 (m, 4 H), 2,13 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,23 - 2,31 (m, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 3,45 (q, 2 H), 4,36 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,49 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,76 (t, J = 4,93 Hz, 1 H), 11,56 (s, 1 H).

15 Ejemplo 100

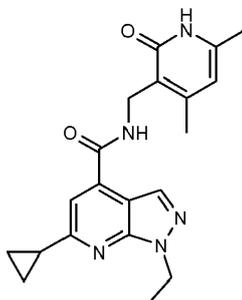
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-metil-1-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 56 usando ácido 6-metil-1-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico (200 mg, 0,748 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (142 mg, 0,935 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (204 mg, 1,497 mmol), DMSO (10 ml), EDC (287 mg, 1,497 mmol), y N-metilmorfolina (0,329 ml, 2,99 mmol). El producto final se recogió como 0,25 g (83%). LCMS E-S (M+H) = 402,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,93 - 1,12 (m, 4 H), 1,42 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,22 (s, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 4,34 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 4,90 - 5,11 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 11,51 (s, 1 H).

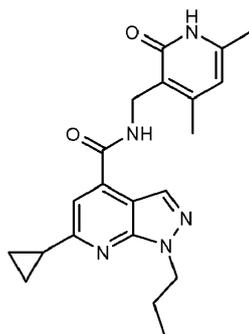
25

Ejemplo 101

6-Ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

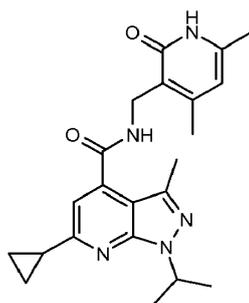
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 56 usando ácido 6-ciclopropil-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (91 mg, 0,394 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (75 mg, 0,493 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (107 mg, 0,788 mmol), DMSO (10 ml), EDC (151 mg, 0,788 mmol), y *N*-metilmorfolina (0,173 ml, 1,577 mmol). El producto final se recogió como 0,090 g (63%). LCMS E-S (M+H) = 366,3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (d, *J* = 6,32 Hz, 4 H), 1,39 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,19 - 2,32 (m, 4 H), 4,36 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 4,42 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,75 (t, *J* = 4,67 Hz, 1 H), 11,57 (br. s., 1 H).

Ejemplo 102

6-Ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 56 usando ácido 6-ciclopropil-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (90 mg, 0,368 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (70 mg, 0,460 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (100 mg, 0,736 mmol), DMSO (10 ml), EDC (141 mg, 0,736 mmol), y *N*-metilmorfolina (0,162 ml, 1,472 mmol). El producto final se recogió como 0,118 g (84%). LCMS E-S (M+H) = 380,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,78 (t, 3 H), 0,99 - 1,16 (m, 4 H), 1,85 (d, *J* = 7,33 Hz, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,22 (s, 4 H), 4,25 - 4,43 (m, 4 H), 5,90 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 11,57 (s, 1 H).

Ejemplo 103

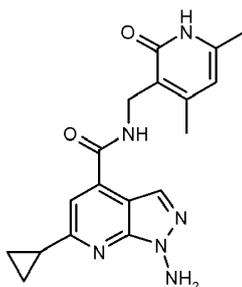
6-Ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 56 usando ácido 6-ciclopropil-1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (80 mg, 0,309 mmol), 3-(aminometil)-4,6-

dimetil-2(1H)-piridinona (70,4 mg, 0,463 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (84 mg, 0,617 mmol), DMSO (10 ml), EDC (118 mg, 0,617 mmol), y N-metilmorfolina (0,136 ml, 1,234 mmol). El producto final se recogió como 0,123 g (100%). LCMS E-S (M+H) = 394,2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,93 - 1,12 (m, 4 H), 1,42 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,22 (s, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 4,34 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 4,90 - 5,11 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 11,51 (s, 1 H).

Ejemplo 104

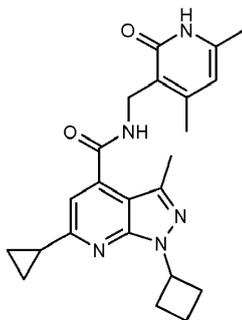
1-Amino-6-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 56 usando ácido 1-amino-6-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico (73 mg, 0,335 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (76 mg, 0,502 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (91 mg, 0,669 mmol), DMSO (10 ml), EDC (128 mg, 0,669 mmol), y N-metilmorfolina (0,147 ml, 1,338 mmol). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 30 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto final se recogió como 0,068 g (58%). LCMS E-S (M+H) = 353,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 - 1,14 (m, 4 H), 2,13 (s, 3 H), 2,22 (s, 4 H), 4,35 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 6,31 (s, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 11,58 (br. s., 1 H).

Ejemplo 105

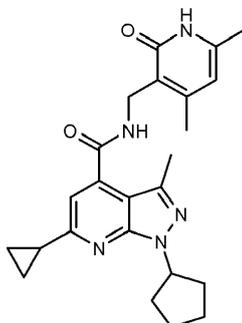
1-Ciclobutil-6-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 56 usando ácido 1-ciclobutil-6-ciclopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico (164 mg, 0,604 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (129 mg, 0,846 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (165 mg, 1,209 mmol), EDC (232 mg, 1,209 mmol), N-metilmorfolina (0,266 ml, 2,418 mmol) y DMSO (10 ml). El producto final se recogió como 0,240 g (98%). LCMS E-S (M+H) = 406,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (d, J = 6,06 Hz, 4 H), 1,85 (dd, J = 9,35, 5,05 Hz, 3 H), 2,12 (s, 4 H), 2,16 - 2,28 (m, 6 H), 2,30 - 2,44 (m, 7 H), 2,63 (d, J = 19,96 Hz, 3 H), 4,34 (d, J = 4,29 Hz, 2 H), 5,31 (t, J = 8,34 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 8,59 (br. s., 1 H), 11,52 (br. s., 1 H).

Ejemplo 106

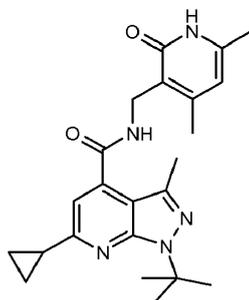
1-Ciclopentil-6-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 56 usando ácido 1-ciclopentil-6-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (160 mg, 0,561 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (119 mg, 0,785 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (153 mg, 1,121 mmol), EDC (215 mg, 1,121 mmol), *N*-metilmorfolina (0,247 ml, 2,243 mmol) y DMSO (10 ml). El producto final se recogió como 0,205 g (87%). LCMS E-S (M+H) = 420,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (d, *J* = 6,06 Hz, 4 H), 1,85 (dd, *J* = 9,35, 5,05 Hz, 3 H), 2,12 (s, 4 H), 2,16 - 2,28 (m, 6 H), 2,30 - 2,44 (m, 7 H), 2,63 (d, *J* = 19,96 Hz, 3 H), 4,34 (d, *J* = 4,29 Hz, 2 H), 5,31 (t, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 8,59 (br. s., 1 H), 11,52 (br. s., 1 H).

Ejemplo 107

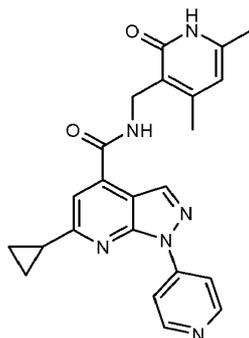
6-Ciclopropil-1-(1,1-dimetiletil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 56 usando ácido 6-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (210 mg, 0,768 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (158 mg, 1,037 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (209 mg, 1,537 mmol), EDC (295 mg, 1,537 mmol), *N*-metilmorfolina (0,338 ml, 3,07 mmol) y DMSO (10 ml). El producto final se recogió como 0,280 g (89%). LCMS E-S (M+H) = 408,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (dddd, 4 H), 1,69 (m, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 2,22 (m, 4 H), 2,33 (s, 3 H), 4,34 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 8,55 (m, 1 H), 11,51 (s, 1 H).

Ejemplo 108

6-Ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

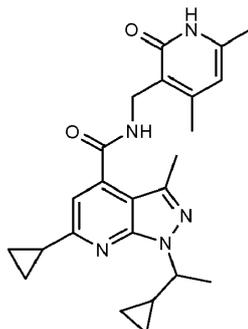


25

5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 56 usando ácido 6-ciclopropil-3-metil-1-(4-piridinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico (89 mg, 0,302 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (69,0 mg, 0,454 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (82 mg, 0,605 mmol), DMSO (20 ml), EDC (116 mg, 0,605 mmol), y N-metilmorfolina (0,133 ml, 1,210 mmol). El producto final se recogió como 0,110 g (80%). LCMS E-S (M+H) = 429,1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (br. s., 4 H), 2,13 (br. s., 3 H), 2,25 (br. s., 4 H), 3,34 (br. s., 3 H), 4,37 (br. s., 2 H), 5,89 (br. s., 1 H), 7,30 (br. s., 1 H), 8,33 (br. s., 2 H), 8,67 (br. s., 3 H), 11,54 (br. s., 1 H).

Ejemplo 109

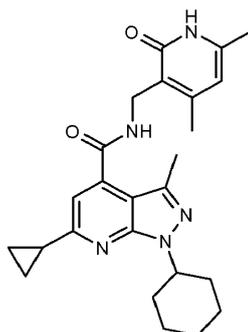
10 6-Ciclopropil-1-(1-ciclopropiletil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



15 Se disolvieron ácido 6-ciclopropil-1-(1-ciclopropiletil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (186 mg, 0,652 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (160 mg, 0,847 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (177 mg, 1,304 mmol), EDC (250 mg, 1,304 mmol) y N-metilmorfolina (0,287 ml, 2,61 mmol) en DMSO (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se agitó y se filtró. El producto se secó y se recogió como un sólido, 0,200 g (73%). LCMS E-S (M+H) = 420,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,14 - 0,30 (m, 2 H), 0,32 - 0,43 (m, 1 H), 0,48 - 0,64 (m, 1 H), 0,89 - 1,11 (m, 4 H), 1,22 - 1,43 (m, 1 H), 1,55 (d, *J* = 6,82 Hz, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,18 - 2,28 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 4,05 - 4,21 (m, 1 H), 4,34 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 8,59 (t, *J* = 4,67 Hz, 1 H), 11,51 (br. s., 1 H).

