

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 820**

51 Int. Cl.:

A01N 43/52	(2006.01) A61P 31/12	(2006.01)
A01N 43/56	(2006.01) A61P 17/06	(2006.01)
A61K 31/415	(2006.01) A61P 27/06	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 471/14	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 25/28	(2006.01)	
A61P 19/02	(2006.01)	
A61P 19/08	(2006.01)	
A61P 31/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010** **E 10842538 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015** **EP 2515655**

54 Título: **1H-pirazol[3,4-beta]piridinas y usos terapéuticos de las mismas**

30 Prioridad:

21.12.2009 US 288544 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2015

73 Titular/es:

SAMUMED, LLC (100.0%)
9381 Judicial Drive, Suite 160
San Diego, California 92121, US

72 Inventor/es:

HOOD, JOHN;
KC, SUNIL KUMAR y
WALLACE, DAVID MARK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 550 820 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

1H-pirazol [3,4-beta] piridinas y usos terapéuticos de las mismas

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere al campo de la terapia oncológica. Más particularmente, concierne al uso de un compuesto de 1H-pirazol [3,4-b] piridina o sales o análogos del mismo, en el tratamiento del cáncer, particularmente de cáncer de colon, ovárico, pancreático, mama, hígado, próstata y hematológicos.

Descripción de la técnica relacionada

15 La formación de un patrón es la actividad por la que las células embrionarias forman disposiciones espaciales ordenadas de tejidos diferenciados. La especulación sobre los mecanismos en los que se basan estos efectos de la formación de patrones habitualmente se centra en la secreción de una molécula de señalización que da lugar a una respuesta adecuada de los tejidos que se van a diferenciar. Un trabajo más reciente con el objetivo de la identificación de tales moléculas de señalización implica proteínas segregadas codificadas por miembros
20 individuales de un pequeño número de familias de genes.

Una idea antigua en la biología del cáncer es que los cánceres aparecen y crecen debido a la formación de células madre del cáncer, que constituyen solamente una minoría de las células de un tumor pero que sin embargo son críticas para su propagación. Las células madre se consideran como las células de origen del cáncer debido a su
25 capacidad pre-existente de auto renovación y replicación sin límite. Además, las células madre tienen una vida larga en comparación con otras células de los tejidos, proporcionando una gran oportunidad para acumular las múltiples mutaciones adicionales que se pueden necesitar para aumentar la tasa de proliferación células y producir cánceres clínicamente significativos. De interés particular reciente en el origen del cáncer es la observación de que la ruta Wnt de señalización, que se había implicado en la auto-renovación de las células madre en los tejidos normales, con
30 activación continua también se ha asociado con el inicio y crecimiento de muchos tipos de cáncer. Esta ruta proporciona por lo tanto un enlace potencial entre la auto-renovación normal de las células madre y la proliferación regulada aberrantemente de las células madre del cáncer.

La familia del factor de crecimiento Wnt incluye más de 10 genes identificados en el ratón y al menos 19 genes
35 identificados en el ser humano. Los miembros de la familia Wnt de moléculas de señalización median en muchos procesos importantes de formación de patrones de intervalo corto y largo durante el desarrollo de invertebrados y vertebrados. La ruta de señalización Wnt se conoce por su importante papel en las interacciones de inducción que regulan el crecimiento y la diferenciación, y tiene importantes papeles en el mantenimiento homeostático de la integridad tisular post-embrionaria. El Wnt estabiliza la β -catenina citoplasmática, que estimula la expresión de genes
40 que incluyen c-myc, c jun, fra-1, y DI ciclina. Además, la mala regulación de la señalización Wnt puede producir defectos del desarrollo y está implicada en la génesis de varios cánceres humanos. Más recientemente, la ruta Wnt se ha implicado en el mantenimiento de células madre o progenitoras en el crecimiento de una lista de tejidos adultos que ahora incluye la piel, sangre, intestino, próstata, músculo, y sistema nervioso.

45 También se cree que la activación patológica de la ruta Wnt es el acontecimiento inicial que da lugar al cáncer colorrectal en más del 85% de todos los casos esporádicos en el mundo occidental. La activación de la ruta Wnt también se ha expuesto extensamente para el carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer pancreático, melanomas, mesoteliomas, linfomas y leucemias. Además de para el cáncer, los inhibidores de de la ruta Wnt se puede utilizar para la investigación en células madre o para el tratamiento de cualquiera de las
50 enfermedades que se caracterizan por activación de Wnt aberrante, tales como la retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis así como infecciones micóticas y víricas y enfermedades del hueso y el cartílago. Por lo tanto, es una diana terapéutica que es de gran interés en el campo.

Además del cáncer, hay muchos casos de enfermedades genéticas debidas a mutaciones en los componentes de
55 señalización Wnt. Ejemplos de algunas de las muchas enfermedades son la enfermedad de Alzheimer [Proc. Natl. Acad. Sci. U S A (2007), 104(22), 9434-9], osteoartritis, poliposis cólica [Science (1991), 253(5020), 665-669], densidad ósea y defectos vasculares del ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG) [N. Engl. J. Med. (2002), 346(20), 1513-21], vitreoretinopatía exudativa familiar [Hum. Mutat. (2005), 26(2), 104-12], angiogénesis retiniana [Nat. Genet. (2002), 32(2), 326-30], enfermedad coronaria precoz 29124-0003WO1/ EX.012NP-PCT
60 [Science (2007), 315(5816), 1278-82], síndrome tetra-amelia [Am. J. Hum. Genet. (2004), 74(3), 558-63], regresión de los conductos de Müller y virilización [Engl. J. Med. (2004), 351(8), 792-8], síndrome de SERKAL [Am. J. Hum. Genet. (2008), 82(1), 39-47], diabetes mellitus tipo 2 [Am. J. Hum. Genet. (2004), 75(5), 832-43; N. Engl. J. Med. (2006), 355(3), 241-50], síndrome de Fuhrmann [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79(2), 402-8], síndrome focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79(2), 402-8], displasia odonto-onico-dérmica [Am.
65 J. Hum. Genet. (2007), 81(4), 821-8], obesidad [Diabetologia (2006), 49(4), 678-84], malformación mano/pie divididos [Hum. Mol. Genet. (2008), 17(17), 2644-53], síndrome de duplicación caudal [Am. J. Hum. Genet. (2006),

79(1), 155-62], agenesia dental [Am. J. Hum. Genet. (2004), 74(5), 1043-50], tumor de Wilms [Science (2007), 315(5812), 642-5], displasia esquelética [Nat. Genet. (2009), 41(1), 95-100], hipoplasia dérmica focal [Nat. Genet. (2007), 39(7), 836-8], anoniqia autosómica recesiva [Nat. Genet. (2006), 38(11), 1245-7], defectos del tubo neural [N. Engl. J. Med. (2007), 356(14), 1432-7], síndrome de alfa-talasemia (ATRX) [The Journal of Neuroscience (2008), 28(47), 12570 -12580], síndrome X frágil [PLoS Genetics (2010), 6(4), e1000898], síndrome ICF, síndrome de Angelman [Brain Research Bulletin (2002), 57(1), 109-119], síndrome de Prader-Willi [Journal of Neuroscience (2006), 26(20), 5383-5392], Síndrome de Beckwith-Wiedemann [Pediatric and Developmental Pathology (2003), 6(4), 299-306] y síndrome de Rett.

10 El documento WO2006/130673 A1 desvela compuestos de 3-benzoimidazolil-pirazolpiridina y su síntesis y uso como inhibidores de las serina-treonina proteína quinasas y tirosina proteína quinasas.

Lin et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, Vol. 17 (15), páginas: 4297 - 4302, desvelan la síntesis y evaluación de inhibidores de pirazol [3,4-b]-piridina CDK1 como agentes anti-tumorales.

15 Huang et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, Vol. 17 (5), páginas 1243 - 1245, desvelan la síntesis de 3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-isoquinolin-4-il pirazol [1,2-b] piridina como un inhibidor de quinasa 1 (CDK1) dependiente de ciclina.

20 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención hace disponible un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1.

25 Algunas realizaciones incluyen estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de tal compuesto.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden tal compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 La invención también hace posible inhibir uno o más miembros de la ruta Wnt, que incluyen una o más proteínas Wnt, administrando a un sujeto afectado por un trastorno o enfermedad en la que esté implicada una señalización Wnt aberrante, tal como el cáncer y otras enfermedades asociadas con angiogénesis anormal, proliferación celular, ciclo celular y mutaciones en los componentes de señalización Wnt, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En consecuencia, los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento se pueden utilizar para tratar el cáncer, para reducir o inhibir la angiogénesis, para reducir o inhibir la proliferación celular y corregir un trastorno genético debido a mutaciones en los componentes de la señalización Wnt. Ejemplos no limitantes de enfermedades que se pueden tratar con los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen una variedad de cánceres, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis, infecciones micóticas y víricas, osteocondrodisplasia, enfermedad de Alzheimer, osteoartritis, poliposis cólica, síndrome osteoporosis-pseudoglioma, vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria precoz, síndrome tetra-amelia, regresión de conductos de Müller y virilización, síndrome SERKAL, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothchild/Schinzal, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie divididos, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Rett.

50 Se entenderá que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son solo ejemplares y a modo de explicación y no son restrictivas de la invención, como se reivindica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

55 Las composiciones y métodos para inhibir uno o más miembros de la ruta Wnt, que incluyen una o más proteínas Wnt, sería de un beneficio tremendo.

La presente invención proporciona tales composiciones y hace disponibles tales métodos.

60 Algunas realizaciones son útiles para tratar una enfermedad tal como cánceres, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis, infecciones micóticas y víricas, osteocondrodisplasia, enfermedad de Alzheimer, osteoartritis, poliposis cólica, síndrome osteoporosis-pseudoglioma, vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria precoz, síndrome tetra-amelia, regresión de conductos de Müller y virilización, síndrome SERKAL, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothchild/Schinzal, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie divididos, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal,

anoniqúia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Rett.

- 5 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan son eficaces para el tratamiento de una enfermedad de un animal, por ejemplo, un mamífero, producida por la activación patológica o las mutaciones de la ruta Wnt. La composición incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y un inhibidor de la ruta Wnt como se describe en el presente documento.

10 Definiciones

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende habitualmente por un experto en la técnica al que pertenece esta divulgación. En el caso que haya una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, prevalecen los de esta sección a menos que se indique otra cosa.

- En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados como se definen. Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a un grupo químico de cadena ramificada o lineal que contiene únicamente carbono e hidrógeno, tal como metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y pentilo. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, halógeno, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, u otra funcionalidad que pueda bloquearse adecuadamente, si es necesario para los fines de la invención, con un grupo protector. Los grupos alquilo pueden estar saturados o insaturados (por ejemplo, que contienen subunidades -C=C- o -C≡C-), en una o varias posiciones. Típicamente, los grupos alquilo comprenderán de 1 a 9 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

- Como se usa en el presente documento, "carbociclilo" se refiere a un sistema cíclico que contiene únicamente átomos de carbono en la estructura del sistema anular, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los carbociclilos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los carbociclilos pueden tener cualquier grado de saturación con la condición de que al menos un anillo en el sistema anular no sea aromático. Los grupos carbociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, alquilo, halógeno, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, u otra funcionalidad que pueda bloquearse adecuadamente, si es necesario para los fines de la invención, con un grupo protector. Típicamente, los grupos carbociclilo comprenderán de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6.

- Como se usa en el presente documento, "alquilo inferior" se refiere a un subconjunto de alquilo y, por lo tanto, es un sustituyente hidrocarburo, que es lineal o ramificado. Los alquilos inferiores preferidos son de 1 a aproximadamente 4 carbonos, pueden ser ramificados o lineales. Los ejemplos de alquilo inferior incluyen butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo. De forma análoga, los radicales que usan la terminología "inferior" se refieren a radicales preferiblemente con 1 a aproximadamente 4 carbonos en la porción alquilo del radical.

- Como se usa en el presente documento, "amido" se refiere a un grupo H-CON- o alquil-CON-, carbociclil-CON-, aril-CON-, heteroaril-CON- o heterociclil-CON en el que el grupo alquilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo es como se describe en el presente documento.

- Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene un anillo sencillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) únicamente con átomos de carbono presentes en la estructura del anillo. Los grupos arilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, alquilo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto y otros sustituyentes. Un arilo carbocíclico preferido es fenilo.

- Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático que tiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, N, O o S) en la estructura del anillo y pueden incluir un único sencillo (por ejemplo, piridina) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, quinolina). Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto, y otros sustituyentes. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, pirridilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo y otros.

- En estas definiciones, se contempla claramente que la sustitución en los anillos arilo y heteroarilo está dentro del alcance de ciertas realizaciones. Cuando se produce la sustitución, el radical se denomina arilo sustituido o heteroarilo sustituido. Preferiblemente se dan de uno a tres, y más preferiblemente, uno o dos sustituyentes en el anillo arilo o heteroarilo. Aunque serán útiles muchos sustituyentes, los sustituyentes preferidos incluyen los que se encuentran habitualmente en los compuestos arilo o heteroarilo, tales como alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo, mercapto y similares.

Como se usa en el presente documento, "amida" incluye tanto $\text{RNR}'\text{CO}-$ (en el caso de $\text{R} =$ alquilo, alquilaminocarbonil-) como $\text{RCONR}'-$ (en el caso de $\text{R} =$ alquilo, alquilo carbonilamino-).

Como se usa en el presente documento, el término "éster" incluye tanto $\text{ROCO}-$ (en el caso de $\text{R} =$ alquilo, alcoxicarbonil-) como $\text{RCOO}-$ (en el caso de $\text{R} =$ alquilo, alquilcarboniloxi-).

Como se usa en el presente documento, "acilo" se refiere a un grupo $\text{H-CO}-$ o $\text{alquil-CO}-$, carbocicilil- $\text{CO}-$, aril- $\text{CO}-$, heteroaril- $\text{CO}-$ o heterocicilil- $\text{CO}-$ en el que el grupo alquilo, carbocicililo, arilo o heterocicililo es como se describe en el presente documento. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los grupos alquil acilo ejemplares incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, t-butilacetilo, butanoilo y palmitoilo.

Como se usa en el presente documento, "halo o haluro" es un radical del átomo cloro, bromo, flúor o yodo. Son haluros preferidos cloro, bromo y flúor. El término "halo" también contempla términos denominados con frecuencia como "halógeno" o "haluro".

Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarburo, que es alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico sustituido con uno o más átomos de cloro, bromo, flúor o yodo. Son mucho más preferidos de estos los fluoroalquilos, en los que uno o más de los átomos de hidrógeno se han sustituido por flúor. Los haloalquilos preferidos son de 1 a aproximadamente 3 carbonos de longitud, los haloalquilos más preferidos son de 1 a aproximadamente 2 carbonos, y mucho más preferidos son de 1 carbono de longitud. El experto reconocerá entonces que, como se usa en el presente documento, "haloalquileno" se refiere a un variante diradical de haloalquilo, dichos diradicales pueden actuar como separadores entre radicales, otros átomos, o entre el anillo precursor y otro grupo funcional.

Como se usa en el presente documento, "heterocicililo" se refiere a un sistema de anillo cíclico que comprende al menos un heteroátomo en la estructura del sistema anular. Los heterocicilos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los heterocicilos pueden tener cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en el sistema anular no sea aromático. Los heterocicilos pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno o más sustituyentes, por ejemplo, alquilo, halógeno, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, y otros sustituyentes, y están unidos a otros grupos a través de cualquier valencia disponible, preferiblemente cualquier carbono o nitrógeno disponible. Los heterociclos más preferidos son de 5-7 miembros. En los heterociclos monocíclicos de seis miembros, el heteroátomo o heteroátomos se seleccionan entre uno hasta tres de O, N o S, y en los que cuando el heterociclo tiene cinco miembros, tiene preferiblemente uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N o S.

Como se usa en el presente documento, "amino sustituido" se refiere a un radical amino que está sustituido con uno o dos grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicililo, en los que el alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicililo se definen como anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "tiol sustituido" se refiere al grupo $\text{RS}-$ en el que R es un grupo alquilo, arilo, heteroarilo o grupo heterocicililo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicililo se definen como anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "sulfonilo" se refiere a un grupo alquilSO_2 , arilSO_2 , heteroarilSO_2 , carbocicililSO_2 o $\text{heterocicilil-SO}_2$ en el que el alquilo, carbocicililo, arilo, heteroarilo o heterocicililo se definen como anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "sulfamido" se refiere a un grupo $\text{alquil-N-S(O)}_2\text{N-}$, $\text{aril-NS(O)}_2\text{N-}$, $\text{heteroaril-NS(O)}_2\text{N-}$, $\text{carbocicilil-NS(O)}_2\text{N-}$ o $\text{heterocicilil-NS(O)}_2\text{N-}$ en el que el grupo alquilo, carbocicililo, arilo, heteroarilo o heterocicililo es como se describe en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "sulfonamido" se refiere a un grupo $\text{alquil-S(O)}_2\text{N-}$, $\text{aril-S(O)}_2\text{N-}$, $\text{heteroaril-S(O)}_2\text{N-}$, $\text{carbocicilil-S(O)}_2\text{N-}$ o $\text{heterocicilil-S(O)}_2\text{N-}$ en el que el grupo alquilo, carbocicililo, arilo, heteroarilo o heterocicililo es como se describe en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "ureido" se refiere a un grupo alquil-NCON- , aril-NCON- , heteroaril-NCON- , $\text{carbocicilil-NCON-}$ o $\text{heterocicilil-NCON-}$ en el que el grupo alquilo, carbocicililo, arilo, heteroarilo o heterocicililo es como se describe en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, cuando se indica que dos grupos están "unidos" o "enlazados" para formar un "anillo", se entenderá que se forma un enlace entre los dos grupos y puede implicar el reemplazo de un átomo de hidrógeno en uno o ambos grupos con el enlace, formando de este modo un anillo carbocicililo, heterocicililo, arilo o heteroarilo. El experto reconocerá que dichos anillos pueden y se forman fácilmente mediante reacciones químicas rutinarias, y es competencia del experto prever tanto dichos anillos como los métodos para su formación. Se prefieren anillos que tienen 3-7 miembros, más preferiblemente 5 o 6 miembros. Como se usa en el presente

documento, el término "anillo" o "anillos" cuando se forman por la combinación de dos radicales se refiere a anillos heterocíclicos, carbocíclicos o heteroarilo.

El experto reconocerá que algunas estructuras descritas en el presente documento pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden representarse equitativamente por otras estructuras químicas, incluso cuando cinéticamente, el experto reconoce que dichas estructuras son únicamente una porción muy pequeña de una muestra de dicho o dichos compuestos. Dichos compuestos se contemplan claramente dentro del alcance de esta invención, aunque dichas formas de resonancia o tautómeros no se representan en el presente documento.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden incluir diversas formas estereoquímicas. Los compuestos también incluyen diastereómeros, así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros que incluyen mezclas racémicas, así como enantiómeros individuales y diastereómeros, que surgen como consecuencia de una asimetría estructural en ciertos compuestos. A menos que se indique otra cosa, cuando un compuesto desvelado se nombra o se representa por una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entenderá que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

El término "administración" o "administrando" se refiere a un método de dar una dosificación de un compuesto o composición farmacéutica a un vertebrado o invertebrado, incluyendo un mamífero, un ave, un pez, o un anfibio, en el que el método es, por ejemplo, intrarrespiratorio, tópico, oral, intravenoso, intraperitoneal, intramuscular, bucal, rectal, sublingual. El método preferido de administración puede variar dependiendo de varios factores, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica, el sitio de la enfermedad, la enfermedad implicada, y la gravedad de la enfermedad.

Un "diagnóstico" como se utiliza en el presente documento es un compuesto, método, sistema, o dispositivo que ayuda a la identificación y caracterización de un estado de salud o enfermedad. El diagnóstico se puede utilizar en ensayos de referencia como se conoce en la técnica.

El término "mamífero" se utiliza en su sentido biológico habitual. Por lo tanto, específicamente incluye seres humano, ganado, caballos, perros y gatos, pero también incluye otras especies.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianas y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción y similares. El uso de tales agentes y medios en sustancias farmacéuticamente activas se conocen bien en la técnica. Excepto el insofar, cualquier medio o agente convencional es incompatible con el principio activo, se contempla su uso en composiciones terapéuticas. Se pueden incorporar también principios activos suplementariamente en las composiciones. Además, se pueden incluir varios adyuvantes tales como los que se utilizan habitualmente en la técnica. Estos y otros de tales compuestos se describen en la bibliografía, por ejemplo, en el Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Las consideraciones para la inclusión de varios componentes en las composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo en Gilman et al. (Eds.) (2006); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11h Ed., The McGraw-Hill Companies.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que mantienen la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de las realizaciones preferidas y, que no son indeseables biológicamente o de otra manera. En muchos casos, los compuestos de las realizaciones preferidas son capaces de formar sales ácidas y/o básicas por medio de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos. Las sales por adición de un ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases orgánicas a partir de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; son particularmente preferidas las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las que se derivan las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen las aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Muchas de tales sales se conocen en la técnica, como se describe en la Publicación de Patente Mundial 87/05297, Johnston et al., publicada el 11 de septiembre de 1987 (incorporada en el presente documento por referencia).

"Solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un inhibidor de la ruta Wnt, un metabolito o sal de los mismos. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables incluyendo los hidratos.

“Sujeto” como se utiliza en el presente documento, significa un ser humano o un mamífero no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano, o un ave, por ejemplo, un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.

Por “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad farmacéuticamente eficaz” es típicamente la que es suficiente para conseguir el efecto deseado y puede variar de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección de enfermedad, y la potencia del compuesto. Se apreciará que se pueden emplear diferentes concentraciones como profilaxis que como tratamiento de una enfermedad activa. Esta cantidad dependerá además de la altura, peso, sexo, edad e historia médica del paciente.

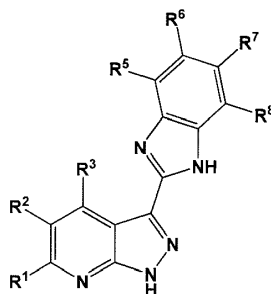
Un efecto terapéutico alivia, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la enfermedad, e incluye la curación de una enfermedad. “Curación” significa que se han eliminado los síntomas de enfermedad activa. Sin embargo, ciertos efectos permanentes o a largo plazo de la enfermedad pueden presentarse después de que se haya conseguido la curación (tal como en un daño tisular extenso).

“Tratar”, “tratamiento”, o “tratando”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a la administración de una composición farmacéutica con fines terapéuticos. La expresión “tratamiento terapéutico” se refiere a la administración de un tratamiento a un paciente que ya padece una enfermedad, produciendo de esta manera un efecto terapéuticamente beneficioso, tal como la mejoría de los síntomas existentes, la prevención de síntomas adicionales, la mejoría o prevención de las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, el retraso o la prevención del desarrollo adicional de un trastorno y/o la reducción de la gravedad de los síntomas que se desarrollarán o que se espera que se desarrollen.

Compuestos

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden utilizar como agentes anti-proliferativos, por ejemplo, agentes anti-cáncer y anti-angiogénesis, y como inhibidores de la ruta Wnt de señalización, por ejemplo, para tratar enfermedades o trastornos asociados con señalización Wnt aberrante. Además, los compuestos se pueden utilizar como inhibidores de una o más quinasas, receptores de quinasas, o complejos de quinasa (por ejemplo, complejos VEGF, CHK-1, CLK, HIPK, Abl, JAK y/o CDK). Tales compuestos y composiciones son útiles para controlar la proliferación, diferenciación, y/o apoptosis celular.

La presente invención se refiere a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de fórmula (Ia):



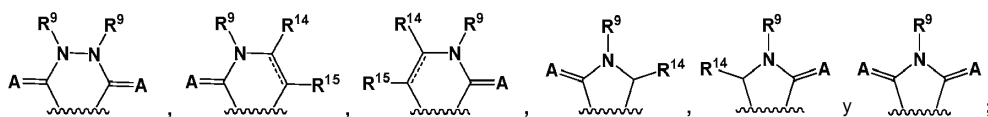
Ia

R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-9} , haluro, $-CF_3$, $-(alquil\ C_{1-9})_n carbocicliilR^{12}$, $-(alquil\ C_{1-9})_n heterocicliilR^{12}$, $-(alquil\ C_{1-9})_n arilR^{12}$, $-(alquil\ C_{1-9})_n heteroarilR^{12}$, $-(alquil\ C_{1-9})_n OR^9$, $-(alquil\ C_{1-9})_n SR^9$, $-(alquil\ C_{1-9})_n S(=O)R^{10}$, $-(alquil\ C_{1-9})_n SO_2R^9$, $-(alquil\ C_{1-9})_n N(R^9)SO_2R^9$, $-(alquil\ C_{1-9})_n SO_2N(R^9)_2$, $-(alquil\ C_{1-9})_n N(R^9)_2$, $-(alquil\ C_{1-9})_n N(R^9)C(=A)N(R^9)_2$, $-(alquil\ C_{1-9})_n C(=A)N(R^9)_2$, $-(alquil\ C_{1-9})_n N(R^9)C(=A)R^9$, $-(alquil\ C_{1-9})_n N(R^9)C(=A)CH(R^9)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-(alquil\ C_{1-9})_n CO_2R^9$ y $-(alquil\ C_{1-9})_n C(=A)R^9$.

En algunas realizaciones, si R^1 y R^3 son H, entonces R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-C(=O)NH(alquil\ C_{1-9}R^9)$, $-C(=S)NH(alquil\ C_{1-9}R^9)$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-C(=S)N(R^{10})_2$, $-C(=NR^{11})N(R^9)_2$, $-(alquil\ C_{1-9})_n carbocicliilR^{13}$, $-(alquil\ C_{1-9})_n heterocicliilR^{13}$, $-(alquil\ C_{1-9})_n arilR^{13}$ y $-(alquil\ C_{1-9})_n heteroarilR^{13}$.

En algunas realizaciones, si R^1 y R^3 no son ninguno H, entonces R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-9} , haluro, $-CF_3$, $-(alquil\ C_{1-9})_n carbocicliilR^{12}$, $-(alquil\ C_{1-9})_n heterocicliilR^{12}$, $-(alquil\ C_{1-9})_n arilR^{12}$, $-(alquil\ C_{1-9})_n heteroarilR^{12}$, $-(alquil\ C_{1-9})_n OR^9$, $-(alquil\ C_{1-9})_n SR^9$, $-(alquil\ C_{1-9})_n S(=O)R^{10}$, $-(alquil\ C_{1-9})_n SO_2R^9$, $-(alquil\ C_{1-9})_n N(R^9)SO_2R^9$, $-(alquil\ C_{1-9})_n SO_2N(R^9)_2$, $-(alquil\ C_{1-9})_n N(R^9)_2$, $-(alquil\ C_{1-9})_n N(R^9)C(=A)N(R^9)_2$, $-(alquil\ C_{1-9})_n C(=A)N(R^9)_2$, $-(alquil\ C_{1-9})_n N(R^9)C(=A)R^9$, $-(alquil\ C_{1-9})_n N(R^9)C(=A)CH(R^9)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-(alquil\ C_{1-9})_n CO_2R^9$ y $-(alquil\ C_{1-9})_n C(=A)R^9$.

En algunas realizaciones, uno de cada R^1 y R^2 , R^2 y R^3 , R^5 y R^6 o R^6 y R^7 o R^7 y R^8 se toman juntos para formar un anillo que se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo,



donde cada enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace seleccionado entre el grupo que consiste en un enlace sencillo y un doble enlace.

- 5 En algunas realizaciones, cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-9} , $-CF_3$, -(alquil C_{1-9})_ncarbociclilo, -(alquil C_{1-9})_nheterociclilo, -(alquil C_{1-9})_narilo y -(alquil C_{1-9})_nheteroarilo.

En algunas realizaciones, dos R^9 adyacentes, pueden tomarse junto con los átomos a los que están unidos para formar un carbociclilo o heterociclilo.

- 10 En algunas realizaciones, cada R^{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquilo C_{1-9} , $-CF_3$, -(alquil C_{1-9})_ncarbociclilo, -(alquil C_{1-9})_nheterociclilo, -(alquil C_{1-9})_narilo y -(alquil C_{1-9})_nheteroarilo.

En algunas realizaciones, cada R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-OR^9$ y R^9 .

- 15 En algunas realizaciones, cada R^{12} es 1-5 sustituyentes, cada uno seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-9} , haluro, $-CF_3$, carbocicliil R^{12} , heterocicliil aril R^{12} , heteroaril R^{12} , -(alquil C_{1-9})_n OR^9 , -(alquil C_{1-9})_n SR^9 , -(alquil C_{1-9})_n $S(=O)R^{10}$, -(alquil C_{1-9})_n SO_2R^9 , -(alquil C_{1-9})_n $N(R^9)SO_2R^9$, -(alquil C_{1-9})_n $SO_2N(R^9)_2$, -(alquil C_{1-9})_n $N(R^9)_2$, -(alquil C_{1-9})_n $N(R^9)C(=A)N(R^9)_2$, -(alquil C_{1-9})_n $C(=A)N(R^9)_2$, -(alquil C_{1-9})_n $N(R^9)C(=A)CH(R^9)_2$, -(alquil C_{1-9})_n $N(R^9)C(=A)R^9$, -(alquil C_{1-9})_n $N(R^9)C(=A)CH(R^9)_2$, $-NO_2$, $-CN$, -(alquil C_{1-9})_n CO_2R^9 y -(alquil C_{1-9})_n $C(=A)R^9$.

En algunas realizaciones, R^{13} es 1-5 sustituyentes, cada uno seleccionado entre el grupo que consiste en $-N(R^9)C(=A)N(R^9)_2$, $-C(=A)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(=A)R^9$, $-N(R^9)C(=A)CH(R^9)_2$, $-N(R^9)SO_2R^9$ y $-SO_2$ (alquil C_{1-9}).

- 25 En algunas realizaciones, R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-9} , haluro, $-CF_3$, -(alquil C_{1-9})_ncarbocicliil R^{12} , -(alquil C_{1-9})_nheterocicliil R^{12} , -(alquil C_{1-9})_naril R^{12} , -(alquil C_{1-9})_nheteroaril R^{12} , -(alquil C_{1-9})_n OR^9 , -(alquil C_{1-9})_n SR^9 , -(alquil C_{1-9})_n $S(=O)R^{10}$, -(alquil C_{1-9})_n SO_2R^9 , -(alquil C_{1-9})_n $N(R^9)SO_2R^9$, -(alquil C_{1-9})_n $SO_2N(R^9)_2$, -(alquil C_{1-9})_n $N(R^9)_2$, -(alquil C_{1-9})_n $N(R^9)C(=A)N(R^9)_2$, -(alquil C_{1-9})_n $C(=A)N(R^9)_2$, -(alquil C_{1-9})_n $N(R^9)C(=A)CH(R^9)_2$, $-NO_2$, $-CN$, -(alquil C_{1-9})_n CO_2R^9 y -(alquil C_{1-9})_n $C(=A)R^9$.

- 30 En algunas realizaciones, R^{14} y R^{15} se toman juntos para formar un anillo que se selecciona entre el grupo que consiste en benceno y piridina.

En algunas realizaciones, cada A se selecciona independientemente entre O, S y NR^{11} .

- 35 En algunas realizaciones, cada n es 0 o 1.

En algunas realizaciones, n es 0.

- 40 En algunas realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, A es O.

- 45 En algunas realizaciones, R^1 y R^3 son H y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en -carbocicliil R^{13} , -heterocicliil R^{13} , -aril R^{13} y -heteroaril R^{13} .

En algunas realizaciones, R^2 es -heteroaril R^{13} .

En algunas realizaciones, el heteroarilo es piridina.

- 50 En algunas realizaciones, R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en $-NHC(=O)N(R^9)_2$, $-C(=O)N(R^9)_2$, $-NHC(=O)CH(R^9)_2$, $-NHC(=O)R^9$, $-NHC(=O)CH(R^9)_2$ y $-NHSO_2R^9$.

- 55 En algunas realizaciones, R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-4} , carbociclilo y -heterociclilo.

En algunas realizaciones, R^6 , R^7 y R^8 son H y R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en H, -heterocicliil R^{12} , -aril R^{12} , -heteroaril R^{12} , $-N(R^9)C(=O)N(R^9)_2$, $-C(=O)N(R^9)_2$, $-NHC(=O)CH(R^9)_2$, $-N(R^9)C(=O)R^9$, $-N(R^9)C(=O)CH(R^9)_2$, $-CN$, $-CO_2R^9$ y $-C(=O)R^9$.

- 60 En algunas realizaciones, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en -heterocicliil R^{12} , -aril R^{12} y -heteroaril R^{12} .

En algunas realizaciones, R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en H y haluro.

En algunas realizaciones, el heteroarilo es piridina.

En algunas realizaciones, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en H, $-C(=O)N(R^9)_2$ y $-CN$.

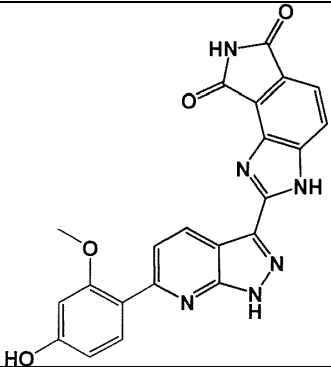
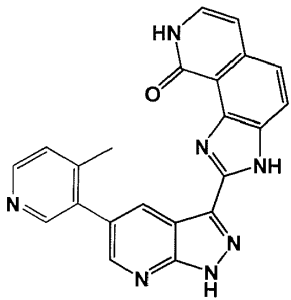
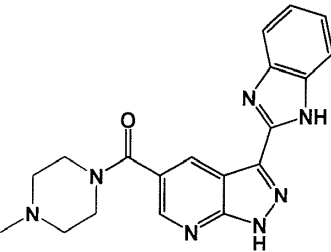
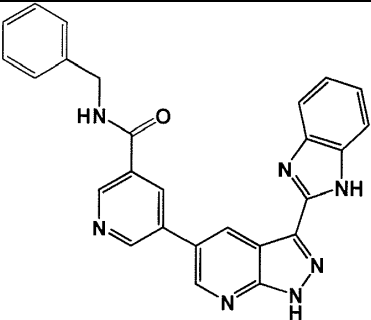
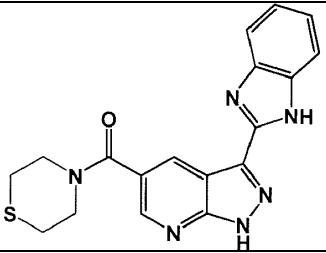
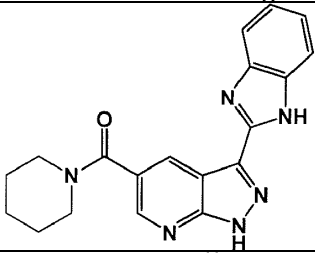
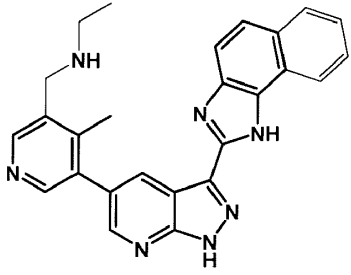
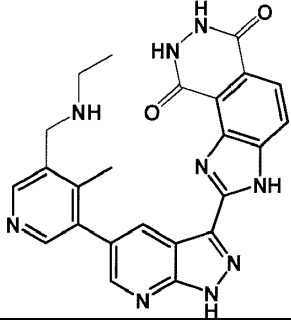
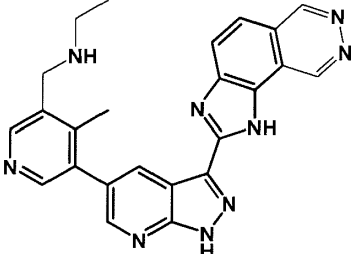
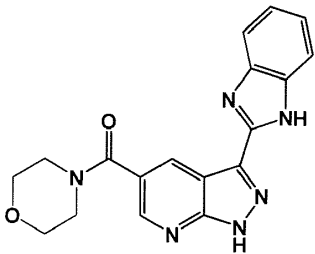
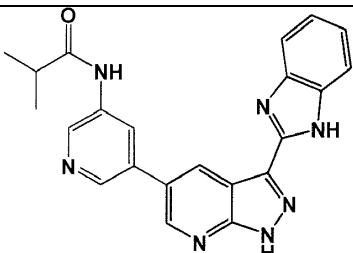
- 5 En algunas realizaciones, R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en H y -alquilo C_{1-4} , como alternativa, R^9 se toma en conjunto para formar un anillo condensado con el nitrógeno.