Ejemplo 110

20 1-Ciclohexil-6-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

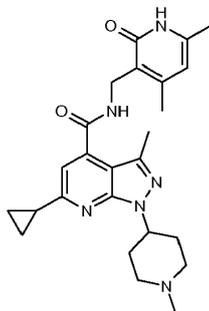


25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 109 usando ácido 6-ciclopropil-1-(1-ciclohexil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (150 mg, 0,501 mmol), y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (123 mg, 0,651 mmol). El producto se recogió como un sólido, 0,190 g (87%). LCMS E-S (M+H) = 434,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 - 1,07 (m, 4 H), 1,15 - 1,31 (m, 1 H), 1,36 - 1,52 (m, 2 H), 1,68 (br. s., 1 H), 1,77 - 1,99 (m, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,18 - 2,29 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 4,33 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 4,53 - 4,73 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 8,58 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H), 11,51 (s, 1 H).

30

Ejemplo 111

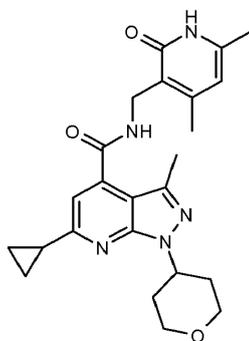
6-Ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metil-4-piperidinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 Se suspendieron 6-ciclopropil-3-metil-1-(1-metil-4-piperidinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (150 mg, 0,477 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (117 mg, 0,620 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (130 mg, 0,954 mmol), EDC (183 mg, 0,954 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,210 ml, 1,909 mmol) en DMSO (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. Después se añadieron 25 ml de agua, se agitó durante 10 minutos, y después se extrajo con EtOAc (5x). Las capas orgánicas se concentraron a vacío para dar 20 mg de producto. La fase acuosa se concentró a vacío y el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa (fase móvil : 10 - 60% ACN en H₂O, 0,1% NH₄OH) para dar producto adicional. El producto final se recogió como un sólido, 0,100 g (47%). LCMS E-S (M+H) = 449,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 - 1,05 (m, 4 H), 1,79 (d, *J* = 9,60 Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,15 (d, *J* = 8,34 Hz, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,23 - 2,27 (m, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,91 (d, *J* = 8,08 Hz, 2 H), 4,33 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 4,49 - 4,72 (m, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,92 - 7,07 (m, 1 H), 8,58 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H), 11,50 (s, 1 H).

Ejemplo 112

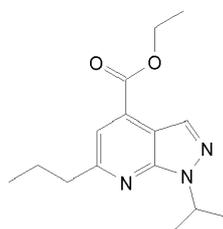
6-Ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 109 usando ácido 6-ciclopropil-3-metil-1-(tetrahydro-2-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (150 mg, 0,498 mmol), y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (98 mg, 0,647 mmol). El producto se recogió como un sólido, 0,170 g (78%). LCMS E-S (M+H) = 436,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 - 1,14 (m, 4 H), 1,79 (dd, *J* = 12,63, 2,27 Hz, 2 H), 2,05 - 2,18 (m, 5 H), 2,19 - 2,27 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 3,53 (t, *J* = 11,12 Hz, 2 H), 3,98 (dd, *J* = 7,11, 4,9 Hz, 2 H), 4,33 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 4,87 (m, *J* = 11,53, 11,53, 4,11, 3,92 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 8,59 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H), 11,51 (s, 1 H).

Intermedio 57

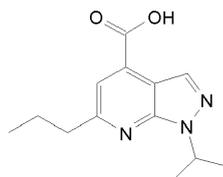
1-(1-metiletil)-6-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo



5 A una disolución de 2,4-dioxoheptanoato de etilo (446 mg, 2,397 mmol) en benceno (5 ml) se añadió 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-amina (300 mg, 2,397 mmol), y la mezcla se agitó a 62 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de 0 a 100% EtOAc/hexanos) para dar 370 mg (56%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 276,1. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 - 1,12 (m, 3 H), 1,46 - 1,54 (m, 3 H), 1,58 - 1,70 (m, 6 H), 1,82 - 1,96 (m, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 2 H), 4,51 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 5,28 - 5,44 (m, 1 H), 7,58 - 7,68 (s, 1 H), 8,27 - 8,40 (s, 1 H)

Intermedio 58

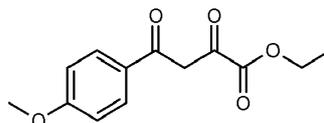
Ácido 1-(1-metiletil)-6-propil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico



10 A una disolución de 1-(1-metiletil)-6-propil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (180 mg, 0,654 mmol) en etanol (5 ml) y THF (1 ml) se añadió hidróxido de sodio (1,090 ml, 3,27 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La capa acuosa se aciduló a pH 3 con HCl ac. 1N. El precipitado sólido formado se recogió por filtración y se secó a alto vacío para dar 144 mg (89%) de producto, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS E-S (M+H) = 248,1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82 - 1,12 (m, 3 H), 1,50 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 1,78 (m, 2 H), 2,80 - 3,11 (m, 2 H), 5,09 - 5,38 (m, 1 H), 7,47 - 7,72 (s, 1 H), 8,18 - 8,46 (s, 1 H), 13,82 (s, 1 H).

Intermedio 60

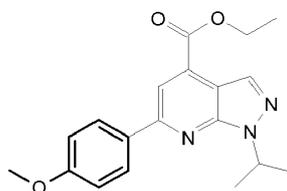
4-[4-(Metiloxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo



20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que el compuesto intermedio 29 usando sodio metal (0,168 g, 7,32 mmol), 1-[4-(metiloxi)fenil]etanona (1g, 6,66 mmol), y etanodioato de dietilo (0,903 ml, 6,66 mmol). El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna (0 a 100 % EtOAc/hexanos) para dar 0,95 g de producto (57%). LCMS E-S (M+H) = 250,9. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO) δ ppm 1,43 (m, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 4,41 (q, *J* = 6,65 Hz, 2 H), 6,94 - 7,12 (m, 3 H), 8,01 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H).

25 Intermedio 61

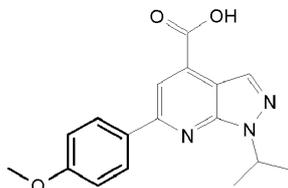
1-(1-metiletil)-6-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo



30 A una disolución de 4-[4-(metiloxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo (600 mg, 2,397 mmol) en benceno (5 ml) se añadió 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-amina (300 mg, 2,397 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 62 °C durante una noche. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en ácido acético (3 ml). La disolución se agitó a reflujo durante 1 h y se concentró a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 100% EtOAc/hexanos) para dar 530 mg (65%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 340,1 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,47 - 1,57 (m, 3 H), 1,61 - 1,71 (m, 6 H), 3,88 - 3,96 (s, 3 H), 4,55 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 5,46 (m, 1 H), 7,03 - 7,12 (m, 2 H), 8,13 - 8,25 (m, 3 H), 8,36 - 8,43 (m, 1 H).

35

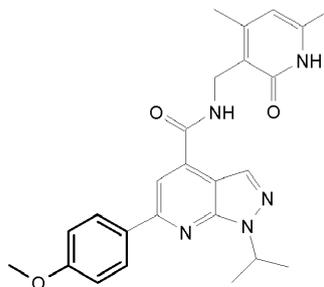
Intermedio 62

Ácido 1-(1-metiletil)-6-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que el compuesto intermedio 58 usando 1-(1-metiletil)-6-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,589 mmol), Etanol (4 ml) y THF (1 ml), e hidróxido de sodio (0,982 ml, 2,95 mmol). El producto final se recogió como 181 mg (98%). LCMS E-S (M+H) = 312,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,51 - 1,63 (m, 6 H), 3,85 (s, 3 H), 5,35 (m, 1 H), 7,11 (d, *J* = 9,1 Hz, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 8,18 - 8,25 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 13,95 (br. s., 1 H).

Ejemplo 113

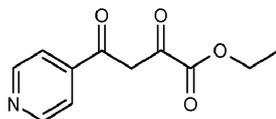
- 10 *N*-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 109 usando ácido 1-(1-metiletil)-6-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (70 mg, 0,225 mmol), DMSO (3 ml), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (63,6 mg, 0,337 mmol), sal de HCl, *N*-metilmorfolina (0,099 ml, 0,899 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (61,9 mg, 0,450 mmol), y EDC (86 mg, 0,450 mmol). El producto final se recogió como 89 mg (89%). LCMS E-S (M+H) = 446,5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 5,20 - 5,48 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,95 (m, 1 H), 11,58 (s, 1 H).

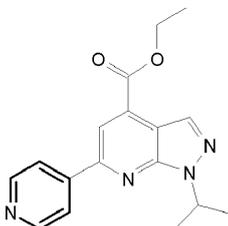
20 Intermedio 63

2,4-dioxo-4-(4-piridinil)butanoato de etilo



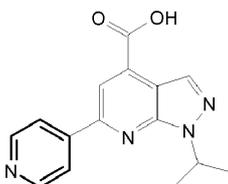
- 25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que el compuesto intermedio 29 usando sodio metal (0,466 g, 20,26 mmol), 1-(4-piridinil)etanona (1g, 6,66 mmol), y etandioato de dietilo (2,388 ml, 17,62 mmol). El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna (0 a 100 % EtOAc/hexanos) para dar 0,95 g de producto (24%). LCMS E-S (M+H) = 222,0. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,37 - 1,55 (m, 3 H), 4,43 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 7,06 - 7,16 (m, 1 H), 7,72 - 7,92 (m, 2 H), 8,82 - 8,94 (m, 2 H).

Intermedio 64

1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

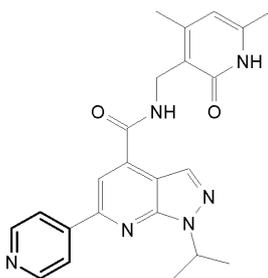
5 A una suspensión de 2,4-dioxo-4-(4-piridinil)butanoato de etilo (442 mg, 1,997 mmol) en benceno (5 ml) se añadió 1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-amina (250 mg, 1,997 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 62 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 100% EtOAc/hexanos) para dar 270 mg (43%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 311,3 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,68 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 4,58 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 5,41 - 5,60 (m, 1 H), 8,04 - 8,19 (m, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,44 - 8,55 (m, 2 H), 8,76 - 8,91 (m, 1 H).

10 Intermedio 65

Ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 58 usando 1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,322 mmol), etanol (4 ml), THF (0,8 ml), e hidróxido de sodio (0,537 ml, 1,611 mmol). El producto final se recogió como 88 mg (97%). LCMS E-S (M+H) = 283,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 5,40 (m, 1 H), 8,25 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,79 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 14,12 (br. s., 1 H).