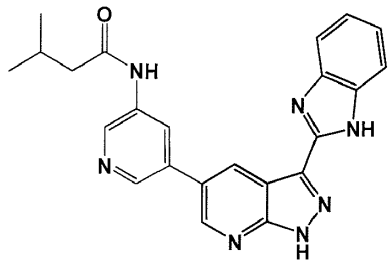
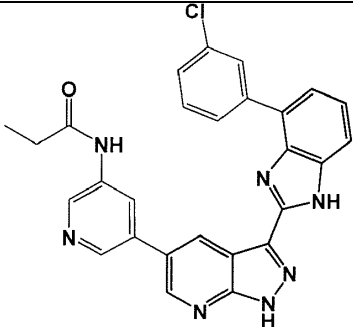
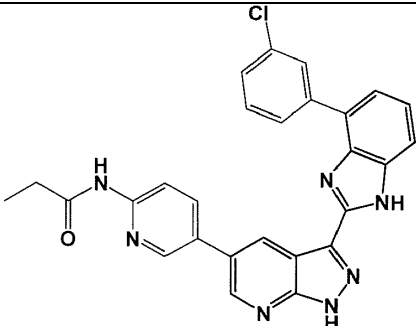
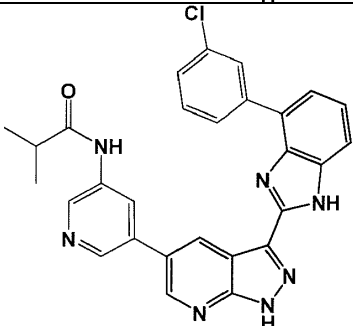
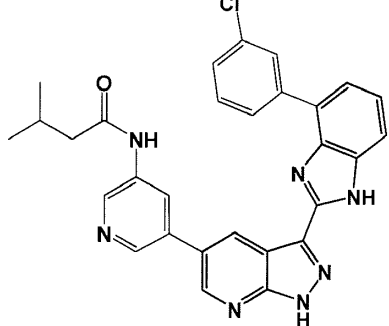
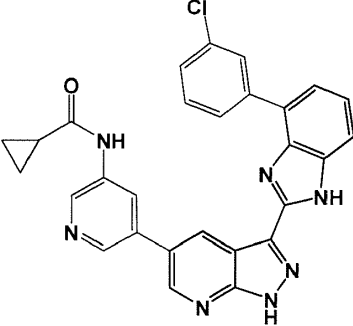
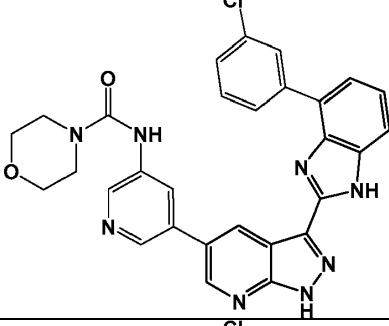
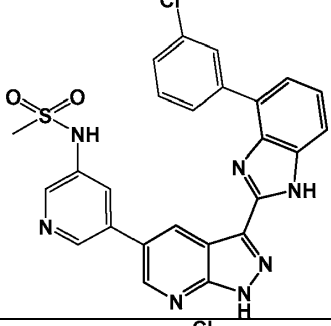
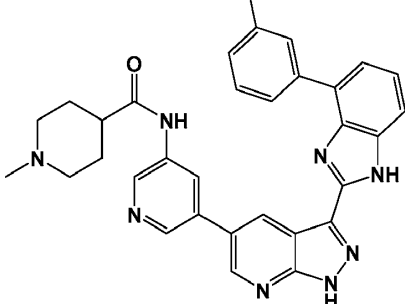
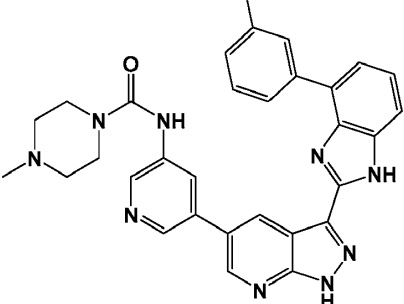
También se contemplan sales farmacéuticamente aceptables de todas las realizaciones anteriores.

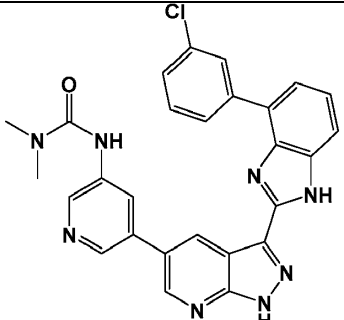
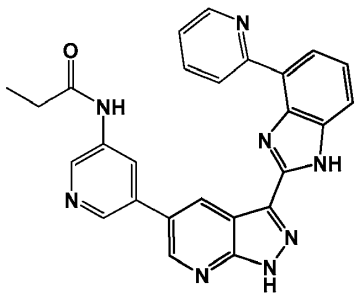
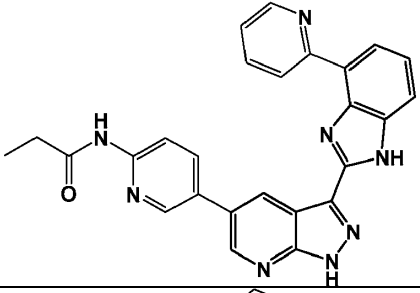
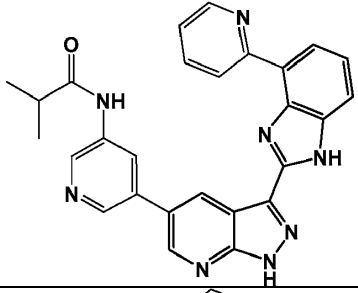
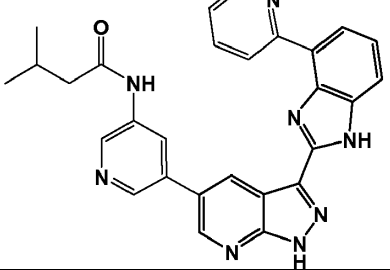
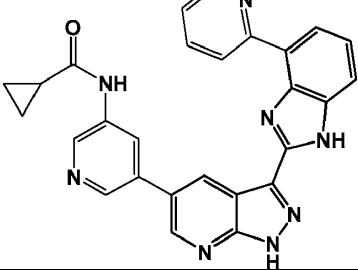
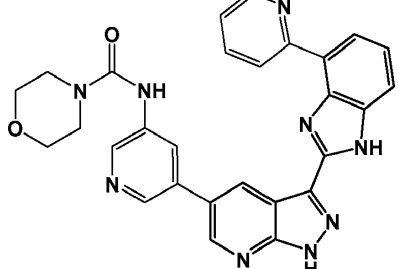
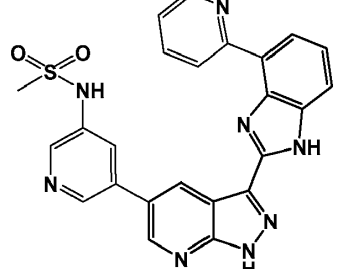
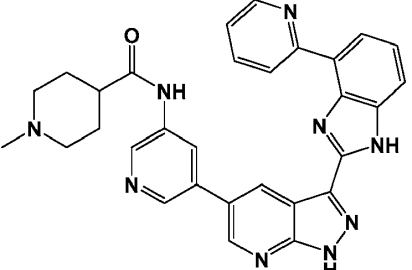
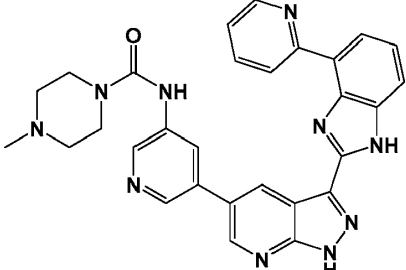
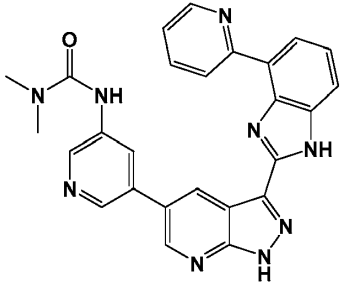
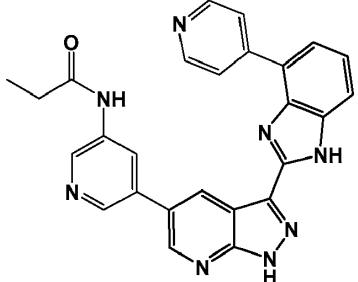
- 10 Se muestran compuestos ilustrativos de Fórmula (Ia) en la Tabla 1.

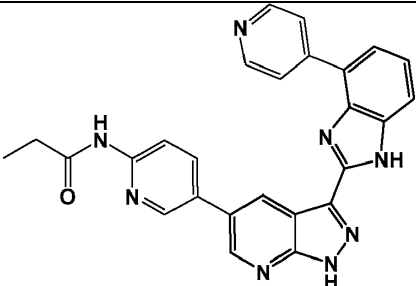
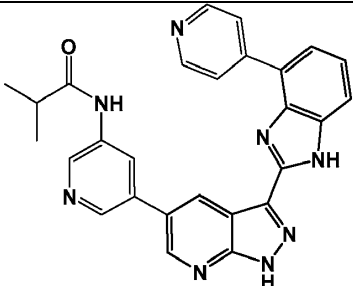
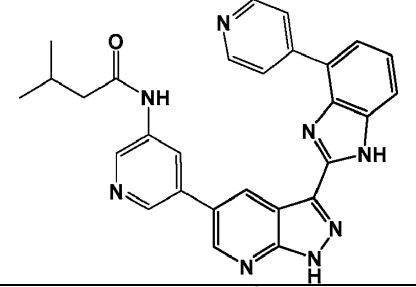
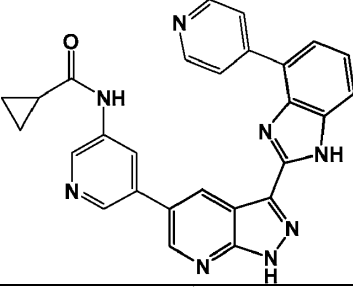
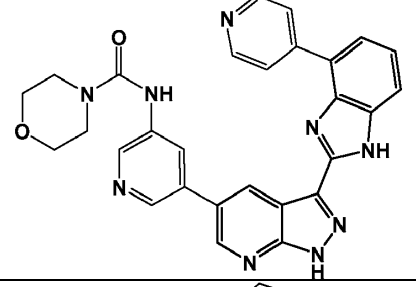
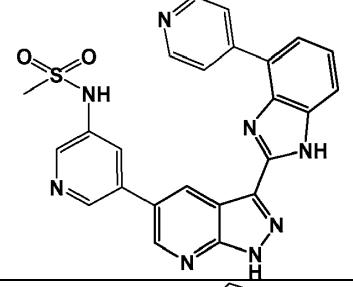
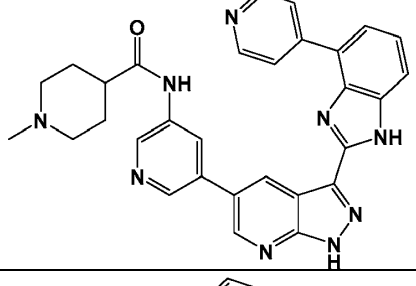
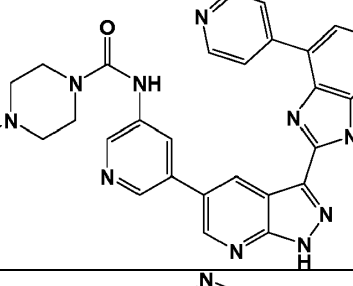
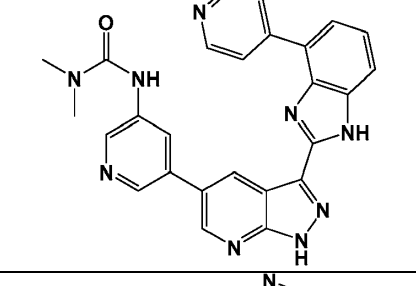
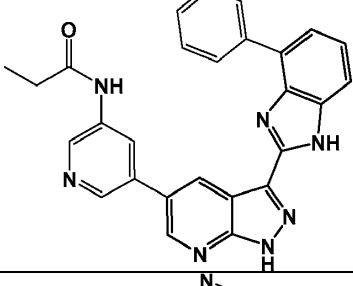
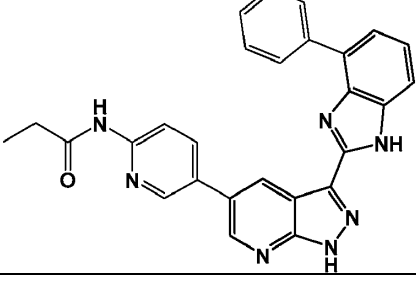
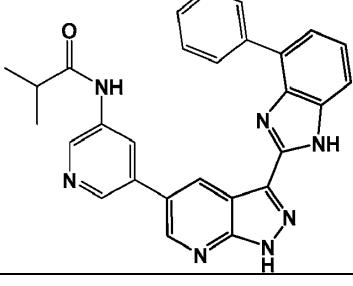
Tabla 1.

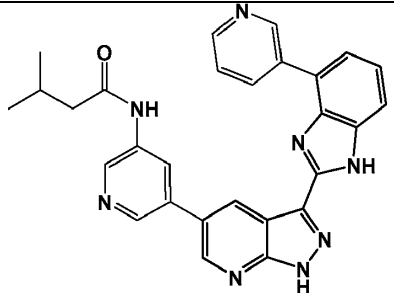
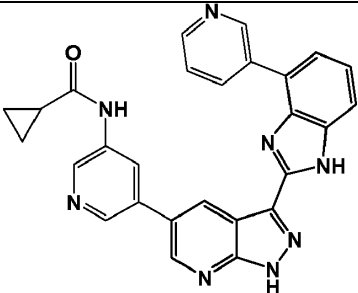
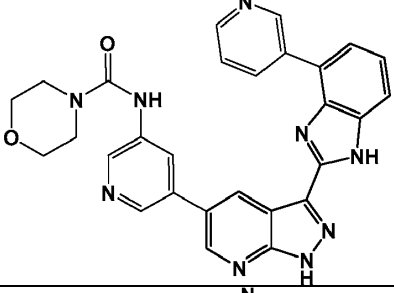
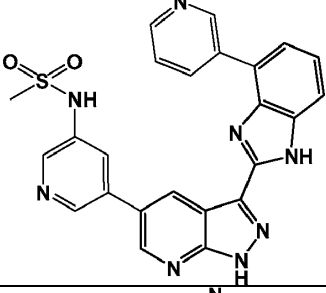
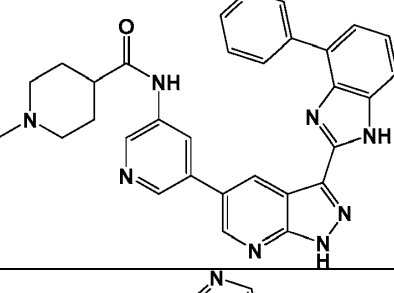
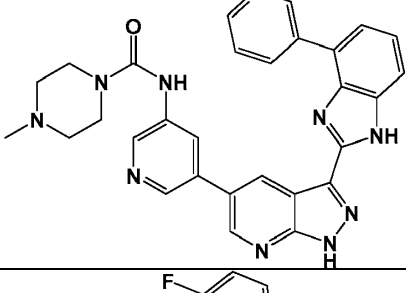
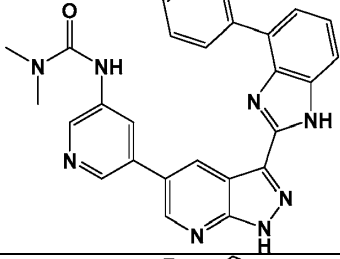
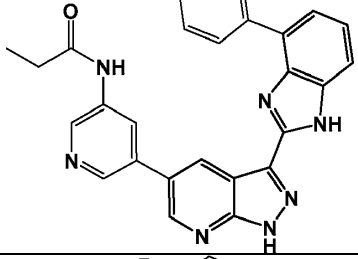
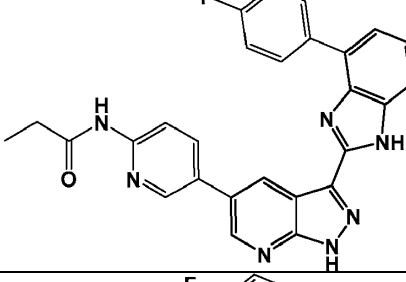
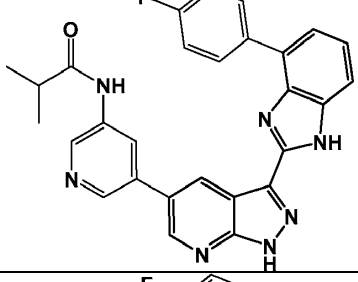
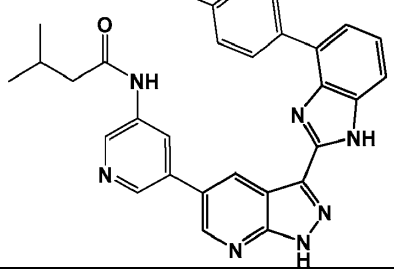
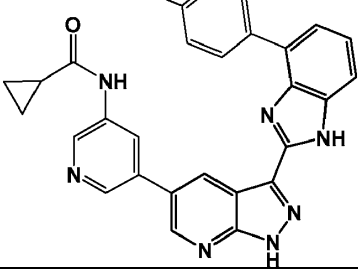
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