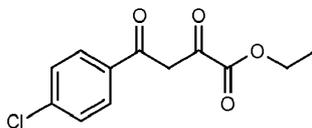
Ejemplo 114

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 109 usando ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (60 mg, 0,213 mmol), DMSO (2 ml), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (60,1 mg, 0,319 mmol), sal de HCl, N-metilmorfolina (0,093 ml, 0,850 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (57,9 mg, 0,425 mmol), y EDC (81 mg, 0,425 mmol). El producto final se recogió como 66 mg (74%).
 25 LCMS E-S (M+H) = 446,5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H), 2,13 (br. s., 3 H), 2,23 (br. s., 3 H), 4,43 (m, 2 H), 5,37 (m, 1 H), 5,91 (br. s., 1 H), 8,15 - 8,34 (m, 3 H), 8,44 (s, 1 H), 8,78 (br. s., 2 H), 9,00 (br. s., 1 H), 11,58 (br. s., 1 H).

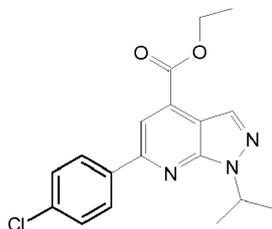
Intermedio 66

4-(4-clorofenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo



- 5 Se disolvió sodio metal (0,143 g, 6,21 mmol) en etanol (3 ml) y la disolución resultante se enfrió con un baño de hielo. Se añadió gota a gota una mezcla de 1-(4-clorofenil)etanona (0,756 ml, 5,65 mmol) y etanodioato de dietilo (0,766 ml, 5,65 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y hielo (5 ml) y se aciduló a ~pH 3 con HCl 1N. El precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío para dar 1,39 g (97%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 255,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 (m, 3 H), 4,27 (d, *J* = 6,57 Hz, 2 H), 7,60 (d, *J* = 7,58 Hz, 2 H), 8,02 (d, *J* = 6,57 Hz, 2 H).

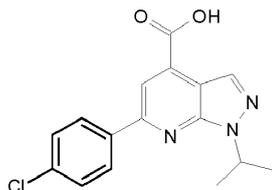
10 Intermedio 67

6-(4-Clorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 61 usando 4-(4-clorofenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo (610 mg, 2,397 mmol), benceno (5 ml), 1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-amina (300 mg, 2,397 mmol), y ácido acético (4 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: 0 a 100% EtOAc /hexanos) para dar 621 mg (75%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 344,1. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,48 - 1,57 (m, 3 H), 1,64 - 1,74 (m, 6 H), 4,56 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 5,46 (m, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 8,15 - 8,18 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H).

Intermedio 68

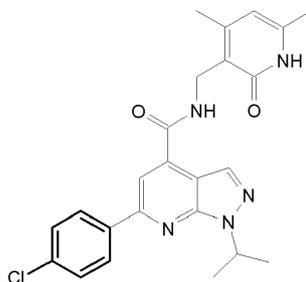
- 20 Ácido 6-(4-clorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico



- 25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 58 usando 6-(4-clorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (400 mg, 1,163 mmol), Etanol (6 ml), THF (1 ml), e hidróxido de sodio añadido (1,939 ml, 5,82 mmol), en donde el tiempo de reacción fue 2 h. El producto final se recogió como 330 mg (90%). LCMS E-S (M+H) = 315,8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 5,26 - 5,47 (m, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 8,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 8,38 (s, 1 H), 14,03 (s, 1 H).

Ejemplo 115

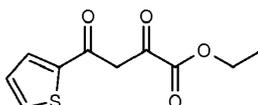
6-(4-Clorofenil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 109 usando ácido 6-(4-clorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (70 mg, 0,222 mmol), DMSO (2 ml), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (62,7 mg, 0,333 mmol), sal de HCl, *N*-metilmorfolina (0,097 ml, 0,887 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (60,3 mg, 0,443 mmol), y EDC (85 mg, 0,443 mmol). El producto final se recogió como 77 mg (78%).
- 10 LCMS E-S (M+H) = 450,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 4,41 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 5,34 (quin, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 8,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 8,39 (s, 1 H), 8,97 (t, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 11,58 (s, 1 H).

Intermedio 69

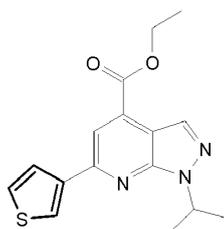
2,4-dioxo-4-(2-tienil)butanoato de etilo



- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que para el compuesto intermedio 66 usando sodio metal (0,180 g, 7,85 mmol), 1-(3-tienil)etanona (0,9 g, 7,13 mmol), y etanodioato de dietilo (0,967 ml, 7,13 mmol). El producto se recogió como 1,41 g (87%). LCMS E-S (M+H) = 226,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30 (m, 3 H), 4,29 (q, *J* = 6,82 Hz, 2 H), 6,96 (br. s., 1 H), 7,60 - 7,81 (m, 2 H), 8,74 (br. s., 1 H).

Intermedio 70

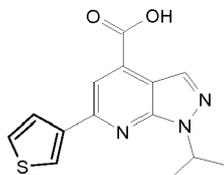
- 20 1-(1-metiletil)-6-(3-tienil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo



- 25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 61 usando 2,4-dioxo-4-(3-tienil)butanoato de etilo (542 mg, 2,397 mmol), benceno (5 ml), 1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-amina (300 mg, 2,397 mmol), y ácido acético (5 ml). El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: 0 a 100% EtOAc/hexanos) para dar el producto como 590 mg (78%). LCMS E-S (M+H) = 315,8. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,53 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 4,56 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 5,43 (spt, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J* = 5,1, 3,0 Hz, 1 H), 7,84 - 7,95 (m, 1 H), 8,08 - 8,18 (m, 2 H), 8,32 - 8,43 (m, 1 H).

Intermedio 71

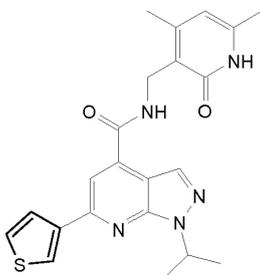
Ácido 1-(1-metiletil)-6-(3-tienil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 58 usando 1-(1-metiletil)-6-(3-tienil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo (400 mg, 1,268 mmol), etanol (5 ml), THF (1 ml), e hidróxido de sodio (2,114 ml, 6,34 mmol). El producto final se recogió como 370 mg (100%). LCMS E-S (M+H) = 287,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 5,34 (quin, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,72 (dd, *J* = 5,0, 3,0 Hz, 1 H), 7,93 (dd, *J* = 5,0, 1,3 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,49 (dd, *J* = 3,0, 1,3 Hz, 1 H), 13,97 (s, 1 H).

Ejemplo 116

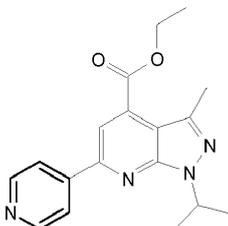
- 10 *N*-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(3-tienil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 109 usando ácido 1-(1-metiletil)-6-(3-tienil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico (70 mg, 0,244 mmol), DMSO (2 ml), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (68,9 mg, 0,365 mmol), sal de HCl, *N*-metilmorfolina (0,107 ml, 0,974 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (33,2 mg, 0,244 mmol), y EDC (93 mg, 0,487 mmol). El producto final se recogió como 75 mg (73%). LCMS E-S (M+H) = 422,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 4,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 5,30 (quin, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 5,0, 3,0 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,37 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,79 - 8,95 (m, 1 H), 11,58 (s, 1 H).

Intermedio 72

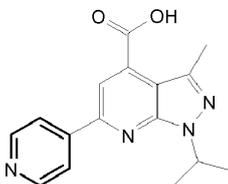
- 20 3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo



- 25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 64 usando 2,4-dioxo-4-(4-piridinil)butanoato de etilo (766 mg, 2,87 mmol), benceno (6 ml), y 1-(3-1-metiletil)-1H-pirazol-5-amina (400 mg, 2,87 mmol). El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: 0 a 30% MeOH/DCM) para dar 95 mg (10%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 325,3. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,48 - 1,56 (m, 3 H), 1,61 - 1,73 (m, 6 H), 2,77 (s, 3 H), 4,56 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 5,37 - 5,50 (m, 1 H), 8,02 - 8,16 (m, 3 H), 8,76 - 8,83 (m, 2 H).

Intermedio 73

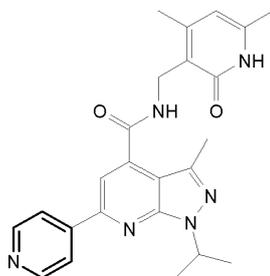
Ácido 3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 58 usando 3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (36 mg, 0,111 mmol), etanol (2 ml), e hidróxido de sodio (0,185 ml, 0,555 mmol). El producto final se recogió como 26 mg (79%). LCMS E-S (M+H) = 297,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 2,65 (s, 3 H), 5,35 (m, 1 H), 8,17 (s, 1 H) 8,24 (m, 2 H), 8,78 (m, 2 H).

Ejemplo 117

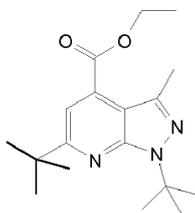
- 10 *N*-[[4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 109 usando ácido 3-metil-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (20 mg, 0,067 mmol), DMSO (1 ml), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (19,10 mg, 0,101 mmol), *N*-metilmorfolina (0,030 ml, 0,270 mmol), 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (18,37 mg, 0,135 mmol), y EDC (25,9 mg, 0,135 mmol). El producto final se recogió como 29 mg (100%). LCMS E-S (M+H) = 431,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 (d, *J* = 6,57 Hz, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 4,40 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 5,29 (quin, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 8,64 - 8,89 (m, 3 H), 11,55 (br. s., 1 H).

- 20 Intermedio 74

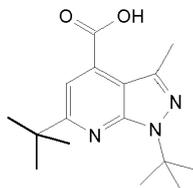
1,6-bis(1,1-dimetiletil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo



- 25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 61 usando 5,5-dimetil-2,4-dioxohexanoato de etilo (392 mg, 1,958 mmol), benceno (10 ml), 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (300 mg, 1,958 mmol), y ácido acético (2 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: 0 a 100% EtOAc /hexanos) para dar 530 mg (85%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 318,3. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,43 - 1,52 (m, 12 H), 1,84 (s, 9 H), 2,67 (s, 3 H), 4,50 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 7,59 (s, 1 H).

Intermedio 75

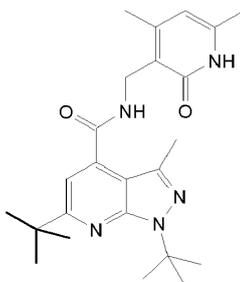
Ácido 1,6-bis(1,1-dimetiletil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico



- 5 A una disolución en EtOH (8 ml) de 1,6-bis(1,1-dimetiletil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (528 mg, 1,663 mmol) se añadió hidróxido de sodio (2,77 ml, 8,32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y la fase acuosa se aciduló usando HCl 1N hasta ~pH 3. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar el producto como 445 mg (92%). LCMS E-S (M+H) = 289,4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,49 (s, 9 H), 1,76 (s, 9 H), 2,51 (s, 3 H), 7,51 (s, 1 H).

10 Ejemplo 118

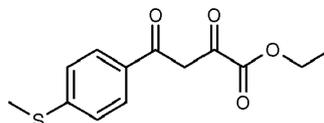
1,6-Bis(1,1-dimetiletil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 109 usando ácido 1,6-bis(1,1-dimetiletil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (70 mg, 0,242 mmol), DMSO (2 ml), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (68,5 mg, 0,363 mmol), *N*-metilmorfolina (0,106 ml, 0,968 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (65,9 mg, 0,484 mmol) y EDC (93 mg, 0,484 mmol). El producto final se recogió como 91 mg (87%). LCMS E-S (M+H) = 424,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 1,74 (s, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 4,35 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 8,61 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H), 11,52 (s, 1 H).
- 20

Intermedio 76

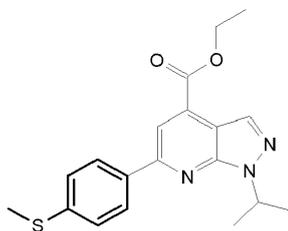
4-[4-(metiltio)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo



- 25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que para el compuesto intermedio 66 usando sodio metal (0,160 g, 6,95 mmol), 1-[4-(metiltio)fenil]etanona (1,05 g, 6,32 mmol) y etanodioato de dietilo (0,856 ml, 6,32 mmol). El producto se recogió como 1,58 g (59%). LCMS E-S (M+H) = 266,9. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,29 - 1,50 (m, 3 H), 2,41 - 2,62 (m, 3 H), 4,23 - 4,49 (m, 2 H), 7,15 - 7,38 (m, 2 H), 7,89 (dd, *J* = 8,72, 2,15 Hz, 2 H).

Intermedio 77

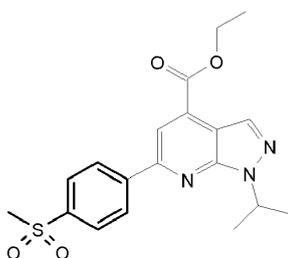
1-(1-metiletil)-6-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo



5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que para el compuesto intermedio 61 usando 4-[4-(metiltio)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo (851 mg, 3,20 mmol), benceno (6 ml), 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-amina (400 mg, 3,20 mmol), y ácido acético (3 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: 0 a 100% EtOAc /hexanos) para dar 870 mg (63%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 433,2. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,47 - 1,57 (m, 3 H), 1,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 2,58 (s, 3 H), 4,56 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 5,38 - 5,55 (m, 1 H), 7,36 - 7,46 (m, 2 H), 8,12 - 8,19 (m, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H).

10 Intermedio 78

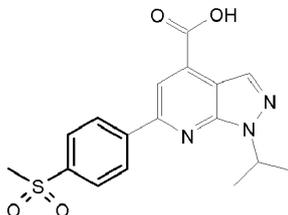
1-(1-metiletil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo



15 Se añadió oxona (1712 mg, 2,79 mmol) a una disolución de 1-(1-metiletil)-6-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo (330 mg, 0,928 mmol) en acetona (6 ml) y agua (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y después se neutralizó con disolución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 100% EtOAc/hexanos) para dar 295 mg (82%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 388,1. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,67 - 1,69 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 3,14 (s, 3 H), 4,58 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 5,48 (spt, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 8,06 - 8,18 (m, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,39 - 8,44 (m, 2 H), 8,47 (s, 1 H).

Intermedio 79

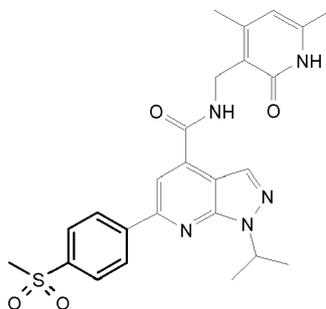
Ácido 1-(1-metiletil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que el compuesto intermedio 58 usando 1-(1-metiletil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo (260 mg, 0,671 mmol), etanol (4 ml), THF (1 ml) e hidróxido de sodio (2N, 1,118 ml, 3,36 mmol). El producto final se recogió como 231 mg (96%). LCMS E-S (M+H) = 360,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 3,30 (s, 3 H), 5,34 - 5,49 (m, 1 H), 8,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H).

Ejemplo 119

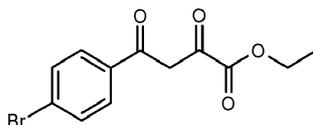
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 109 usando ácido 1-(1-metiletil)-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico (90 mg, 0,250 mmol), DMSO (2 ml), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (70,9 mg, 0,376 mmol), N-metilmorfolina (0,110 ml, 1,002 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (68,2 mg, 0,501 mmol), y EDC (96 mg, 0,501 mmol). El producto final se recogió como 106 mg (85%). LCMS E-S (M+H) = 494,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 6 H), 2,13 (br. s., 3 H), 2,23 (br. s., 3 H), 4,42 (m, 2 H), 5,36 (br. s., 1 H), 5,91 (br. s., 1 H), 8,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 8,27 (br. s., 1 H), 8,39 - 8,64 (m, 3 H), 9,01 (br. s., 1 H), 11,58 (br. s., 1 H).

Intermedio 80

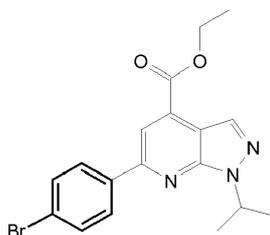
4-(4-bromofenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo



- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que para el compuesto intermedio 66 usando sodio metal (0,404 g, 17,58 mmol), 1-(4-bromofenil)etanona (3,5 g, 17,58 mmol), y etanodioato de dietilo (2,384 ml, 17,58 mmol). El producto se recogió como 5,1 g (97%). LCMS E-S (M+H) = 299,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 - 1,37 (m, 3 H), 4,25 (d, *J* = 6,57 Hz, 2 H), 7,72 (m, 2 H), 7,92 (m, 2 H).

Intermedio 81

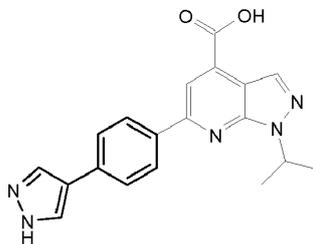
- 20 6-(4-bromofenil)-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo



- 25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 61 usando 4-(4-bromofenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo (956 mg, 3,20 mmol), benceno (10 ml), 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-amina (400 mg, 3,20 mmol), y ácido acético (4 ml). El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: 0 a 100% EtOAc/hexanos) para dar 1,1 g (89%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 388,1. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,49 - 1,57 (t, *J* = 67,2 Hz, 3 H), 1,63 - 1,74 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 4,56 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 5,46 (spt, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 8,04 - 8,15 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H).

Intermedio 82

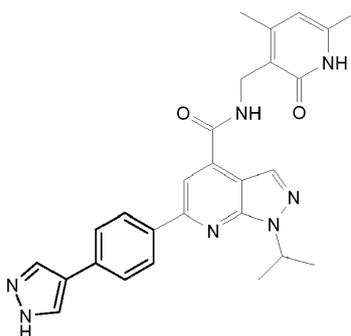
Ácido 1-(1-metiletil)-6-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico



5 A un vial de microondas de 5 ml se añadieron 6-(4-bromofenil)-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo (80 mg, 0,206 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (56,0 mg, 0,288 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y carbonato de sodio (0,206 ml, 0,412 mmol), y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Después se añadió PdP(Ph₃)₄ (19,05 mg, 0,016 mmol) y se selló el vial. La mezcla de reacción se irradió (microondas) a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando HPLC de fase inversa para dar 25 mg (35%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 348,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 5,38 (quin, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 8,14 - 8,30 (m, 4H), 8,36 (s, 1 H).

Ejemplo 120

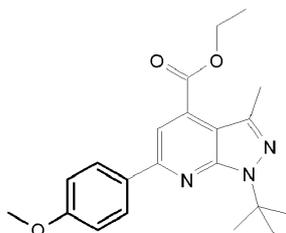
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 109 usando ácido 1-(1-metiletil)-6-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico (20 mg, 0,058 mmol), DMSO (1 ml), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (16,29 mg, 0,086 mmol), *N*-metilmorfolina (0,025 ml, 0,230 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (15,67 mg, 0,115 mmol), y EDC (22,07 mg, 0,115 mmol). El producto final se recogió como 12 mg (43%). LCMS E-S (M+H) = 482,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 4,42 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H) 5,27 - 5,47 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 8,04 (br. s., 1 H), 8,15 - 8,21 (m, 1 H), 8,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 8,35 - 8,42 (m, 1 H), 8,99 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 11,58 (br. s., 3 H).

Intermedio 83

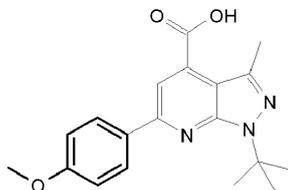
1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo



25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 61 usando 4-[4-(metiloxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo (327 mg, 1,305 mmol), benceno (8 ml), 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 1,305 mmol), y ácido acético (2 ml). El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: 0 a 100% EtOAc/hexanos) para dar 0,41 g (85%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 368,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,81 (s, 9 H), 2,55 (s, 3 H), 7,11 (d, *J* = 8,84 Hz, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,16 (d, *J* = 8,84 Hz, 2 H).

Intermedio 84

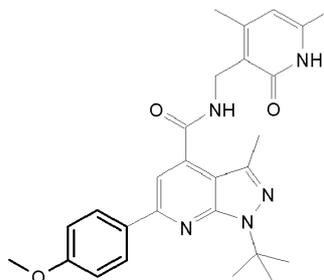
Ácido 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que el compuesto intermedio 75 usando 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo (400 mg, 1,089 mmol), hidróxido de sodio 3N (1,814 ml, 5,44 mmol), y EtOH (6 ml). El producto se recogió como 347 mg (94%). LCMS E-S (M+H) = 340,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,81 (s, 9 H), 2,55 (s, 3 H), 7,11 (d, *J* = 8,84 Hz, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,16 (d, *J* = 8,84 Hz, 2 H).