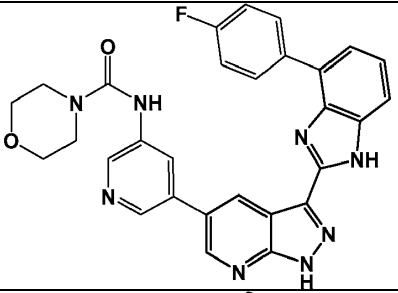
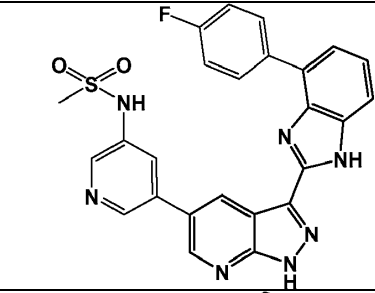
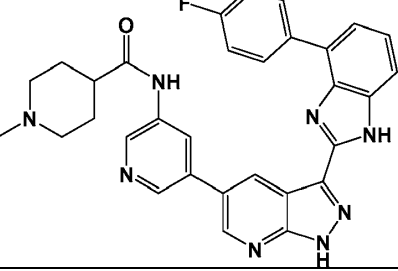
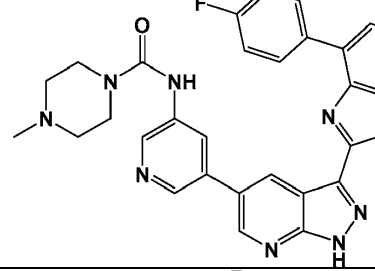
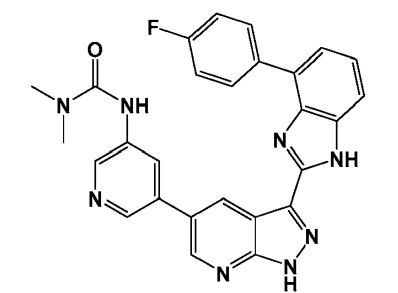
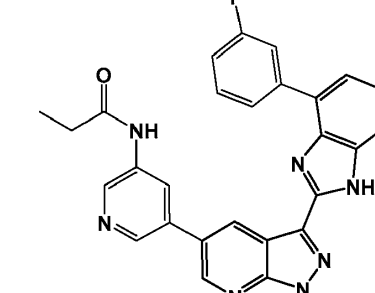
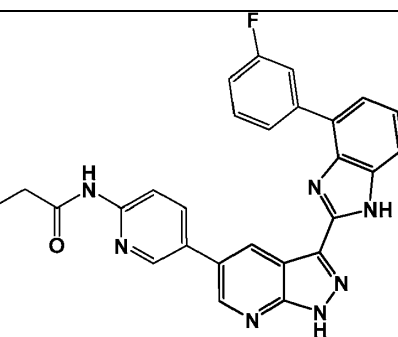
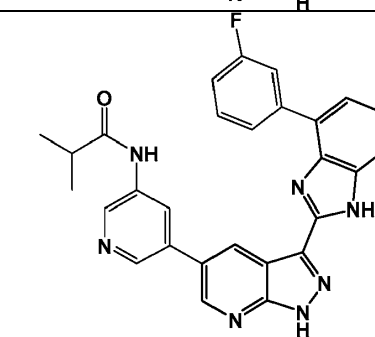
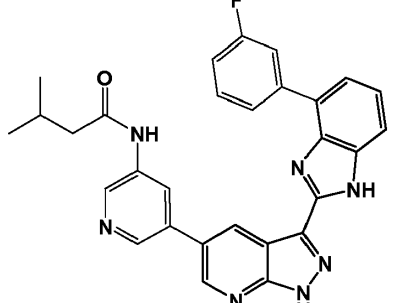
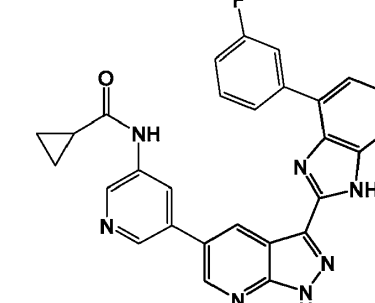
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
		316	

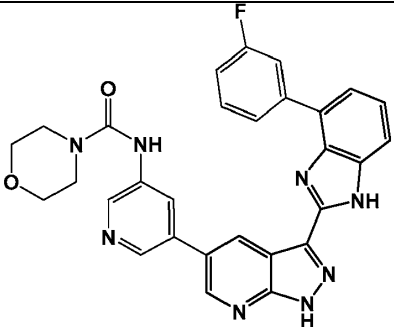
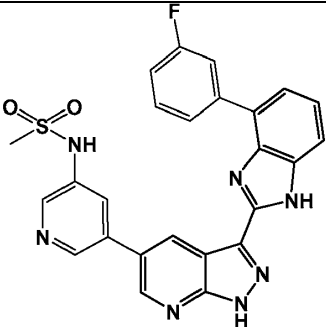
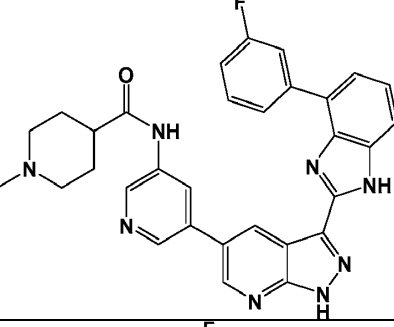
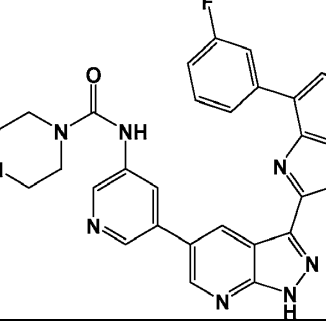
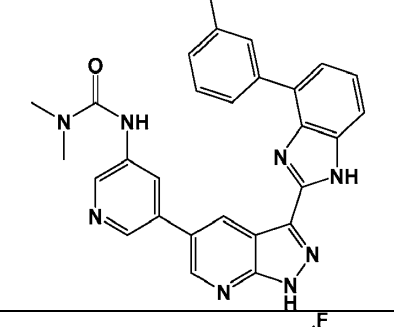
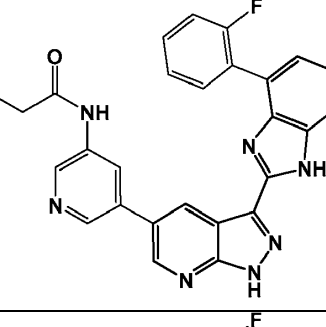
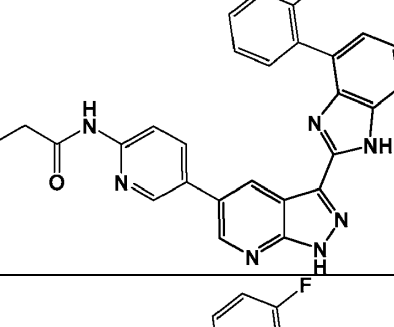
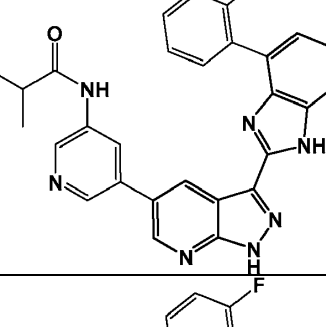
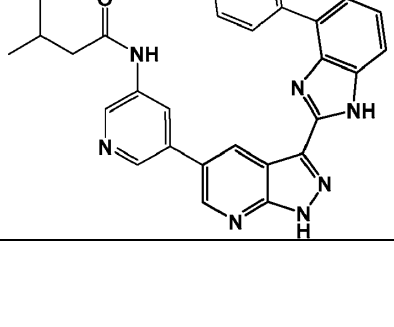
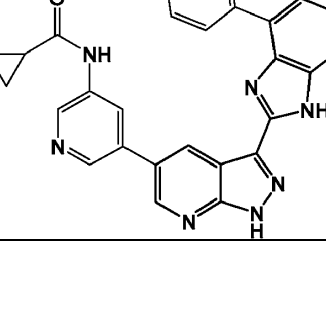
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	

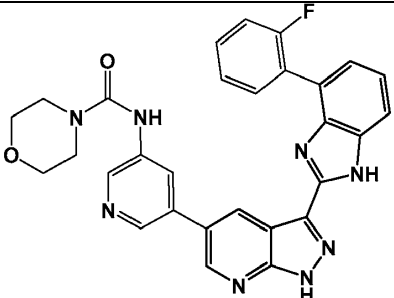
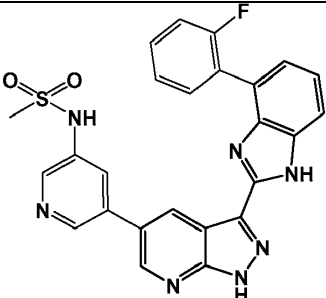
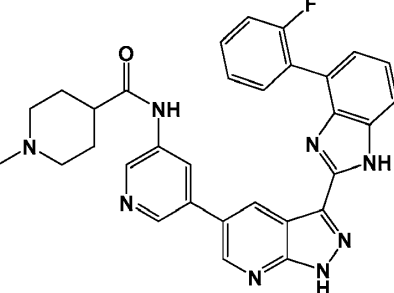
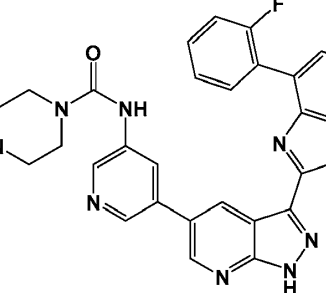
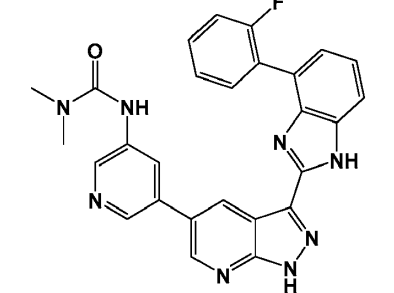
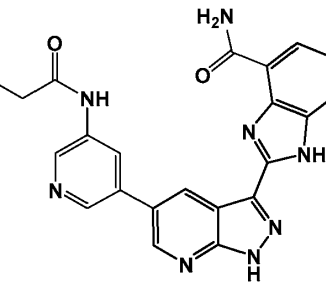
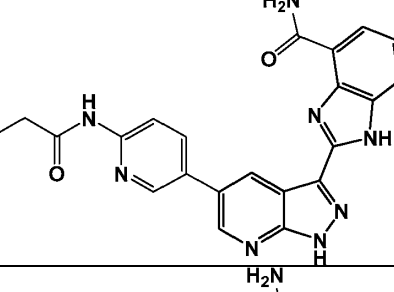
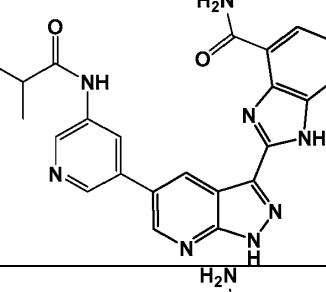
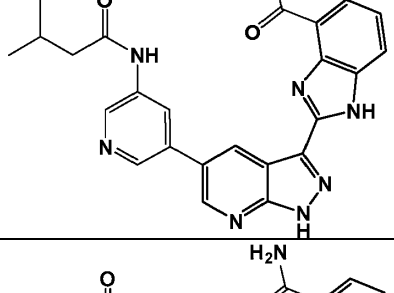
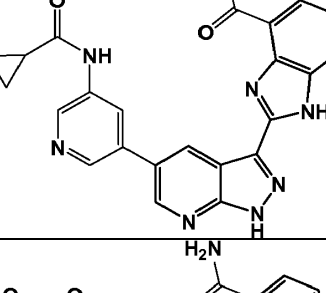
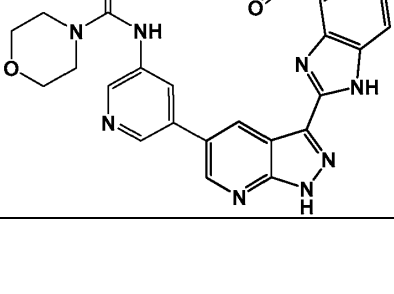
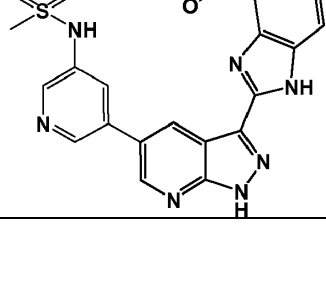
327		328	
329		330	
331		332	
333		334	
335		336	
337		338	

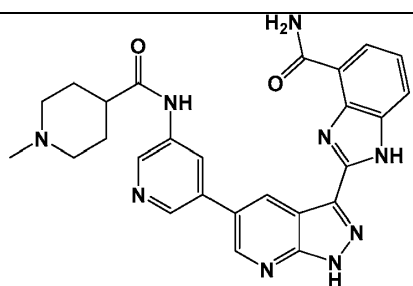
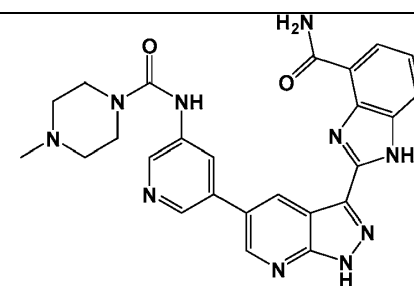
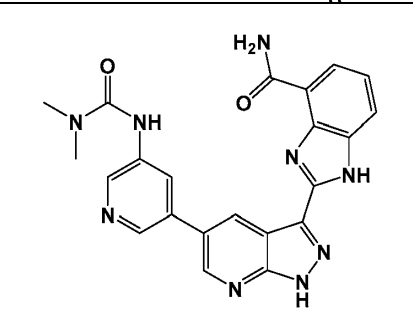
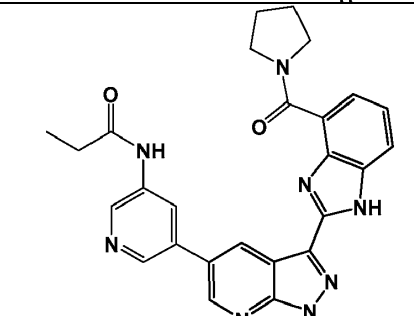
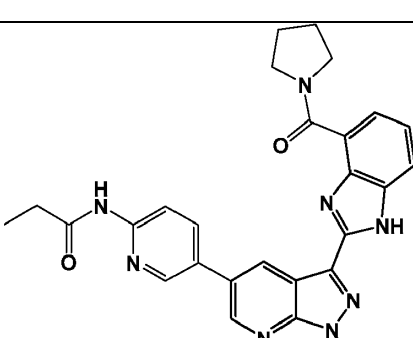
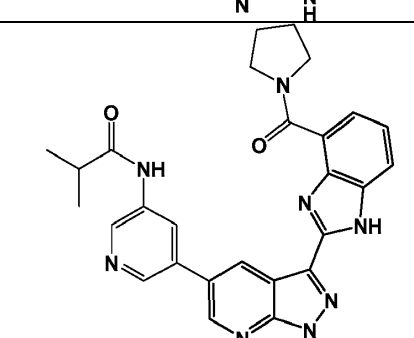
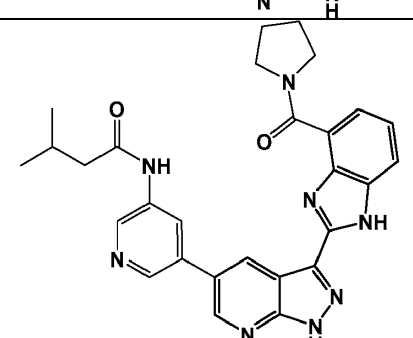
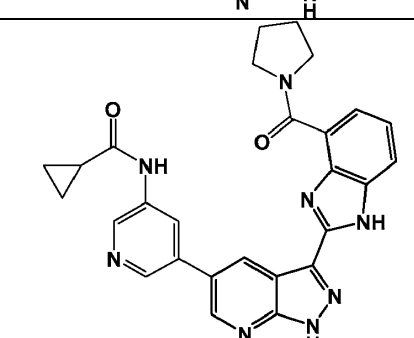
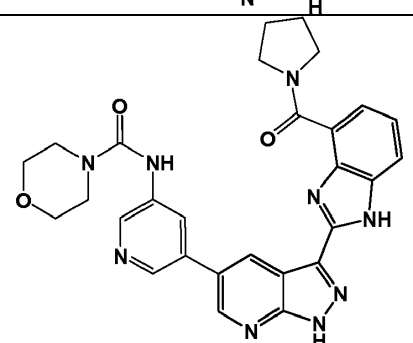
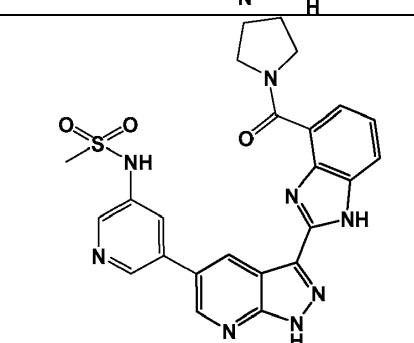
339		340	
341		342	
343		344	
345		346	
347		348	
349		350	

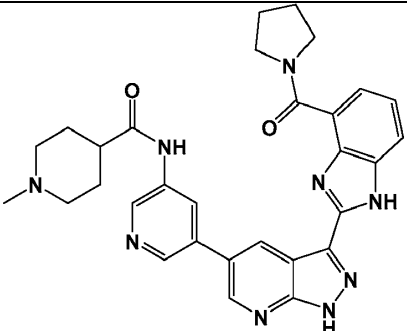
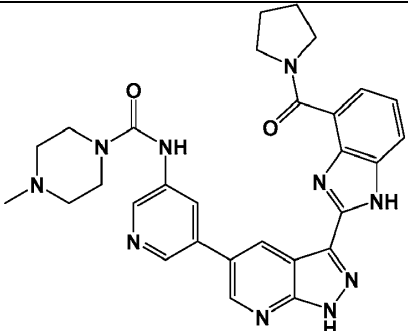
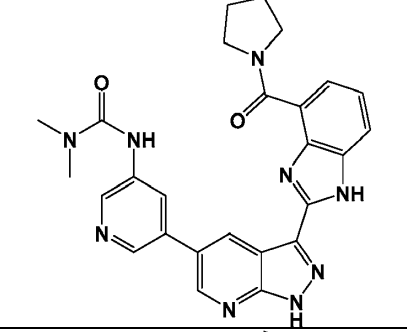
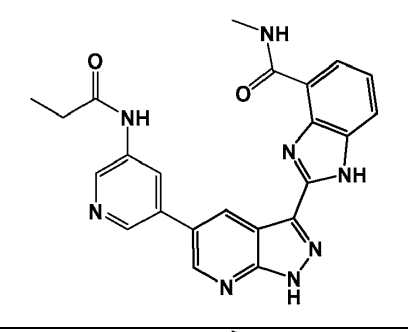
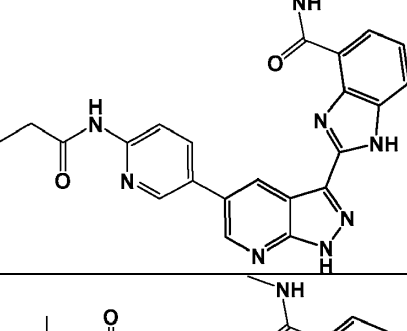
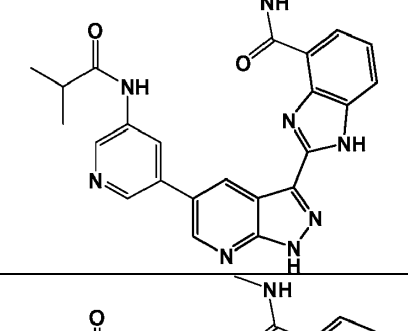
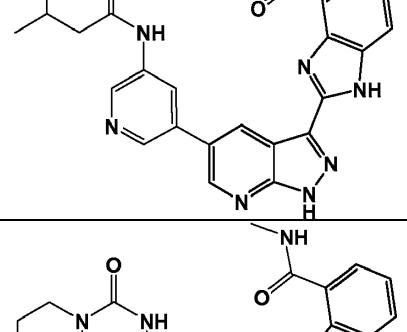
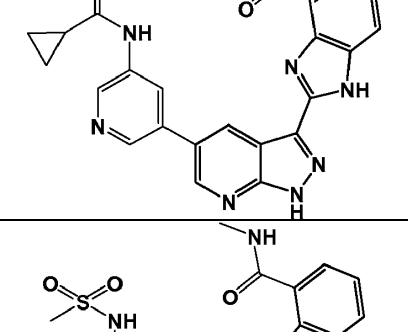
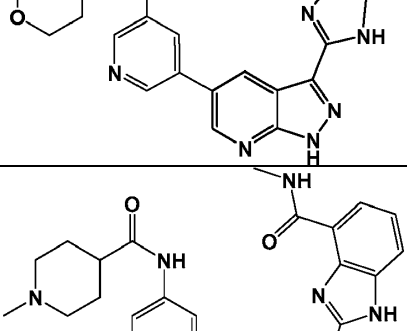
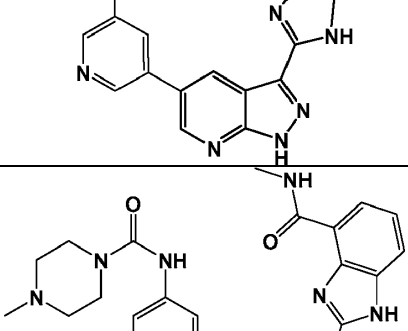
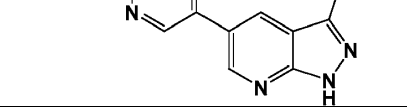
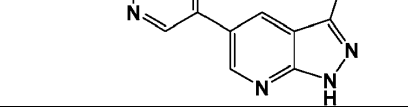
351		352	
353		354	
355		356	
357		358	
359		360	
361		362	

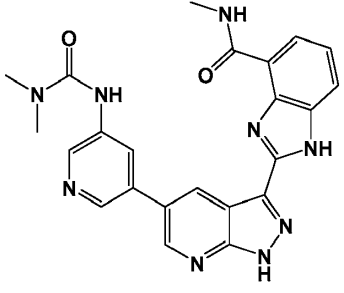
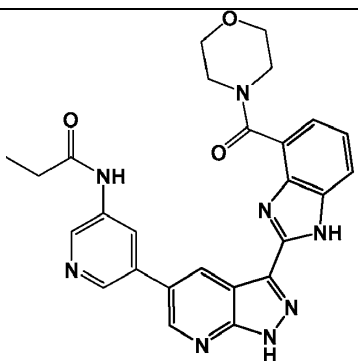
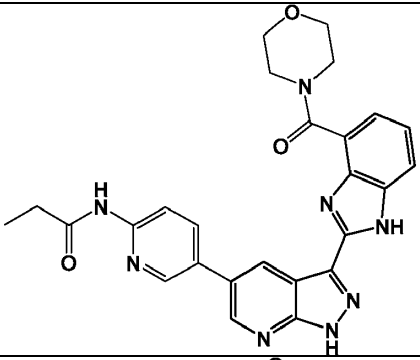
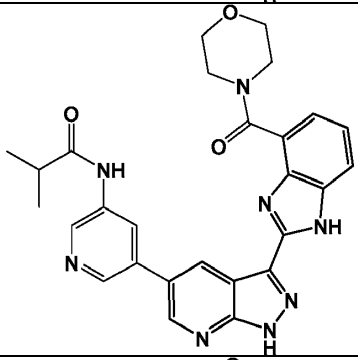
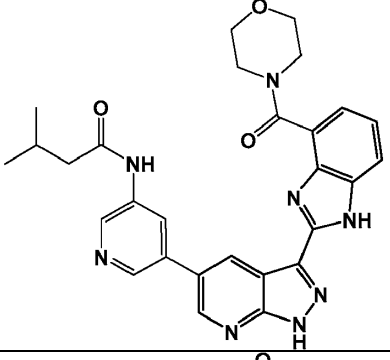
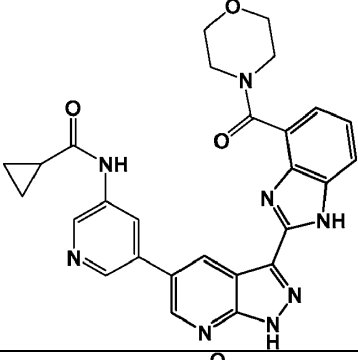
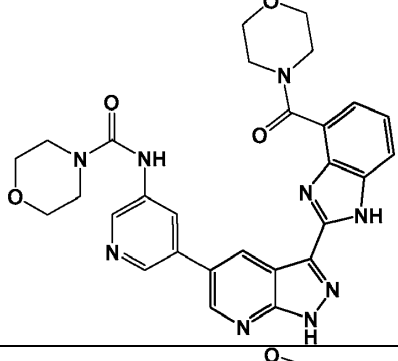
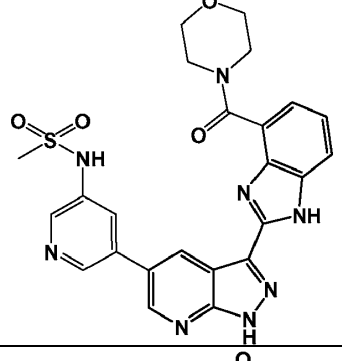
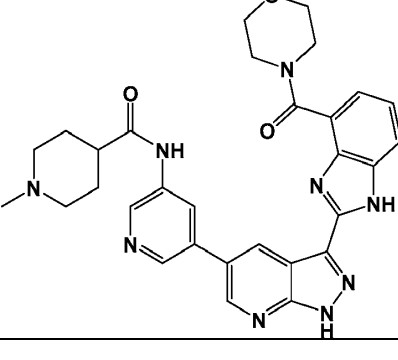
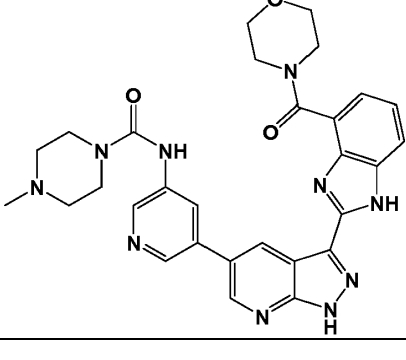
363		364	
365		366	
367		368	
369		370	
371		372	

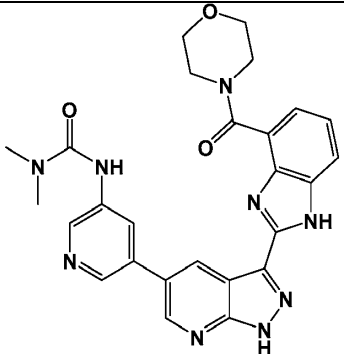
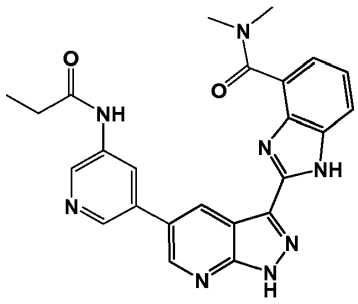
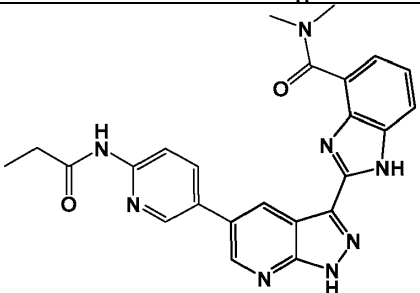
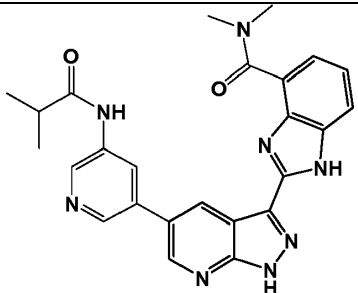
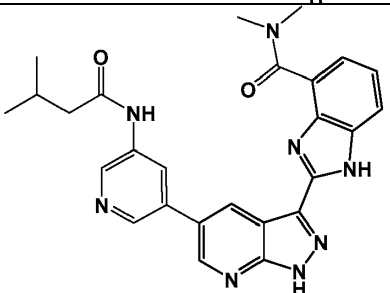
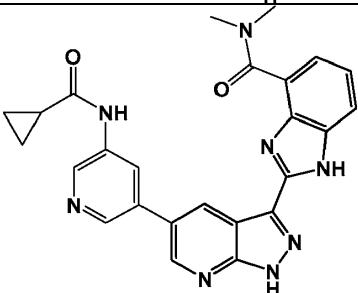
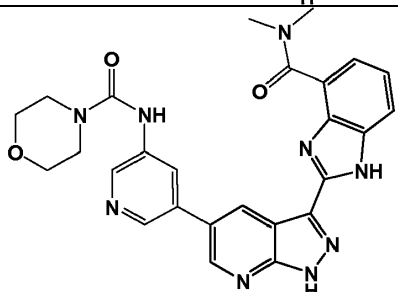
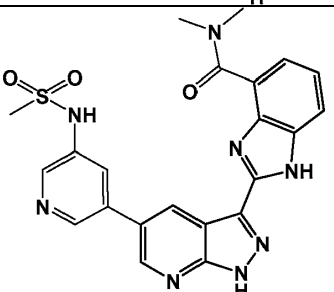
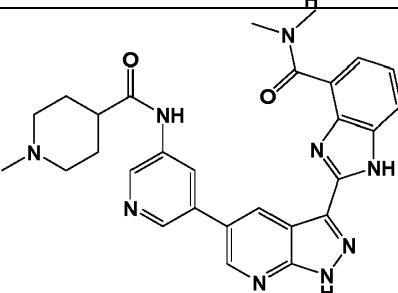
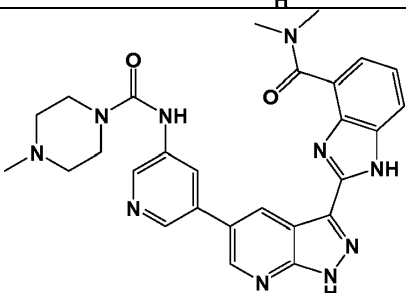
373		374	
375		376	
377		378	
379		380	
381		382	

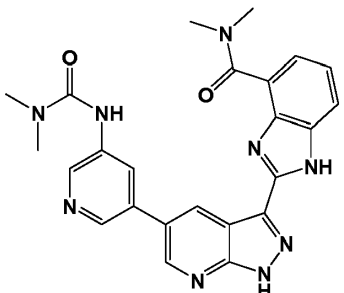
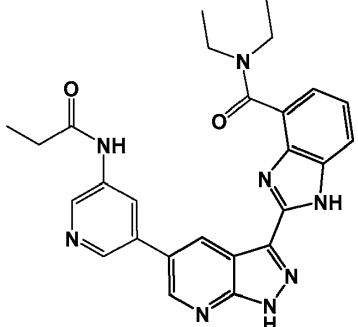
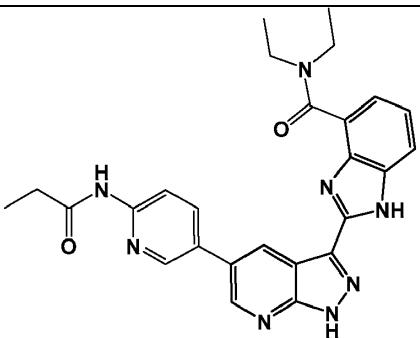
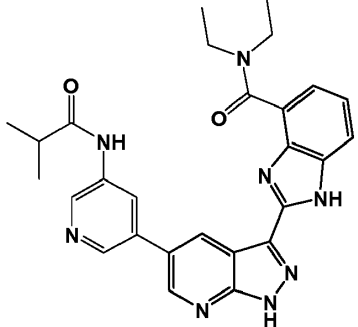
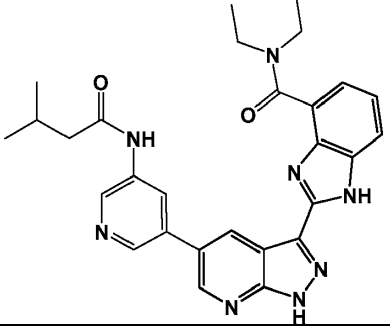
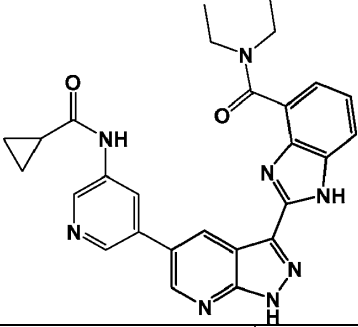
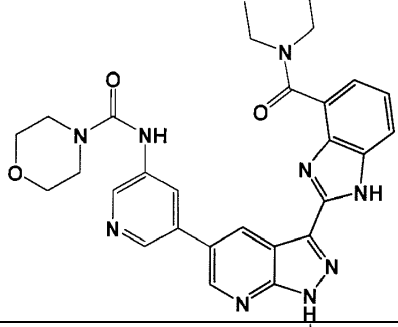
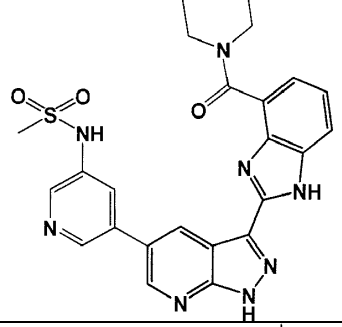
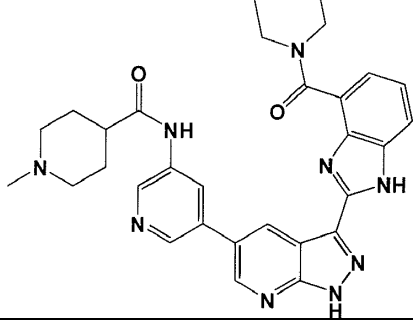
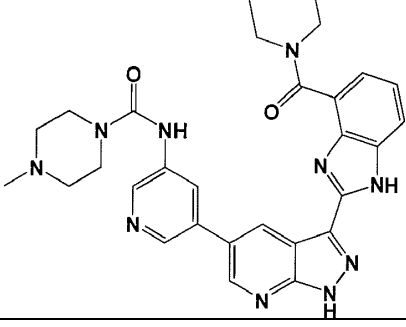
383		384	
385		386	
387		388	
389		390	
391		392	
393		394	

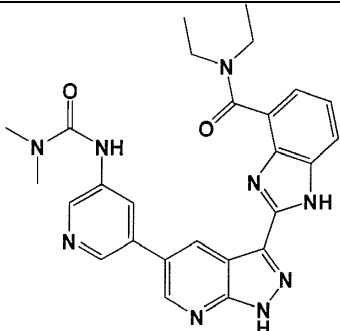
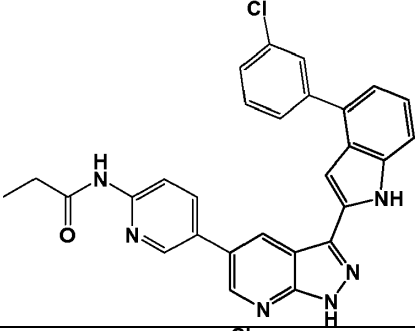
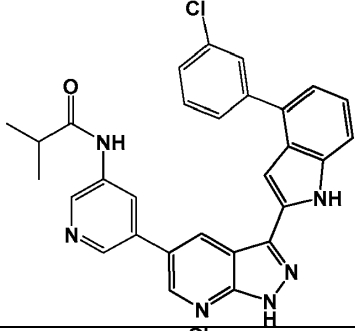
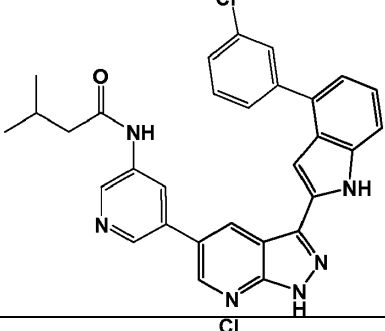
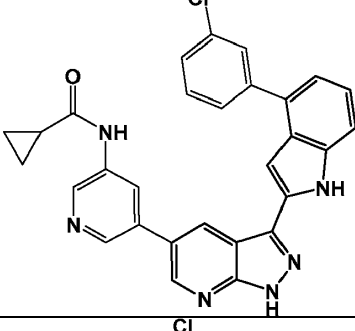
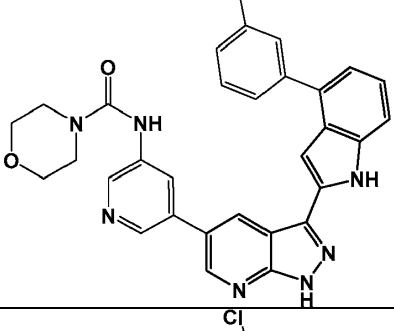
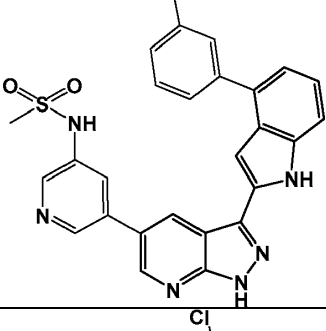
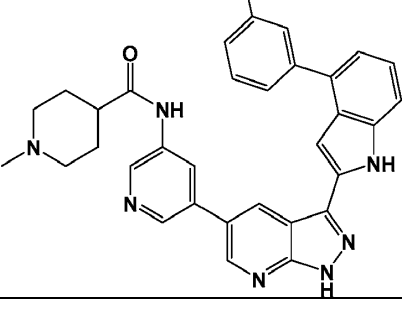
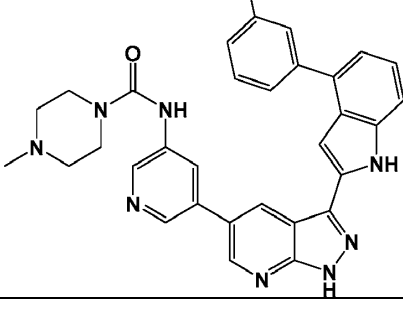
395		396	
397		398	
399		400	
401		402	
403		404	