Ejemplo 121

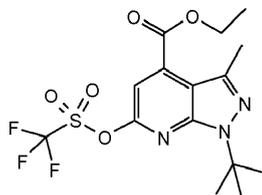
- 10 1-(1,1-Dimetiletil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida



- 15 A una disolución de 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico (70 mg, 0,206 mmol) en DMSO (1 ml) se añadieron 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (19,10 mg, 0,101 mmol), N-metilmorfolina (0,030 ml, 0,270 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (18,37 mg, 0,135 mmol) y EDC (25,9 mg, 0,135 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml), se agitó durante 10 min., y se filtró. Los contenidos se secaron a alto vacío y se recogieron como 71 mg (71%). LCMS E-S (M+H) = 474,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,79 (s, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 3,33 (s, 1 H), 4,38 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 7,10 (d, *J* = 8,84 Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 8,16 (d, *J* = 8,84 Hz, 2 H), 8,70 (s, 1 H), 11,53 (s, 1 H).

Intermedio 85

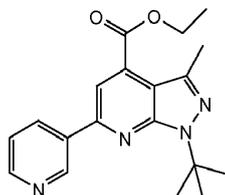
1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo



- 25 Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,457 ml, 2,70 mmol) a una disolución de 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1,803 mmol) en piridina (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los contenidos se diluyeron con EtOAc y se lavaron con NaHCO₃ saturado, y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% a 100% DCM:Hex) para dar el producto final como un sólido, 670 mg (91%). LCMS E-S (M+H) = 410,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H), 1,71 (s, 9 H), 2,58 (s, 3 H), 4,46 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 7,63 (s, 1 H).

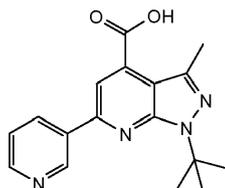
30

Intermedio 86

1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-(3-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

5 Se desgasificaron con nitrógeno (10 min) 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,244 mmol), ácido 3-piridinilborónico (39,0 mg, 0,318 mmol), NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml) y 1,4-dioxano (3 ml), seguido de la adición de aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,97 mg, 0,012 mmol). La mezcla sellada se irradió (microondas) a 120 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 100% EtOAc/hexanos). El producto final se recogió como un sólido, 72 mg (87%). LCMS E-S (M+H) = 339,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 - 1,57 (m, 3 H), 1,90 (s, 9 H), 2,72 (s, 3 H), 4,45 - 4,64 (m, 2 H), 7,47 (dd, *J* = 8,08, 4,80 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,46 (dt, *J* = 8,08, 2,02 Hz, 1 H), 8,72 (dd, *J* = 4,80, 1,52 Hz, 1 H), 9,43 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H).

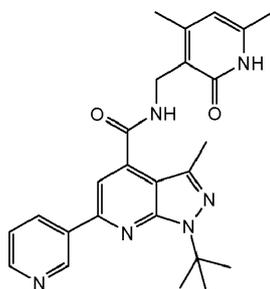
Intermedio 87

Ácido 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-(3-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico

15 Se suspendió 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-(3-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (68 mg, 0,201 mmol) en etanol (2 ml) seguido de la adición de hidróxido de sodio (0,335 ml, 1,005 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se concentró la mezcla y el residuo se diluyó con agua (1 ml) y se aciduló hasta pH 3 usando HCl 1N. El precipitado se recogió por filtración y se secó adicionalmente a alto vacío para dar el producto del título como una sal de HCl, 60 mg (86%). LCMS E-S (M+H) = 311,5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,82 (s, 9 H), 2,60 (s, 3 H), 7,60 (dd, *J* = 7,96, 4,67 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,57 (dt, *J* = 8,34, 1,89 Hz, 1 H), 8,70 (dd, *J* = 4,80, 1,52 Hz, 1 H), 9,39 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H), 14,03 (br. s., 1 H).

Ejemplo 122

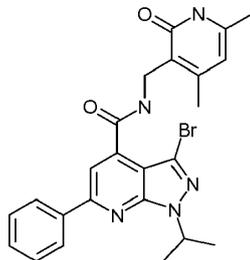
25 1-(1,1-Dimetiletil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(3-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida.



30 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 121 usando ácido 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-[3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (58 mg, 0,167 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (47 mg, 0,251 mmol), *N*-metilmorfolina (0,092 ml, 0,836 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (46 mg, 0,334 mmol), y EDC (64 mg, 0,334 mmol) y DMSO (1 ml). El producto se recogió como 73 mg (96%). LCMS E-S (M+H) = 445,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,81 (s, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 4,39 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 5,89 (s, 1 H), 7,59 (dd, *J* = 8,08, 4,80 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,55 (dt, *J* = 8,15, 1,86 Hz, 1 H), 8,68 (dd, *J* = 4,80, 1,52 Hz, 1 H), 8,74 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 9,38 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H), 11,54 (s, 1 H).

Ejemplo 123

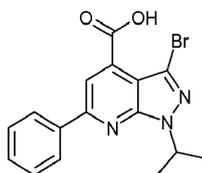
3-Bromo-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 5 Se suspendieron ácido 3-bromo-1-(1-metiletil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (93 mg, 0,258 mmol), hidrocloreto de 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (64 mg, 0,336 mmol), HOBt (60 mg, 0,387 mmol) y EDC (74 mg, 0,387 mmol) en DMSO (14 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, tiempo después del cual se añadió DIEA (0,9 ml, 5,16 mmol). Después de agitar durante 2 h, se añadió 4-metilmorfolina (1 ml, 9,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó primero a temperatura ambiente durante 21 h, y después a 80 °C (bloque calentador de aluminio) durante 31 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se añadió gota a gota a una disolución fría, ligeramente básica (pH ~ 8-10) de agua (100 ml) y Na₂CO₃ 1N (8 ml). Después de agitar durante 20 min, los contenidos se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un residuo. El residuo bruto se disolvió en 10% MeOH/DCM y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de 10-95% de EtOAc/Hexanos y después 10% (5% NH₄OH/MeOH)/DCM y EtOAc, gradiente 10-90%). El producto se recogió como un sólido blanquecino. (35 mg, 27%). LCMS E-S (M+H) = 494,1 / 496,0. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 11,58 (br. s., 1 H), 8,11 (dd, *J* = 1,89, 7,71 Hz, 2 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,60 (br. s., 1 H), 7,44 - 7,53 (m, 3 H), 5,92 (s, 1 H), 5,42 (quin, *J* = 6,69 Hz, 1 H), 4,63 (br. s., 1 H), 2,41 (br. s., 3 H), 2,11 (br. s., 3 H), 1,62 (d, *J* = 6,57 Hz, 6 H).

20 Intermedio 88

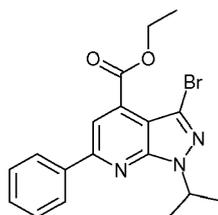
Ácido 3-bromo-1-(1-metiletil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico



- 25 Se suspendió 3-bromo-1-(1-metiletil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (112 mg, 0,288 mmol) en THF (0,5 ml) y etanol (1,5 ml), seguido de la adición de NaOH 3N (150 µl, 0,433 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 3 horas, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,5 ml), se enfrió en un baño de hielo, y se aciduló con HCl 1N de una manera gota a gota. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica y se concentró a vacío para dar un sólido que se secó a alto vacío 3 horas. El producto se recogió como un sólido amarillo pálido (93,6 mg, 90%). LCMS E-S (M+H) = 360,0/362,2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,22 (dd, *J* = 1,52, 8,08 Hz, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 7,48 - 7,59 (m, 3 H), 5,47 (quin, *J* = 6,76 Hz, 1 H), 1,63 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H)

30 Intermedio 89

3-bromo-1-(1-metiletil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo

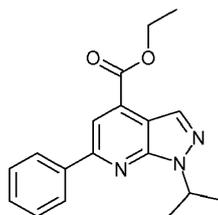


- 35 Se suspendió 1-(1-metiletil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (120 mg, 0,388 mmol) en ácido acético (2 ml) seguido de la adición de bromo (26 µl, 0,504 mmol). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 80 °C. Después de 1 h, se añadió una segunda porción de bromo (26 µl, 0,504 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h adicionales. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió la disolución a

una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (6 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc/Hexanos, gradiente 0-50%). El producto se recogió como un polvo blanco (112 mg, 74%). LCMS E-S (M+H) = 388,0 / 390,2. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,18 (dd, *J* = 1,52, 8,08 Hz, 2H), 8,00 (s, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 3 H), 5,47 (quin, *J* = 6,76 Hz, 1 H), 4,58 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H), 1,65 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H), 1,52 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H).

Intermedio 90

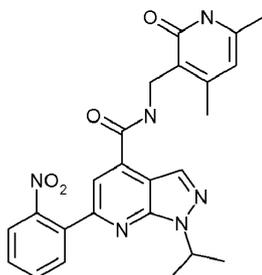
1-(1-metiletil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo



- 10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para el compuesto intermedio 61 usando 2,4-dioxo-4-fenilbutanoato de etilo (5 g, 22,7 mmol), 1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-amina (2,84 g, 22,7 mmol), benceno (70 ml), y ácido acético (44 ml). El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 a 100% EtOAc/hexanos) para dar 6,72 g (95%) como un sólido amarillo pálido. LCMS E-S (M+H) = 310,5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (s, 1 H), 8,17 - 8,28 (m, 3 H), 7,49 - 7,64 (m, 3 H), 5,38 (quin, *J* = 6,69 Hz, 1H), 4,49 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 1,57 (d, *J* = 6,57 Hz, 6 H), 1,44 (t, 3 H).

Ejemplo 124

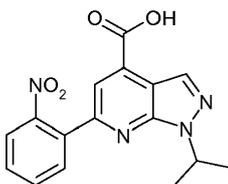
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-nitrofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 20 Se suspendieron ácido 1-(1-metiletil)-3-nitro-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (24 mg, 0,074 mmol), hidrocloreuro de 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (18 mg, 0,096 mmol), HOAT (17 mg, 0,110 mmol) y EDC (21 mg, 0,110 mmol) en DMSO (800 μL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después se añadió 4-metilmorfolina (41 μl, 0,368 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una disolución fría, ligeramente básica de agua (3 ml) y Na₂CO₃ 1N (0,5 ml).
- 25 Después de agitar durante 20 min, los sólidos precipitados se recogieron por medio de filtración a vacío y se lavaron con agua. El sólido se secó a alto vacío (72 h). El producto se recogió como un polvo blanquecino (28 mg, 82%). LCMS E-S (M+H) = 461,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (br. s., 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,02 (ddd, *J* = 1,14, 4,99, 7,77 Hz, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 7,86 (td, *J* = 1,26, 7,58 Hz, 1 H), 7,72 - 7,77 (m, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 5,04 (quin, *J* = 6,69 Hz, 1 H), 4,41 (d, *J* = 4,55 Hz, 1 H), 3,34 (s, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 1,49 (d, *J* = 6,57 Hz, 6 H).