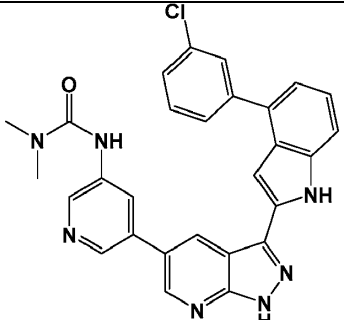
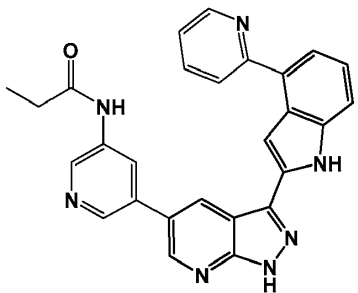
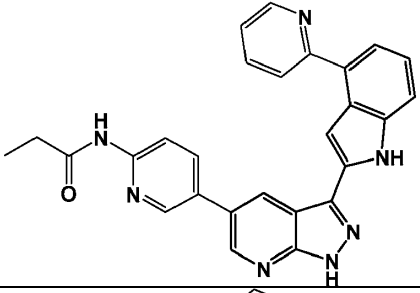
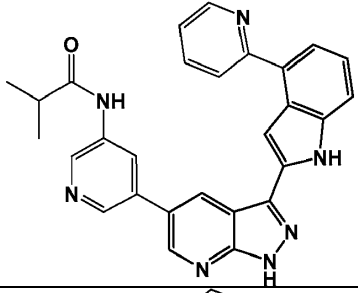
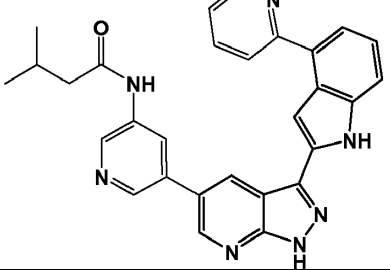
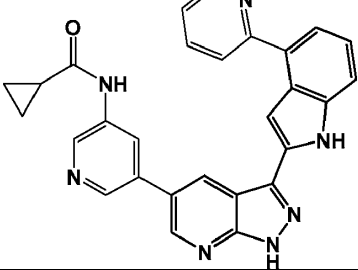
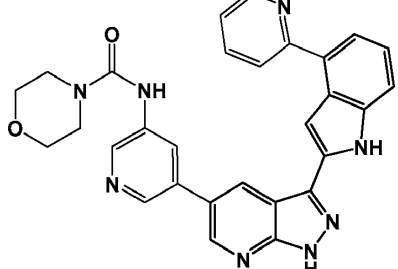
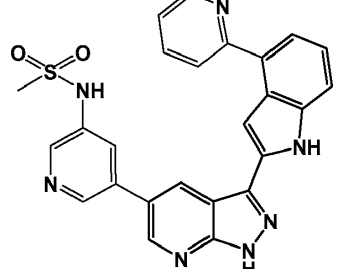
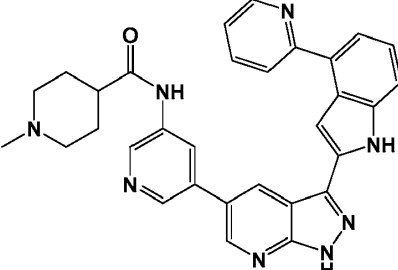
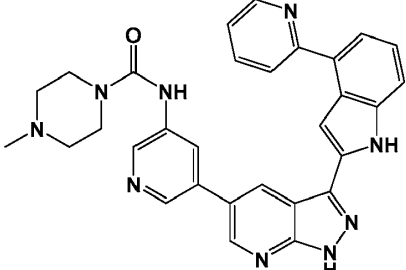
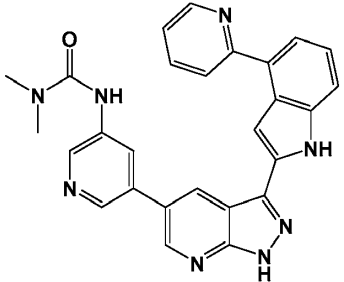
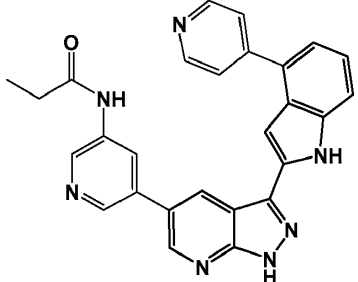
405		406	
407		408	
409		410	
411		412	
413		414	
415		416	

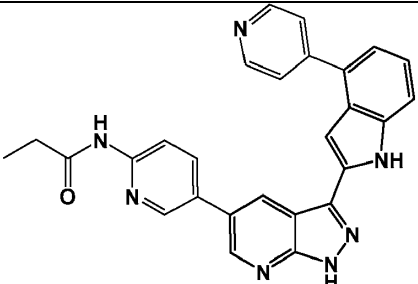
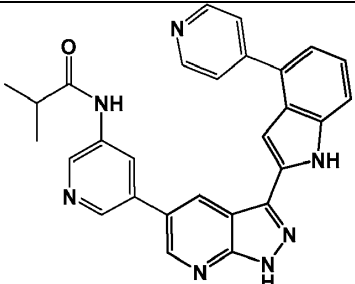
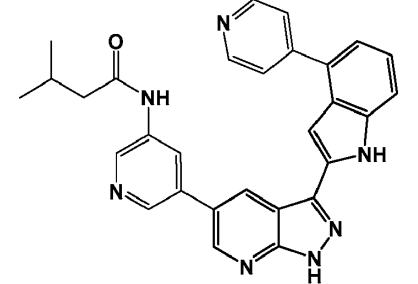
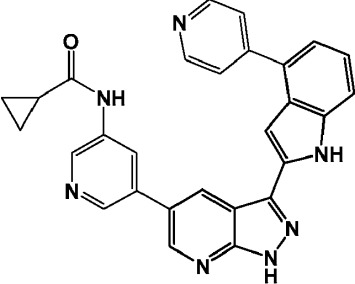
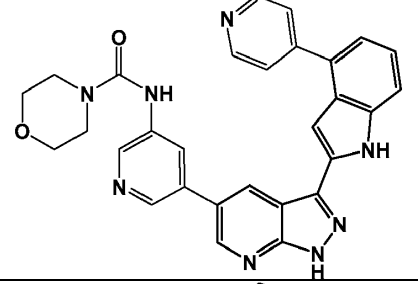
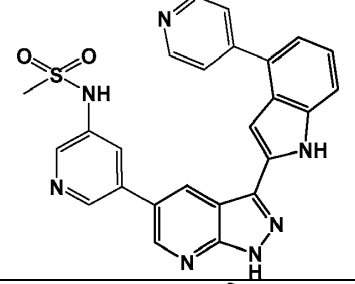
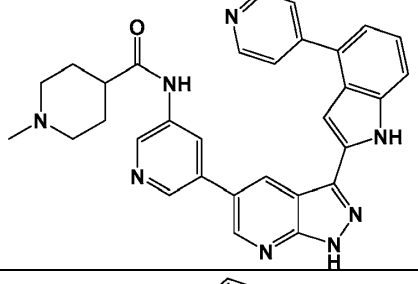
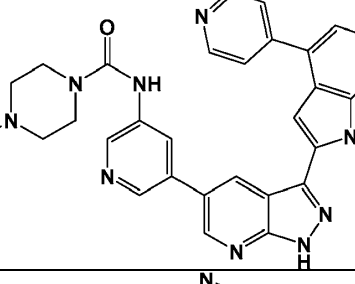
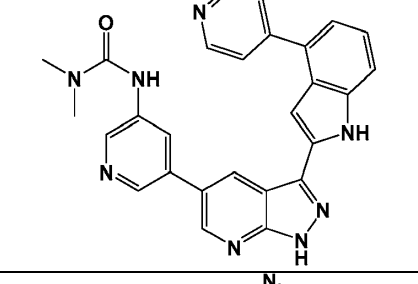
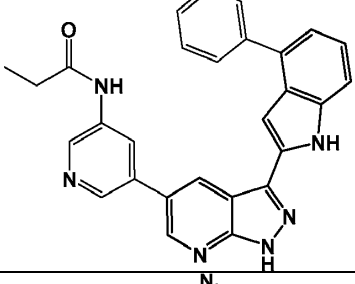
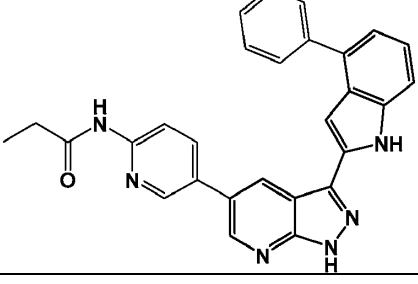
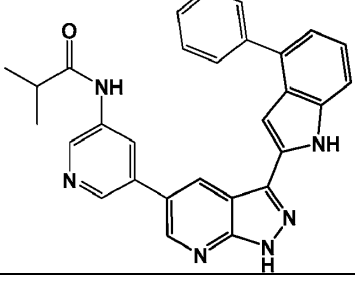
417		418	
419		420	
421		422	
423		424	
425		426	

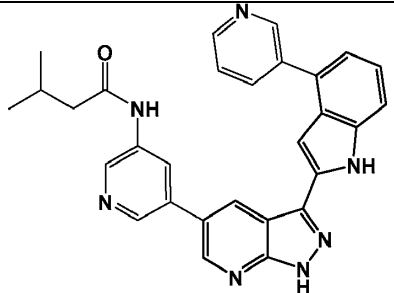
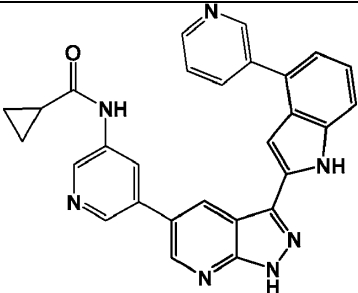
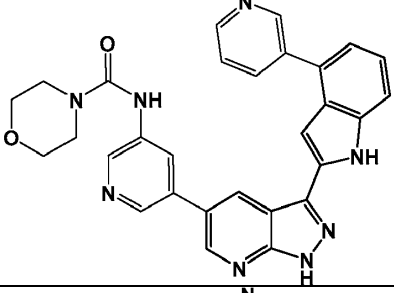
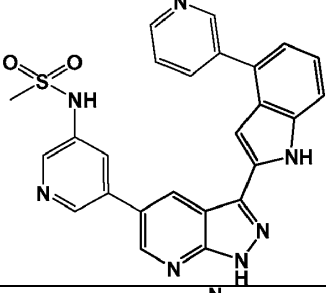
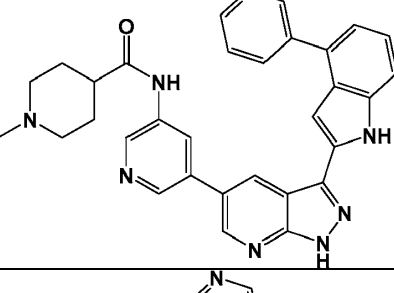
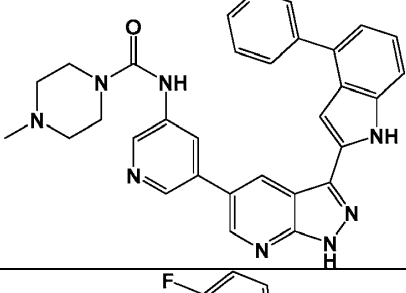
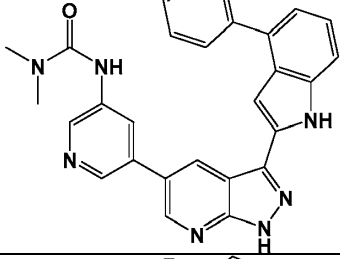
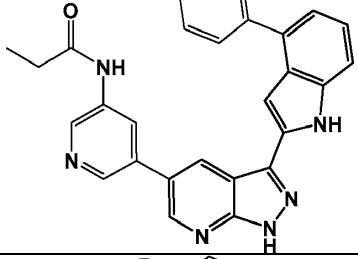
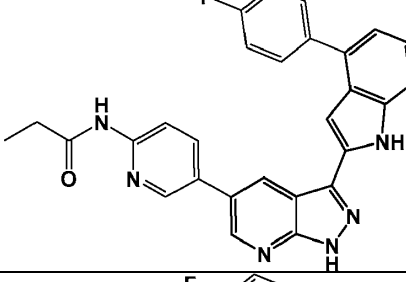
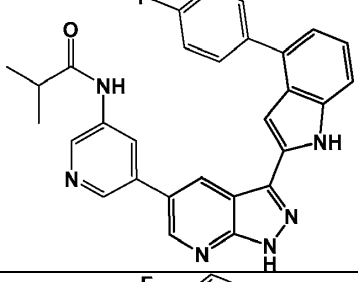
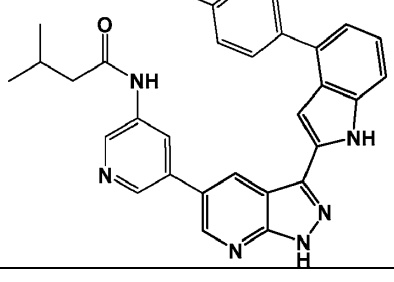
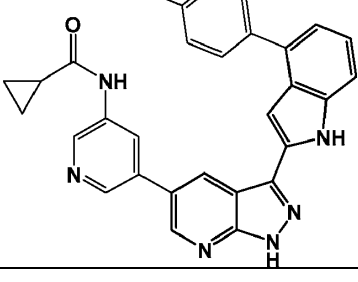
427		428	
429		430	
431		432	
433		434	
435		436	

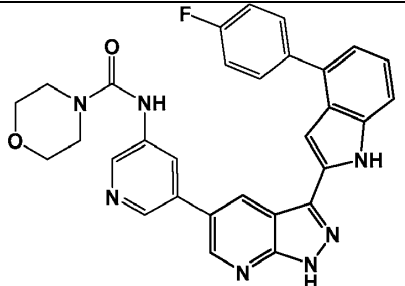
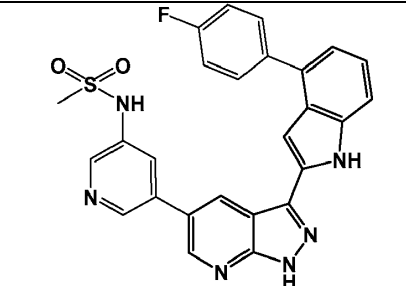
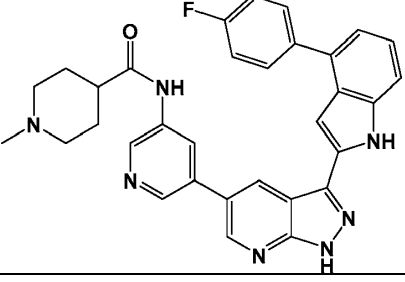
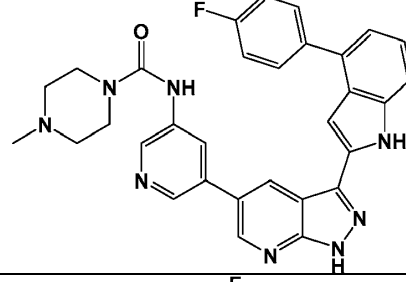
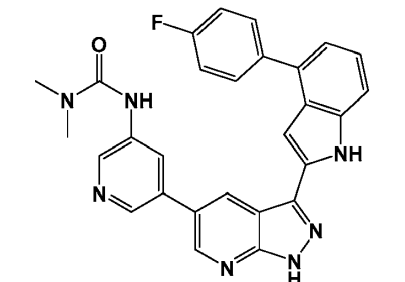
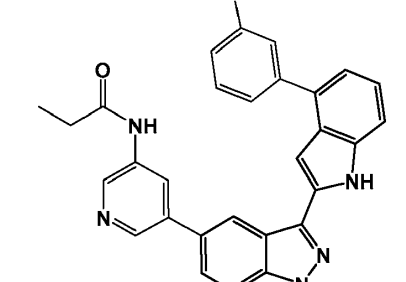
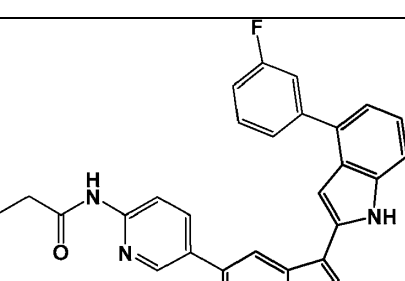
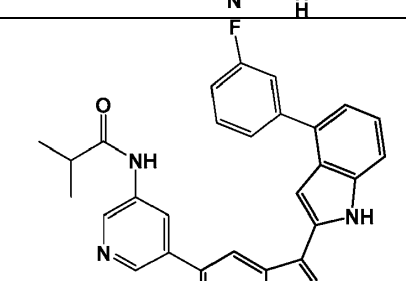
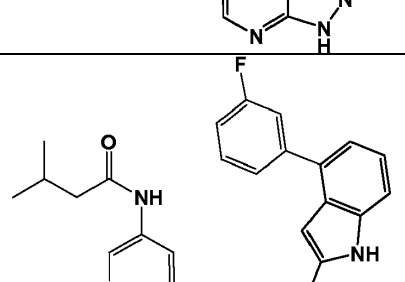
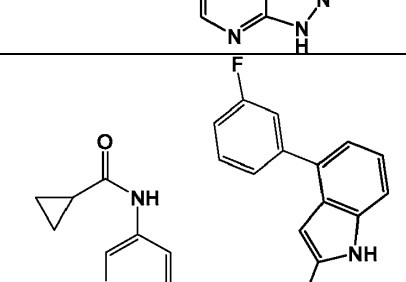
437		438	
439		440	
441		442	
443		444	
445		446	

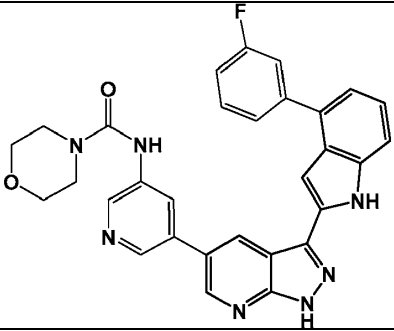
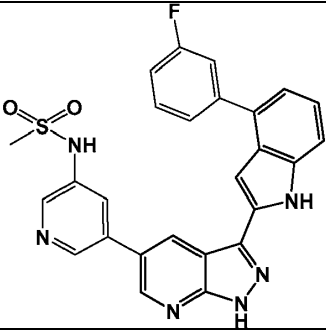
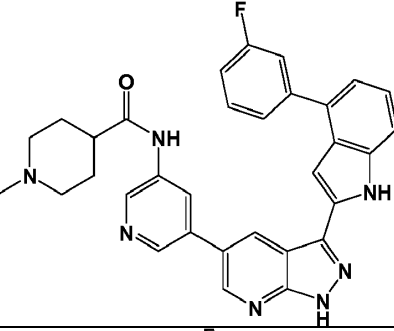
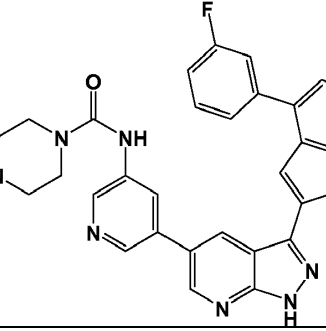
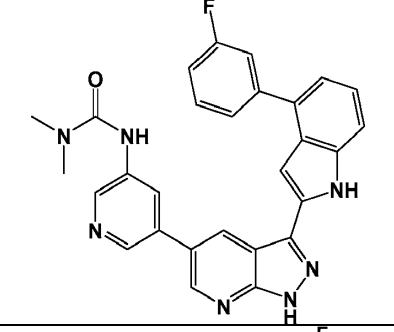
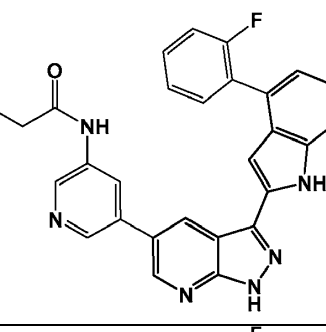
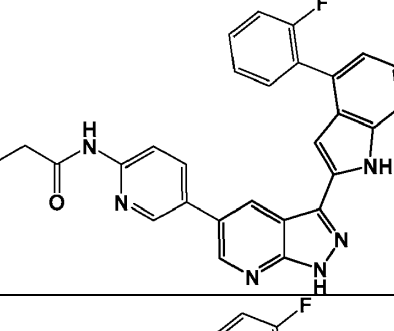
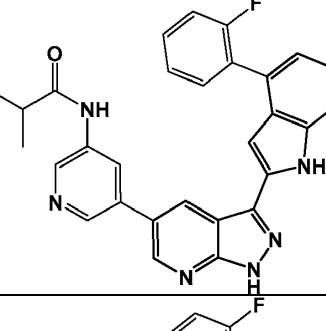
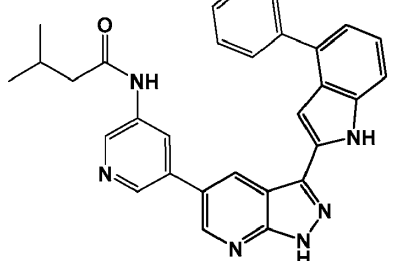
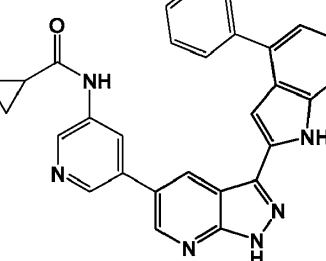
447			
451		452	
453		454	
455		456	
457		458	