30 Intermedio 91

Ácido 1-(1-metiletil)-6-(2-nitrofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico

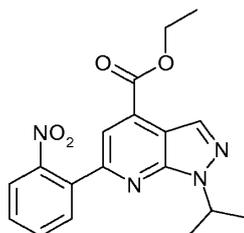


- 35 Se suspendió 1-(1-metiletil)-3-nitro-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo en THF (0,5 ml) y etanol (1 ml), seguido de la adición de NaOH 3N acuoso (50 μL). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 1 h, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se disolvió en

agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se aciduló por adición gota a gota de HCl 1N. Después de agitar durante 20 minutos, los sólidos precipitados se recogieron por filtración a vacío y se secaron a alto vacío durante una noche durante 16 h. El producto se recogió como un sólido blanco (24,5 mg, 76%). LCMS E-S (M+H) = 327,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,14 (br. s., 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,04 (dd, *J* = 1,14, 7,96 Hz, 1 H), 7,98 - 8,02 (m, *J* = 1,26 Hz, 2 H), 7,86 (td, *J* = 1,26, 7,58 Hz, 1 H), 7,72 - 7,80 (m, 1 H), 5,09 (qd, *J* = 6,57, 6,74 Hz, 1 H), 1,51 (d, *J* = 6,57 Hz, 6 H).

Intermedio 92

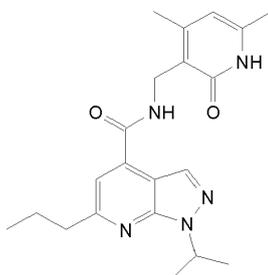
1-(1-metiletil)-6-(2-nitrofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo



- 10 Se disolvió 1-(1-metiletil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxilato de etilo (120 mg, 0,388 mmol) en ácido nítrico concentrado (1,7 ml) seguido de la adición de ácido sulfúrico concentrado (0,200 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 40 min, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y con agitación se diluyó con agua (3 ml) y después lentamente con Na₂CO₃ saturado (1 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 6 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc/Hexanos, gradiente 0-70%). El producto se recogió como un sólido blanco, (35 g, 26%). LCMS E-S (M+H) = 355,2. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 8,46 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,94 (dd, *J* = 1,14, 7,96 Hz, 1 H), 7,76 - 7,81 (m, 1 H), 7,73 (td, *J* = 1,26, 7,58 Hz, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 5,25 (ddd, *J* = 6,57, 6,69, 13,52 Hz, 1 H), 4,51 - 4,59 (m, 2 H), 1,61 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H), 1,52 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H).

Ejemplo 125

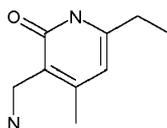
- 20 *N*-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida



- 25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita en el ejemplo 109 usando ácido 1-(1-metiletil)-6-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxílico (70 mg, 0,283 mmol), DMSO (3 ml), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (80 mg, 0,425 mmol), *N*-metilmorfolina (0,124 ml, 1,132 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (77 mg, 0,566 mmol), y EDC (109 mg, 0,566 mmol). El sólido recogido se lavó con agua y metanol y se secó a alto vacío para dar 73 mg (68%) de producto. LCMS E-S (M+H) = 382,3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82 - 1,10 (m, 3 H), 1,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 1,77 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 4,36 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 5,20 (m, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 7,38 - 7,58 (m, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,73 (t, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 11,57 (br. s., 1 H).

Intermedio 93

- 30 3-(Aminometil)-6-etil-4-metil-2(1*H*)-piridinona



Etapa 1

- 35 Se añadieron 2,4-hexanodiona (2,283 g, 20 mmol) y cianacetamida (1,682 g, 20,00 mmol) a etanol (20 ml). Los contenidos fueron inicialmente heterogéneos, pero se disolvieron gradualmente tras alcanzar aprox. 70 °C. Después se añadió piperidina (1,976 ml, 20,00 mmol) y se agitó con calentamiento a reflujo. Después de 30 min, los

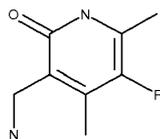
contenidos heterogéneos se retiraron del calentamiento y se dejaron en agitación con enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Los contenidos se filtraron a vacío para dar un sólido de color amarillento claro y un filtrado amarillo. La torta de filtración sólida recogida se lavó copiosamente con agua, que eliminó el color amarillo. El producto final se recogió como un sólido blanco cristalino fino (1,66 g después de secar). LCMS E-S (M+H) = 163,2. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,34 (t, *J* = 7,58 Hz, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 2,71 (q, *J* = 7,58 Hz, 2H), 6,12 (s, 1 H).

Etapa 2

A una disolución agitada de 6-etil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (1,462 g, 9,01 mmol) en metanol (50 ml), enfriada a 0 °C, se añadieron anhídrido de di-tercbutoxicarbonilo (4,19 ml, 18,03 mmol) y cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,214 g, 0,901 mmol). Se añadió en porciones borohidruro de sodio (2,387 g, 63,1 mmol) durante 30 min, después se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió borohidruro de sodio adicional (2,387 g, 63,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche de nuevo. Se añadió dietilentriamina (0,979 ml, 9,01 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se extrajo con bicarbonato de sodio (2 x 10 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se disolvió en cloroformo (25 ml) y se añadió TFA (3,47 ml, 45,1 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 3 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (eluyente; gradiente 0-30% ACN en H₂O, 0,1% TFA) para dar el compuesto del título (sal de TFA, 1,37 g, 54,1% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ES) *m/z* = 167 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 1,12 (t, *J* = 7,58 Hz, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,44 (q, *J* = 7,58 Hz, 2 H), 3,78 - 3,83 (m, 2 H), 6,01 (s, 1 H), 7,75 - 7,9 (br s, 3 H), 11,86 (s, 1 H).

Intermedio 94

3-(Aminometil)-5-fluoro-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona



25 Etapa 1

Se suspendió 2,4-pentanodiona (12 g, 120 mmol) en MeCN deuterado (39 ml), al que se añadió Selectfluor (44,7 g, 120 mmol) en una porción. La pasta resultante se calentó después en un baño de aceite hasta 50 °C. Después de 5 min, se observó un exotermo, y se retiró la mezcla del baño de aceite. Después se calentó la mezcla a 50 °C durante 1 h. La mezcla fue envejecida después a temperatura ambiente durante 16 h, y después destilada a vacío. El producto deseado destiló a 40-60 °C a 1,33-2,00 kPa (10-15 torr) y se recogió como un líquido amarillento claro (1,8 ml, 1,95 g). Una fracción menos pura (aprox. 80%) destiló a 25-35 °C a 2,00-2,66 kPa (15-20 torr), y se recogió como un líquido amarillento claro (3,33 g). ¹H NMR (400 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 5,46 (d, *J* = 48,0 Hz, 1 H).

Etapa 2

35 Una mezcla de 3-fluoro-2,4-pentanodiona (247 mg, 2,10 mmol), cianoacetamida (176 mg, 2,1 mmol, 1 equiv) y piperidina (0,21 ml, 2,1 mmol, 1 equiv) en 3 ml de EtOH se calentó a 85 °C durante 16 h, dando como resultado una disolución marrón transparente pero oscura. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se recogió en 2 ml de HCl 1N para dar una suspensión, que se filtró. Los sólidos de color canela recogidos se secaron a vacío para dar el producto deseado como 80 mg. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,33 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H).

40 Etapa 3

Se suspendió 5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (1,0 g, 6,02 mmol) en 50 ml de HOAc a temperatura ambiente para dar una disolución parduzca oscura. Se cargaron NaOAc (1,0 g, 12,3 mmol, 2 equiv), PtO₂ (20 mg) y Pd al 5%/C (1,3 g) en una botella Parr de 500 ml, seguido de humedecer con algo de ácido acético en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió la disolución sustrato, y se enjuagó con otros 50 ml de ácido acético. Se hidrogenó la mezcla a una presión de 275,8 kPa (40 psi). Hubo caída inicial de presión de hidrógeno y se rellenó el recipiente. La mezcla se hidrogenó durante 6 h. La mezcla se filtró a través de Celite, y se concentró a vacío para dar un residuo sólido, que se suspendió en 6 ml de HCl conc. para dar una pasta. Se filtró la pasta, y la torta se lavó con 1 ml de HCl conc (por duplicado). El filtrado se concentró al vacío. El residuo sólido se disolvió en 0,4 ml de HCl conc. y 6 ml de EtOH como una suspensión, que se guardó en el congelador durante 2 h, seguido de filtración. La torta se lavó con 2 ml de EtOH frío (por duplicado). Los sólidos se secaron a vacío a temperatura ambiente durante 18 h para dar el compuesto del título como un sólido de color crema (1,03 g). LC-MS (ES) *m/z* = 171 [M+H]⁺ y un pico dominante a 154. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm , 2,20 (d, *J* = 3,0 Hz, 3 H), 2,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 3 H), 3,83 (q, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 7,99 (br. s., 3 H), 11,99 (br. s., 1 H).

Protocolo de ensayo

Parte A. Preparación de compuestos

RMN-¹H (CDCl₃) δ: Preparar una reserva 10 mM de compuestos a partir de sólido en 100% de DMSO.

2. En una placa Greiner de 384 pocillos (Cat # 781280), poner los compuestos en las columnas 1 y 13.

5 3. Configurar un instrumento Multiprobe para hacer una dilución en serie de 11 puntos (dilución 1:3, las columnas 6 y 18 son controles de DMSO).

4. Estampar 100 nL de compuesto de la placa de dilución a placas de reacción (Corning, 384 pocillos, Cat# 3706) usando el Hummingbird.

Parte B. Preparación de reactivos

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: Preparar mezcla de tampón de ensayo 2x con concentraciones finales de Tris 50 mM pH 8, MgCl₂ 5 mM, DTT 4 mM, 0,00185% de Tween-20, y 7 µg/ml de nucleosomas de Hela (GRITS36431).

2. Preparar mezcla de enzima EZH2 (GRITS37108) 2x en el tampón de ensayo con una concentración de enzima *final* de 10 nM.

15 3. Preparar mezcla 2x de SAM caliente y frío en ddH₂O con *concentraciones* finales de 0,24 µM de SAM frío (Sigma) y 0,02 µCi/µL ³H- SAM (Perkin Elmer).