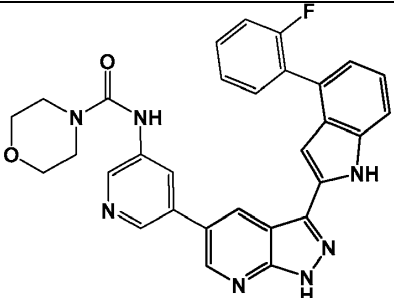
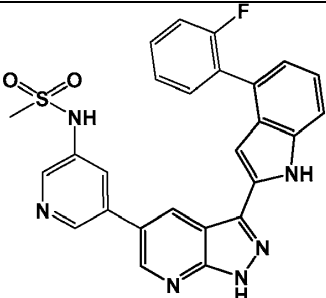
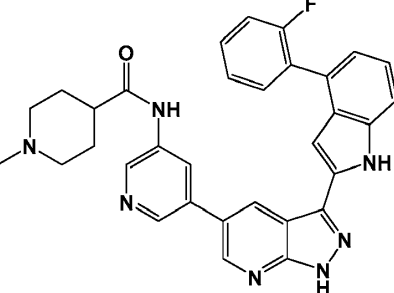
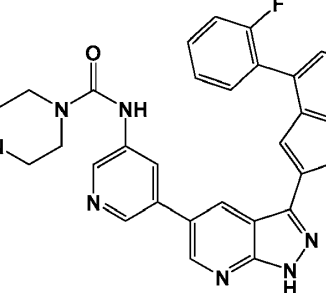
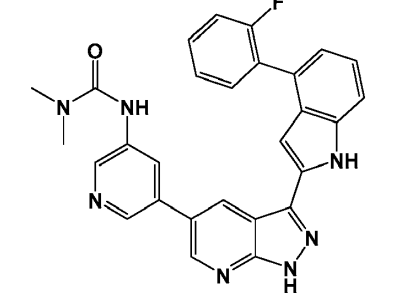
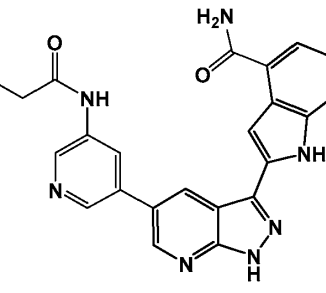
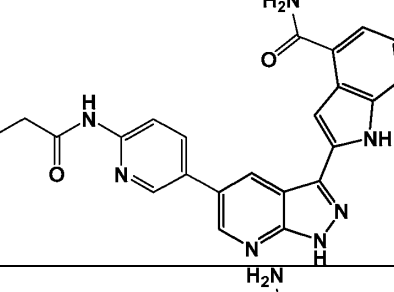
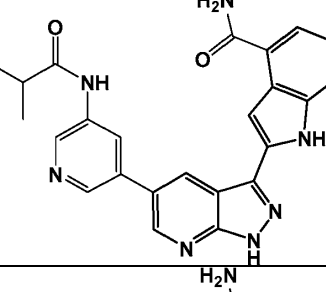
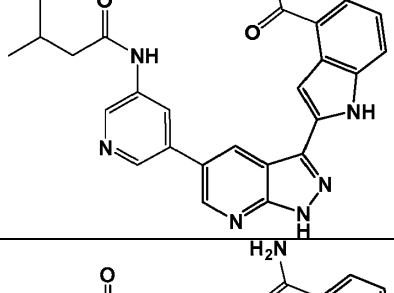
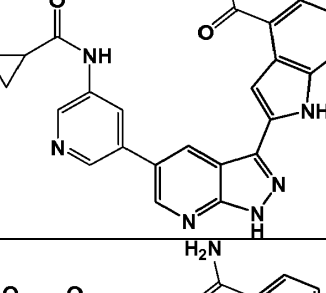
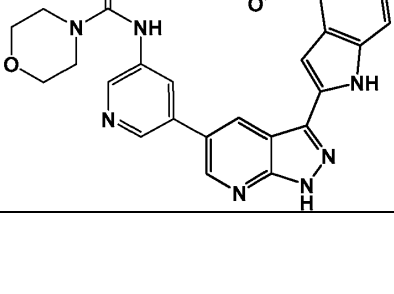
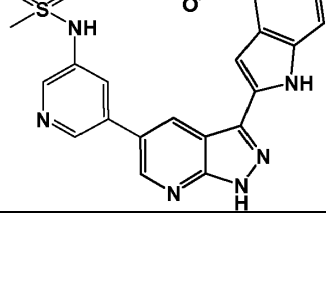
459		460	
461		462	
463		464	
465		466	
467		468	
469		470	

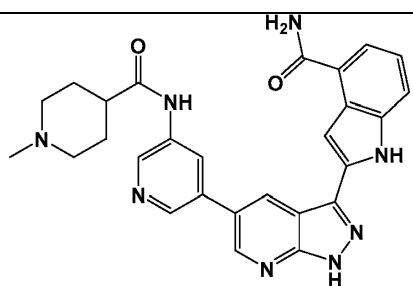
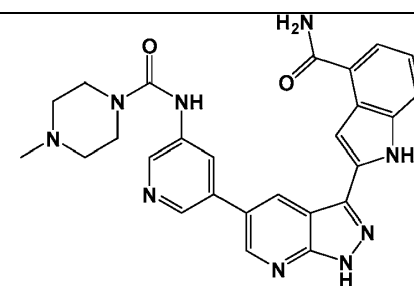
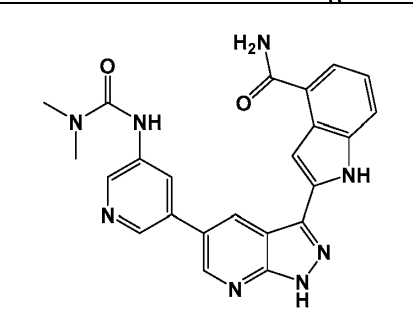
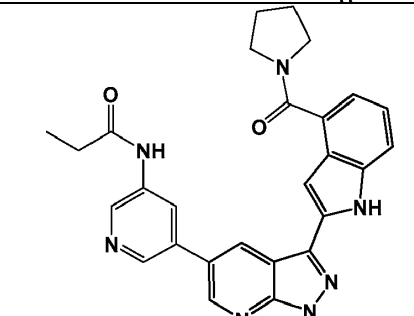
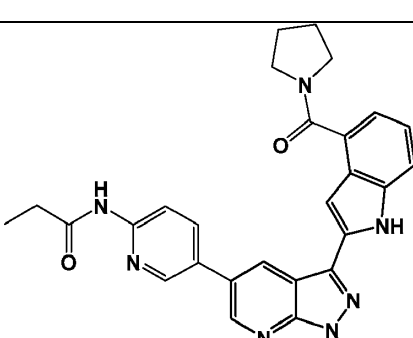
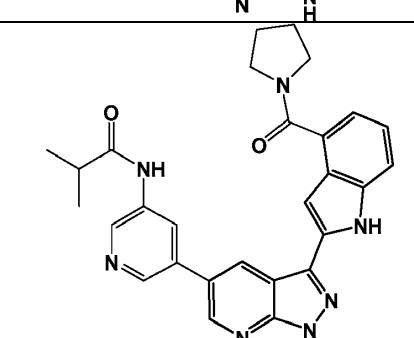
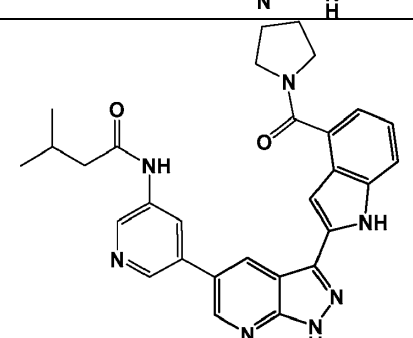
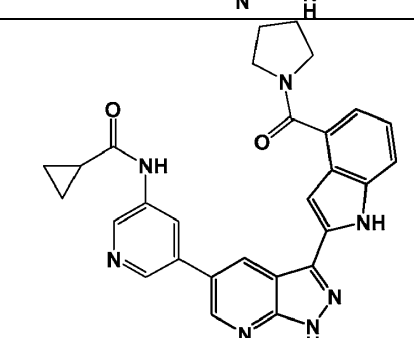
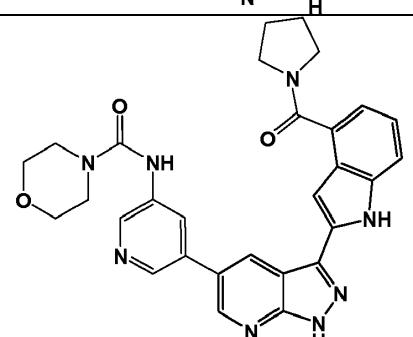
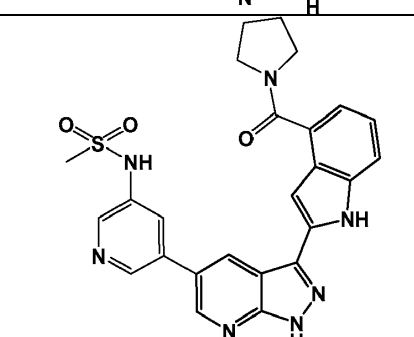
471		472	
473		474	
475		476	
477		478	
479		480	
481		482	

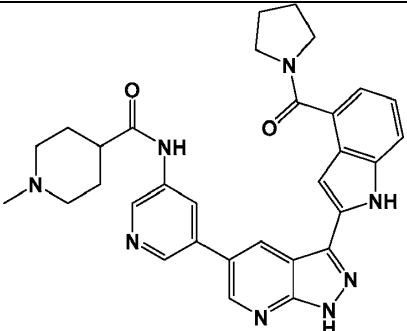
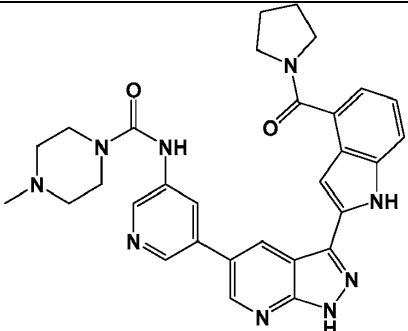
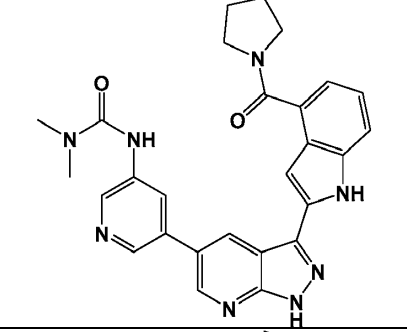
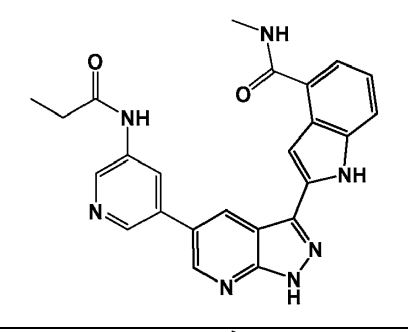
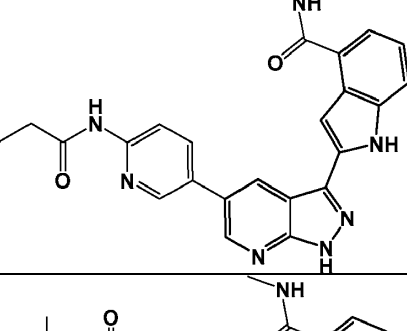
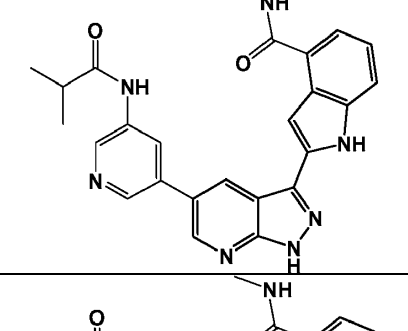
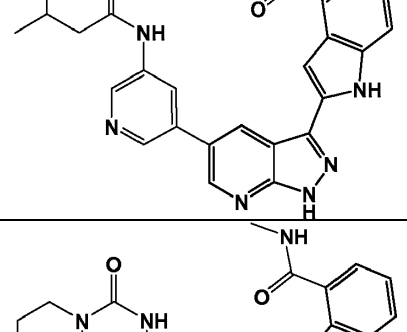
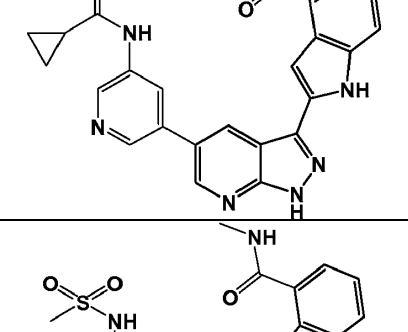
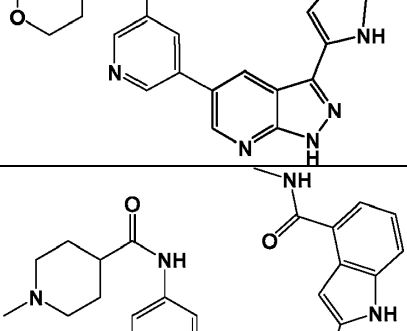
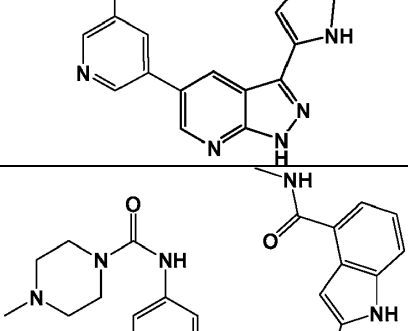
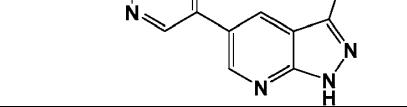
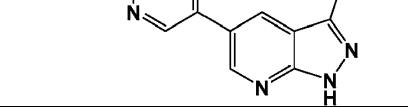
483		484	
485		486	
487		488	
489		490	
491		492	
493		494	

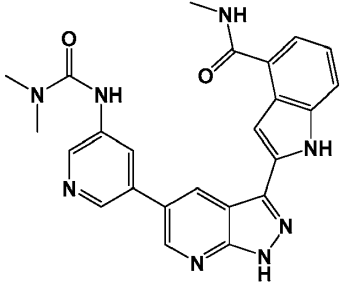
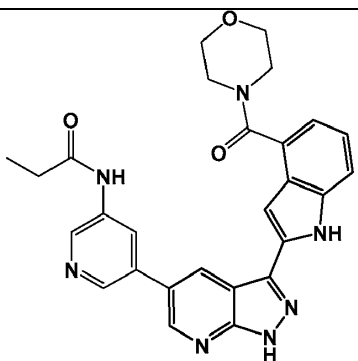
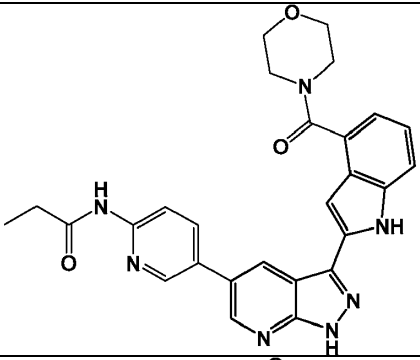
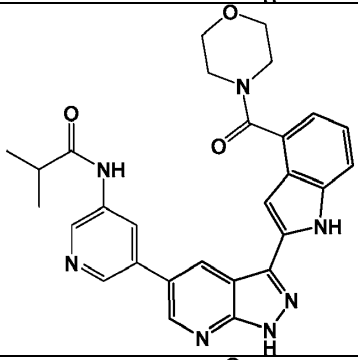
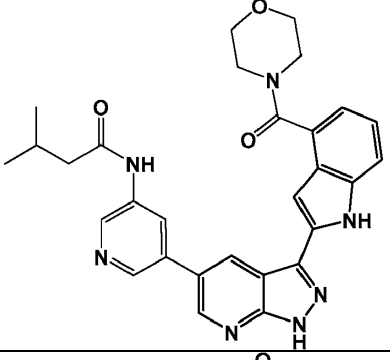
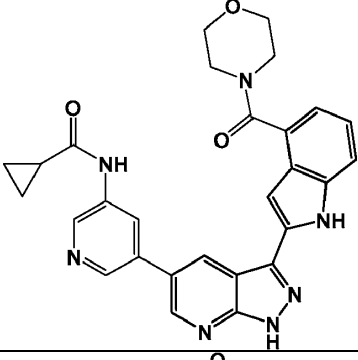
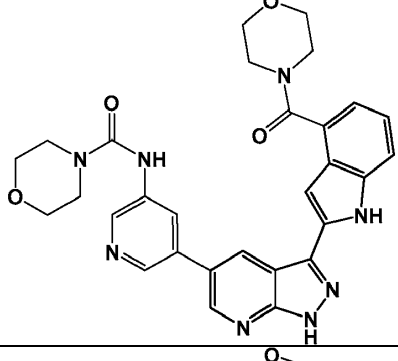
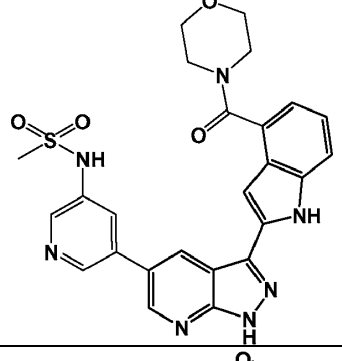
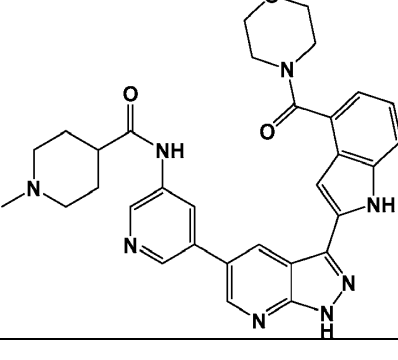
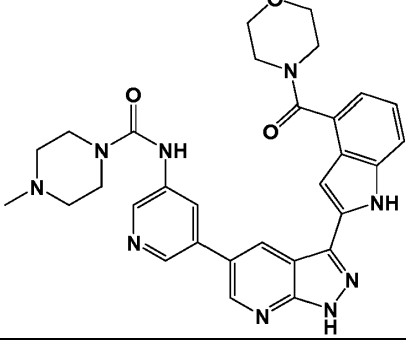
495		496	
497		498	
499		500	
501		502	
503		504	