4. Preparar disolución de desactivación SAH 500 µM en ddH₂O con 5-10 gotas de HCl concentrado para disolver.

5. Preparar 6 mg/ml de perlas SPA de unión a ARN (Perkin Elmer) suspendidas en ácido cítrico 0,2 M, pH 2,2

Mezcla 1. Mezcla de tampón de ensayo

Reactivo	Reserva	2x [Final]	[Final]
Tris pH 8	1.000 mM	100 mM	50 mM
MgCl ₂	1.000 mM	10 mM	5 mM
DTT	1.000 mM	8 mM	4 mM
Tween-20	1%	0,0037%	0,00185%
Hela	492 µg/ml	14 µg/ml	7 µg/ml
nucleosomas			
En ddH ₂ O			

Mezcla 2. Mezcla de enzima

Reactivo	Reserva	2x [Final]	[Final]
EZH2	1.351 nM	20 nM	10 nM
GRITS37108			
En tampón de mezcla 1			

Mezcla 3. Mezcla de sustrato SAM, 500 nM total SAM

Reactivo	Reserva	2x [Final]	[Final]
SAM frío	100 µM	0,48 µM	0,24 µM
³ H-SAM	0,55	0,04	0,02
78 Ci/mmol	µCi/µL	µCi/µL	µCi/µL
DMSO	100%	2%	1%
En ddH ₂ O			

20

* El ensayo se ejecuta en sustrato aparente K_m para SAM y nucleosomas.

Parte C. Reacción de ensayo en placas Corning 3706 de 384 pocillos

En placas de reacción estampadas con 100 nL de compuesto

1. RMN-¹H (CDCl₃) δ: Dispensar 5 µL de control sin enzima (mezcla de tampón de ensayo) a la columna 18 de las placas.
 - 5 2. Dispensar 5 µl de mezcla de enzima a los pocillos restantes en la placa. Centrifugar la placa para mezclar e incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos.
 3. Dispensar 5 µl de mezcla sustrato a todos los pocillos para iniciar las reacciones. Centrifugar la placa para mezclar e incubar a temperatura ambiente durante 2 horas.
 4. Inactivar las reacciones con 10 µL de disolución SAH 500 µM (250 µM final).
 - 10 5. Dispensar 10 µl de perlas SPA de unión a ARN, 6 mg/ml, preparadas en ácido cítrico 0,2 M, pH 2,2, usando el instrumento Evolution. Sacudir continuamente las perlas mientras se añaden a las placas para impedir que las perlas sedimenten.
 6. Sellar las placas con sellos superiores Perkin Elmer y dejar que las perlas se equilibren en la placa durante al menos 30 minutos a temperatura ambiente.
 - 15 7. Centrifugar las placas > 2000 RPM (657 rcf) durante un minuto. Leer las placas en Microbeta después de al menos 5 horas de incubación. Las placas pueden ser leídas inmediatamente, pero la señal aumenta con el tiempo.
- La adición de reactivos puede hacerse manualmente o con manipulador de líquidos automatizado.

*La concentración de DMSO final en este ensayo es 1%.

*El control positivo está en la columna 6; el control negativo está en la columna 18.

- 20 *La concentración de partida final de los compuestos es 100 µM.

Parte D. Análisis de datos

Los resultados fueron analizados usando un ajuste IC₅₀ de 2 parámetros en el programa de análisis de datos GraFit (Erithacus Software Ltd, P.O. Bos 274, Horley, Surrey UK; www.erithacus.com).

- 25 Los compuestos de los diversos Ejemplos anteriores dieron los siguientes datos de IC₅₀: Ej. 1, 475; Ej. 2, 806; Ej. 4, 116; Ej. 5, 705; Ej. 6, 695; Ej. 7, 1296; Ej. 8, 167; Ej. 9, 1309; Ej. 10, 569; Ej. 11, 18; Ej. 12, 55; Ej. 13, 55; Ej. 14, 735; Ej. 15, 179; Ej. 16, 105; Ej. 17, 2591; Ej. 18, 40; Ej. 19, 3372; Ej. 20, 4647; Ej. 21, 1040; Ej. 22, 1362; Ej. 23, 1428; Ej. 24, 873; Ej. 25, 685; Ej. 26, 673; Ej. 27, 24; Ej. 28, 348; Ej. 29, 234; Ej. 30, 154; Ej. 31, 232; Ej. 32, 856; Ej. 33, 70; Ej. 35, 673; Ej. 36, 924; Ej. 37, 1095; Ej. 38, 392; Ej. 41, 86; Ej. 42, 56; Ej. 43, 204; Ej. 44, 74; Ej. 45, 248; Ej. 46, 128; Ej. 47, 88; Ej. 48, 198; Ej. 49, 115; Ej. 50, 81; Ej. 51, 161; Ej. 53, 436; Ej. 54, 514; Ej. 55, 260; Ej. 56, 2111;
- 30 Ej. 57, 784; Ej. 58, 78; Ej. 59, 155; Ej. 60, 198; Ej. 61, 112; Ej. 62, 581; Ej. 63, 96; Ej. 64, 79; Ej. 65, 55; Ej. 66, 81; Ej. 67, 58; Ej. 68, 76; Ej. 69, 25; Ej. 70, 1893; Ej. 71, 402; Ej. 72, 171; Ej. 73, 533; Ej. 74, 151; Ej. 75, 131; Ej. 76, 82; Ej. 77, 52; Ej. 78, 43; Ej. 79, 140; Ej. 80, 71; Ej. 81, 30; Ej. 82, 108; Ej. 83, 43; Ej. 84, 99; Ej. 85, 31; Ej. 86, 142; Ej. 87, 18; Ej. 88, 52; Ej. 89, 67; Ej. 90, 173; Ej. 92, 76; Ej. 93, 83; Ej. 94, 103; Ej. 95, 489; Ej. 96, 57; Ej. 97, 55; Ej. 99, 25044; Ej. 100, 5747; Ej. 103, 373; Ej. 105, 315; Ej. 106, 119; Ej. 107, 75; Ej. 109, 207; Ej. 110, 231; Ej. 111, 367; Ej. 112, 693; Ej. 113, 248; Ej. 114, 199; Ej. 117, 190; Ej. 118, 273; Ej. 119, 333; Ej. 120, 270; Ej. 121, 407; Ej. 122, 153;
- 35 Ej. 123, 218; Ej. 124, 1052; Ej. 125, 2164.

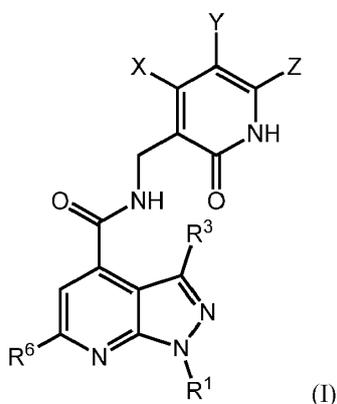
Los valores en esta tabla son valores de punto único de tiempo, y repetir la(s) ejecución(es) del ensayo pueda dar como resultado un número algo diferente para cualquier ejecución y compuesto de ensayo dados.

- 40 No se espera que los compuestos de esta invención tengan un efecto inadecuado e inaceptable cuando se usen de acuerdo con las enseñanzas anteriores de la presente memoria y cuando se usen de acuerdo con una práctica científica y médica apropiada y normal.

Los ejemplos anteriores se proporcionan para ilustrar la invención, y no pretenden limitarla de ningún modo. Lo que se reserva a los inventores se puede encontrar por referencia a las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que

5 X y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueno(C₅-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueno(C₅-C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -
 10 alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, aril-
 alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, heteroaril-
 alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, halo, ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b,
 -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -
 NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)OR^a, -OR^a, -OC(O)R^a, y -
 OC(O)NR^aR^b;

15 Y es H o halo;

R¹ es alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquil(C₃-
 C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueno(C₅-C₈) no sustituido o sustituido,
 cicloalqueno(C₅-C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, bicicloalquilo(C₆-C₁₀),
 20 heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o
 sustituido, arilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, heteroarilo
 no sustituido o sustituido, heteroaril-alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, -COR^a, -CO₂R^a, -
 CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b;

R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), ciano, trifluorometilo, -NR^aR^b, o halo;

25 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈),
 cicloalquilo(C₃-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido,
 cicloalqueno(C₅-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueno(C₅-C₈)-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido,
 30 bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o
 sustituido, arilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o
 sustituido, heteroaril-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido, ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -
 SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -
 NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)OR^a, -OR^a, -OC(O)R^a, -
 OC(O)NR^aR^b;

35 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados
 independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈),
 haloalquilo(C₁-C₈), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -
 NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo,
 arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), y heteroaril-alquilo(C₁-C₄);

40 en donde cualquier resto arilo o heteroarilo de dicho arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), o heteroaril-alquilo(C₁-C₄)
 está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en
 halo, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₈), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -
 SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -
 NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b;

5 R^a y R^b son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en donde dicho grupo alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂-alquilo(C₁-C₄), -CONH₂, -CONH-alquilo(C₁-C₄), -CON(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄)), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo(C₁-C₄), y -SO₂N(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄));

10 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), en donde dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

15 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un sistema anular bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

20 X y Z se seleccionan del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NR^aR^b, y -OR^a;

Y es H o F;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), ciano, trifluorometilo, NR^aR^b, y halo;

25 R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, amino, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), arilo, heteroarilo, acilamino, alquino(C₂-C₈), arilalquino, heteroarilalquino, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, y -NR^aSO₂R^b;

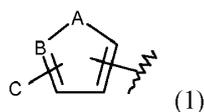
30 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), alquino(C₂-C₈), arilalquino o heteroarilalquino está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂R^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), y heteroaril-alquilo(C₁-C₄); y

35 R^a y R^b son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en donde dicho grupo alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂-alquilo(C₁-C₄), -CONH₂, -CONH-alquilo(C₁-C₄), -CON(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄)), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo(C₁-C₄), y -SO₂N(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄));

40 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), en donde dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

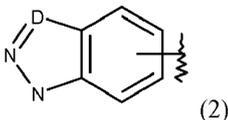
45 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un sistema anular bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

50 en donde cualquier grupo arilo o heteroarilo se selecciona independientemente del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, fenilo, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, tetrazina, quinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina y naftiridina, u otro grupo arilo o heteroarilo como sigue:



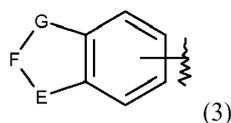
en donde en (1),

A es O, NH, o S; B es CH o N, y C es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



5 en donde en (2),

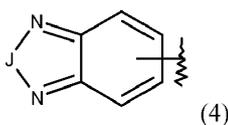
D es N o C opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



en donde en (3),

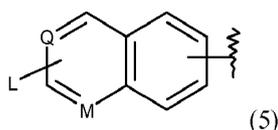
E es NH o CH₂; F es O o CO; y G es NH o CH₂; o

10



en donde en (4),

J es O, S o CO; o



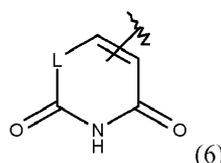
en donde en (5),

15 Q es CH o N;

M es CH o N; y

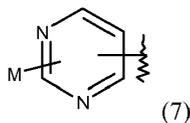
L/(5) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, o -OR^a,

20 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈) o cicloalquilo(C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b; o



25 en donde en (6),

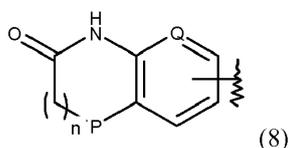
L(6) es NH o CH₂; o



en donde en (7),

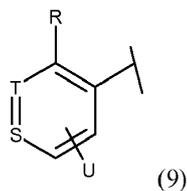
5 M/(7) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) heterocicloalquilo, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, o -OR^a,

10 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b; o



en donde en (8),

P es CH₂, NH, O, o S; Q/(8) es CH o N; y n es 0-2; o



15 en donde en (9),

S/(9) y T(9) son cada uno CH, o S/(9) es CH y T(9) es N, o S/(9) es N y T(9) es CH;

R es hidrógeno, amino, metilo, trifluorometilo o halo;

20 U es hidrógeno, halo, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -OR^a, o 4-(1H-pirazol-4-ilo),

en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈) o cicloalquilo(C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b;

25 3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde:

X y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NR^aR^b, y -OR^a;

Y es H;

R¹ es alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), o heterocicloalquilo;

30 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₈) o halo;

R⁶ es hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, amino, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), arilo, heteroarilo, acilamino, alquinilo(C₂-C₈), arilalquinilo, heteroarilalquinilo, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, o -NR^aSO₂R^b;

35 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), alquinilo(C₂-C₈), arilalquinilo o heteroarilalquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -

SO_2R^a , $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, nitro, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a\text{R}^b$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), y heteroaril-alquilo(C₁-C₄); y

5 R^a y R^b son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en donde dicho grupo alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -alquilo(C₁-C₄), $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}$ -alquilo(C₁-C₄), $-\text{CON}$ (alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄)), $-\text{SO}_2$ -alquilo(C₁-C₄), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -alquilo(C₁-C₄), y $-\text{SO}_2\text{N}$ (alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄));

10 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), en donde dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

15 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un sistema anular bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

20 en donde cualquier arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, fenilo, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, tetrazina, quinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina y naftiridina, u otro grupo arilo o heteroarilo como sigue:



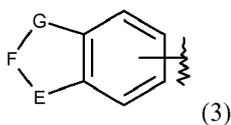
en donde en (1),

A es O, NH, o S; B es CH o N, y C es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



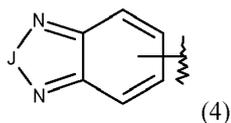
en donde en (2),

D es N o C opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



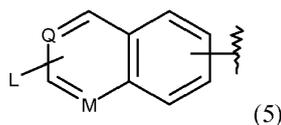
en donde en (3),

30 E es NH o CH₂; F es O o CO; y G es NH o CH₂; o



en donde en (4),

J es O, S o CO; o



en donde en (5),

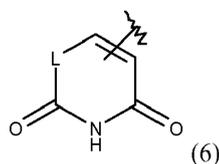
Q es CH o N;

M es CH o N; y

- 5 L/(5) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, o -OR^a,

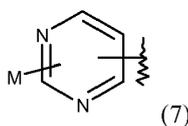
en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈) o cicloalquilo(C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b; o

- 10



en donde en (6),

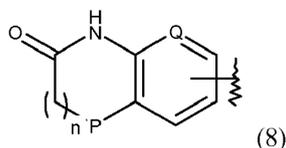
L/(6) es NH o CH₂; o



- 15 en donde en (7),

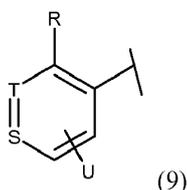
M/(7) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) heterocicloalquilo, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, o -OR^a,

- 20 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b; o



- 25 en donde en (8),

P es CH₂, NH, O, o S; Q/(8) es CH o N; y n es 0-2; o



en donde en (9),

S/(9) y T(9) son cada uno CH, o S/(9) es CH y T(9) es N, o S/(9) es N y T(9) es CH;

R es hidrógeno, amino, metilo, trifluorometilo o halo;

5 U es hidrógeno, halo, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -OR^a, o 4-(1H-pirazol-4-ilo),

10 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈) o cicloalquilo(C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde:

X es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, trifluorometilo, tetrahidropirano, hidroximetilo, metoximetilo, o bencilo;

15 Y es H;

Z es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, trifluorometilo, o bencilo;

R¹ es isopropilo, terc-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (1-metiletil)ciclopropilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-Me-piperidin-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropirano-4-ilo, N,N-dimetil-1-propanaminilo, bencilo, o 4-piridilo;

R³ es H, metilo, o Br; y

20 R⁶ es metilo, bis(1,1-dimetiletilo), bis(1-metiletilo), ciclopropilo, propilo, dimetilamino, etilamino, (2-hidroxi)amino, 2-propen-1-ilamino, 1-piperazinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 4-piperidinilamino, tetrahidro-2H-pirano-4-ilamino, fenilamino, (fenilmetil)amino, (4-piridinilmetil)amino, [2-(2-piridinilamino)etil]amino, 2-(dimetilamino)etil]amino, 4-piridinilamino, 4-(aminocarbonil)fenil]amino, 3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-ilo, 4-piridiniletinilo, feniletinilo, 2-furanilo, 3-tienilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-metilo-1H-indazol-5-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2-amino-6-quinazolinilo, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinilo, 2-amino-5-pirimidinilo, 7-oxo-1,5,6,7-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-ilo, fenilo, 2-metilfenilo, 2-nitrofenilo, 2-feniletilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(metiloxi)fenilo, 3-(acetilamino)fenilo, 4-(acetilamino)fenilo, 4-(aminocarbonil)fenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(aminosulfonil)fenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 4-[(dimetilamino)sulfonil]fenilo, 4-[(metilamino)carbonil]fenilo, 4-[(metilamino)sulfonil]fenilo, 4-[(metilsulfonil)amino]fenilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-(4-morfolinil)-4-piridinilo, 2-amino-4-piridinilo, 5-(metiloxi)-3-piridinilo, 5-(metilsulfonil)-3-piridinilo, 5-[(ciclopropilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinilo, 5-[(fenilsulfonil)amino]-3-piridinilo, 6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinilo, 6-(4-morfolinil)-3-piridinilo, 6-(acetilamino)-3-piridinilo, 6-(dimetilamino)-3-piridinilo, 6-(metiloxi)-3-piridinilo, 6-[(metilamino)carbonil]-3-piridinilo, 6-[(metilamino)sulfonil]-3-piridinilo, 6-metil-3-piridinilo, 4-piridiniloxi;

35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida

6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida;

40 6-cloro-1-(1,1-dimetiletil)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida;

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridiniloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida;

45 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-propen-1-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida;

6-amino-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida;

6-ciclopropil-1-(1-metiletil)-N-[(4-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxamida;

- 6-ciclopropil-1-(1-metiletil)-*N*-[[6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 1-((1-metiletil)-*N*-[(4-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 5 *N*-[(6-etil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 1-((1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 10 1-((1-metiletil)-*N*-[[6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-ciclopropil-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 1-((1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 15 *N*-[(4-ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4-ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-ciclopropil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 20 6-ciclopropil-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-ciclopropil-*N*-[(6-ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 25 *N*-[(5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(etilamino)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 30 6-ciclopropil-1-(1-metiletil)-*N*-[[6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-((dimetilamino)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 35 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(1-piperidinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 40 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(1-piperazinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 45 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(3-metil-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(feniletinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;

- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-feniletel)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridiniletinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 5 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(fenilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[(fenilmetil)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 10 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1,6-bis(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 15 6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-{4-[(metilamino)sulfonil]fenil}-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 20 6-((4-aminofenil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-[4-(acetilamino)fenil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 25 6-((3-aminofenil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-{4-[(metilamino)carbonil]fenil}-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-[3-(acetilamino)fenil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 30 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-((2-amino-4-piridinil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 35 6-[4-(aminosulfonil)fenil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 40 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piperidinilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 45 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[(4-piridinilmetil)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;

- 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[(2-hidroxi)etil]amino]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 5 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[5-(metiloxi)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[2-(metiloxi)-4-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 10 6-((6-amino-3-piridinil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida);
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[5-(metilsulfonyl)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2-furanil)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 15 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-((metilamino)carbonil)-3-piridinil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-[5-((ciclopropilsulfonyl)amino)-6-(metiloxi)-3-piridinil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[5-((fenilsulfonyl)amino)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 20 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[2-(4-morfolinil)-4-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 25 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-[6-(acetilamino)-3-piridinil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-metilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 30 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-((2-amino-5-pirimidinil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida);
- 35 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(3-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(1*H*-indazol-5-il)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(1*H*-indazol-6-il)-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 40 6-((1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-il)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida);
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 45 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;

- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 5 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 10 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-{[4-(aminocarbonil)fenil]amino}-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 15 1-((1,1-dimetiletil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida);
- 1-((1,1-dimetiletil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida);
- 20 1-((1,1-dimetiletil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida);
- 6-((2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida);
- 6-((2-amino-6-quinazolinil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida);
- 25 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-{4-[(metilamino)sulfonil]fenil}-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-[4-(acetilamino)fenil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 30 6-[4-(aminocarbonil)fenil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[[2-(2-piridinilamino)etil]amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(7-oxo-1,5,6,7-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 35 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-[(metilamino)sulfonil]-3-piridinil]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 1-((2-aminoetil)-6-ciclopropil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 40 6-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-metil-1-(fenilmetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 45 6-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 1-amino-6-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;

- 1-ciclobutil-6-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 1-ciclopentil-6-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 5 6-ciclopropil-1-(1,1-dimeteil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-ciclopropil-1-(1-ciclopropiletil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 10 1-ciclohexil-6-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 6-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metil-4-piperidinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 15 6-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-meteil)-6-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-meteil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 20 6-((4-clorofenil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-meteil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-meteil)-6-(3-tienil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-meteil)-6-(4-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 25 1,6-bis(1,1-dimeteil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-meteil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 30 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-meteil)-6-[4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 1-((1,1-dimeteil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 1-((1,1-dimeteil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(3-piridinil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 35 3-bromo-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-meteil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-meteil)-6-(2-nitrofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida; o
- N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-meteil)-6-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-carboxamida;
- 40 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 45 7. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica según la reivindicación 6, para uso en terapia.

8. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica según la reivindicación 6, para uso en el tratamiento del cáncer.
- 5 9. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica según la reivindicación 6, para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por EZH2.
10. El uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer.
- 10 11. El uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por EZH2.