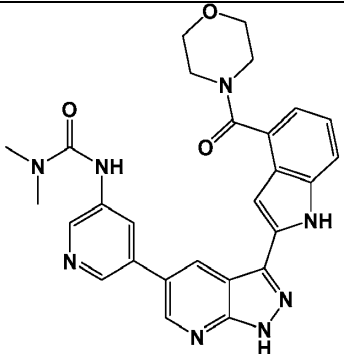
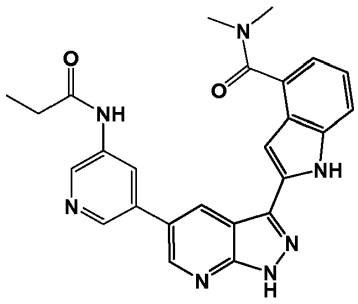
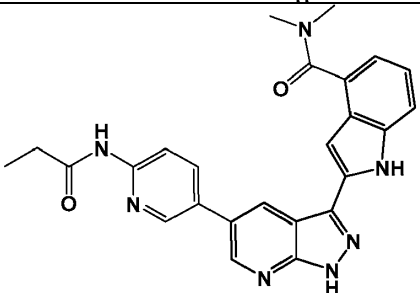
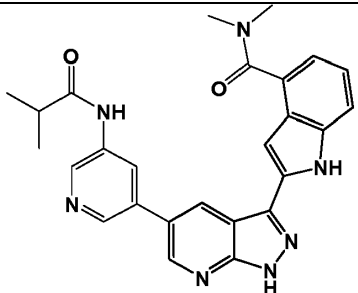
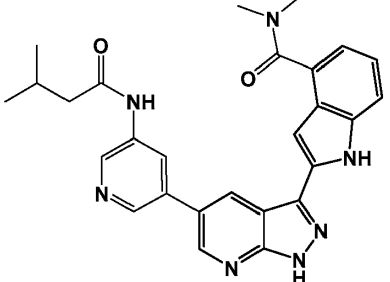
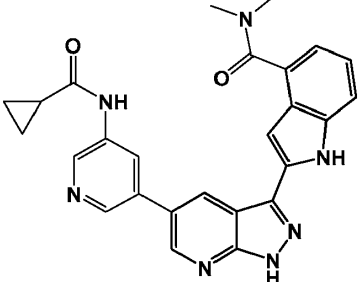
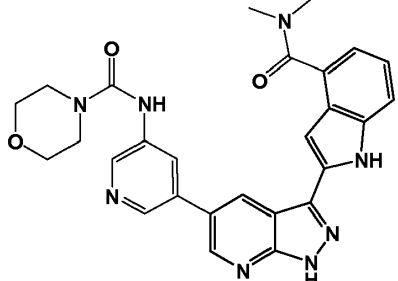
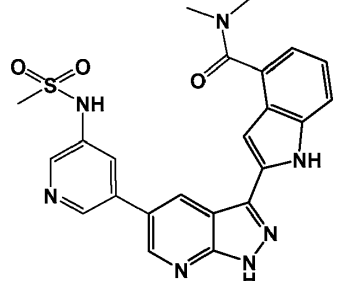
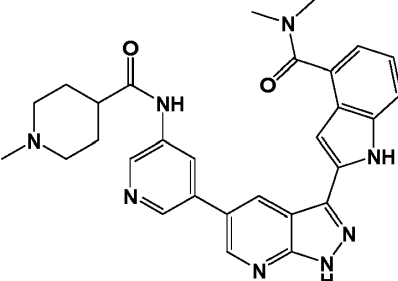
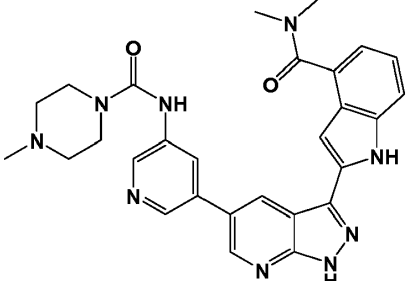
505		506	
507		508	
509		510	
511		512	
513		514	

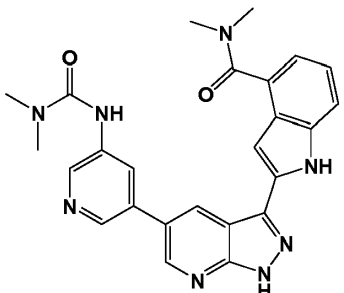
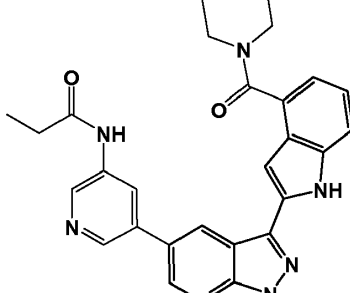
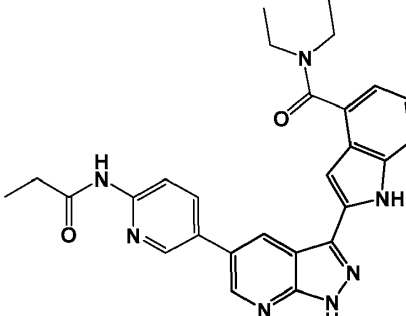
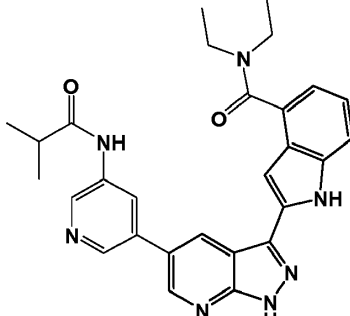
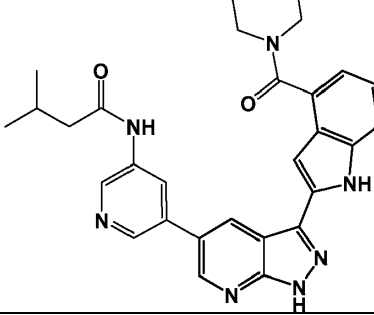
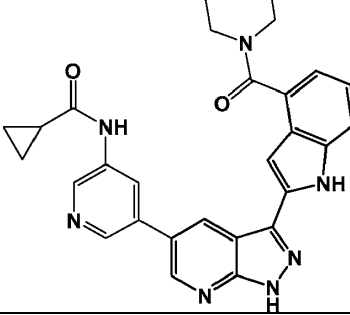
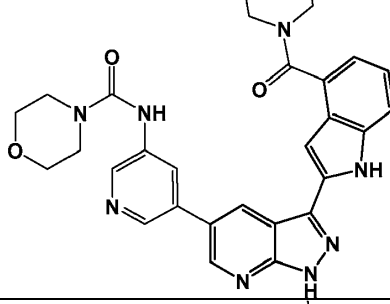
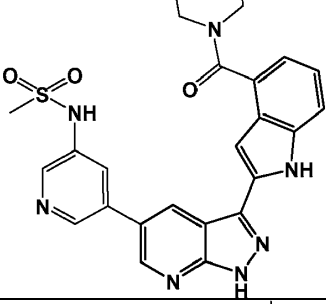
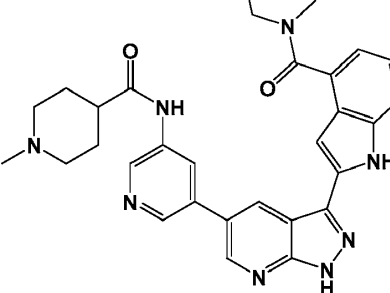
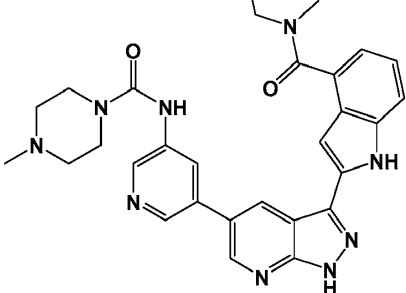
515		516	
517		518	
519		520	
521		522	
523		524	
525		526	

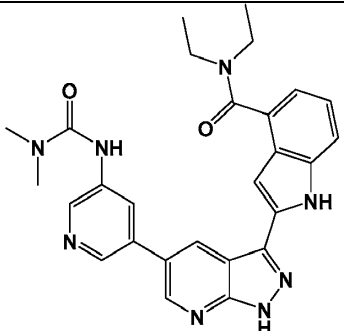
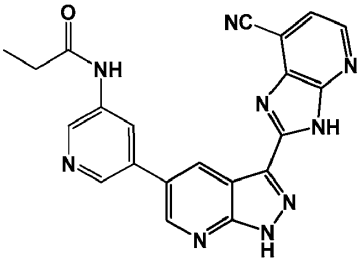
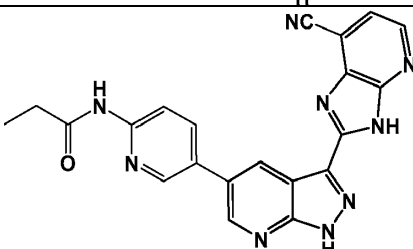
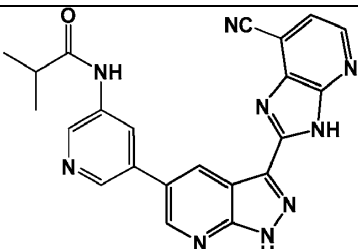
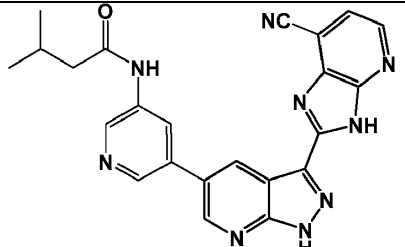
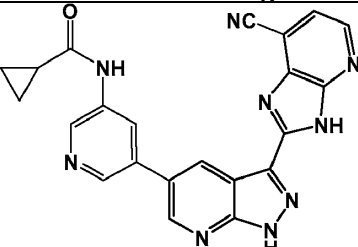
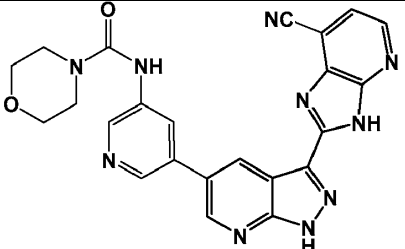
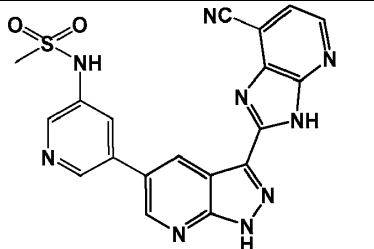
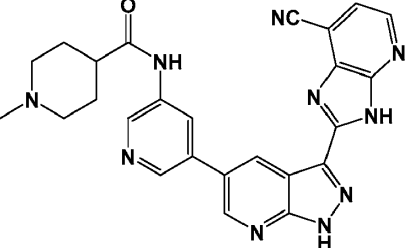
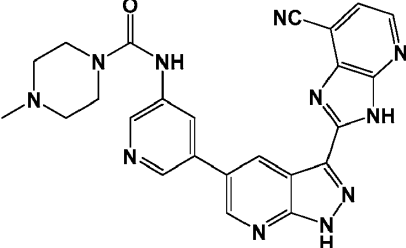
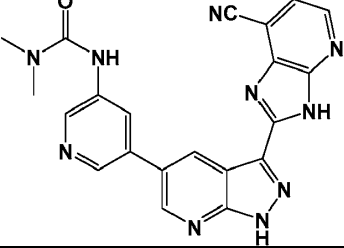
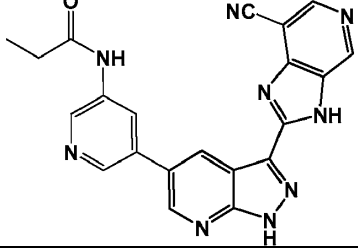
527		528	
529		530	
531		532	
533		534	
535		536	

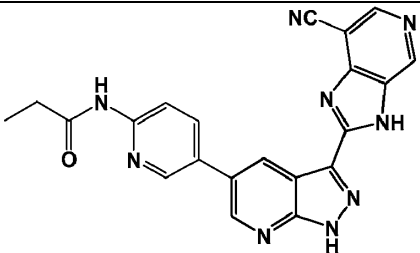
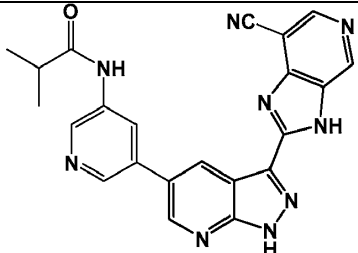
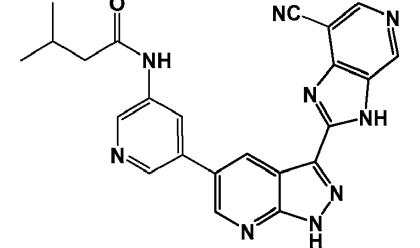
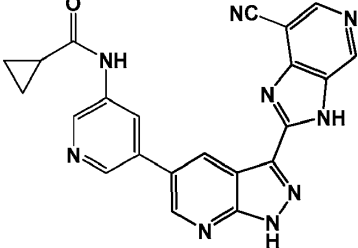
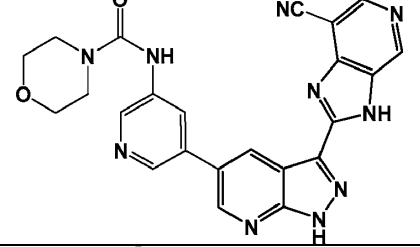
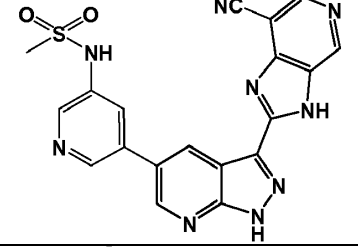
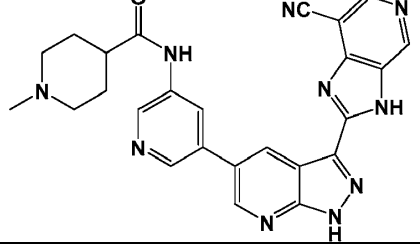
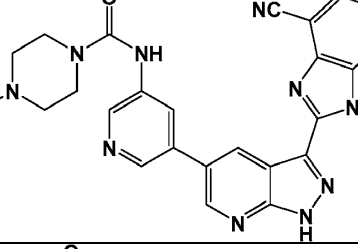
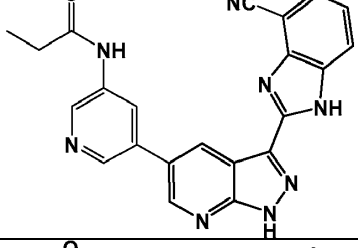
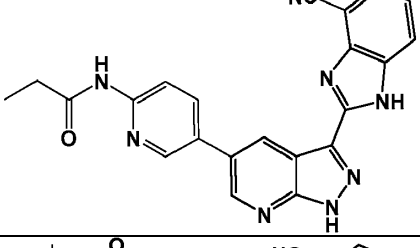
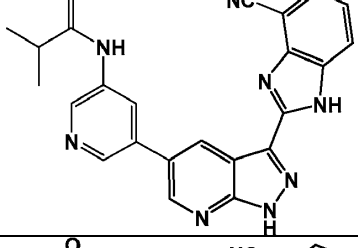
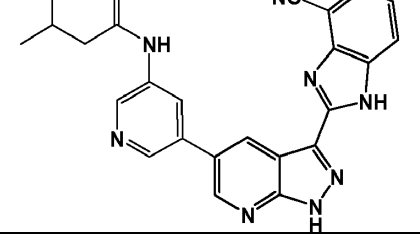
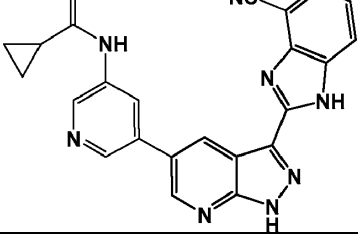
537		538	
539		540	
541		542	
543		544	
545		546	
547		548	

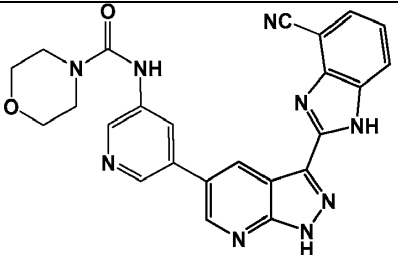
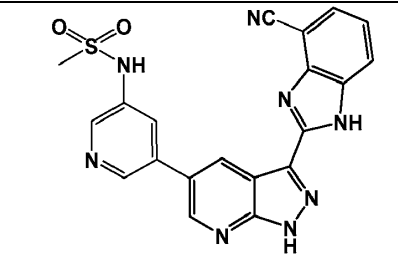
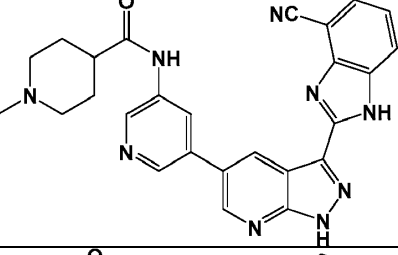
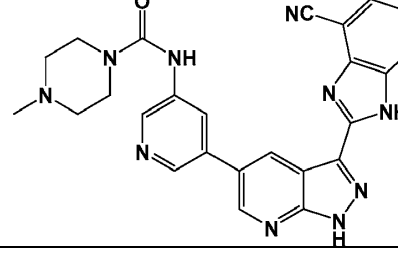
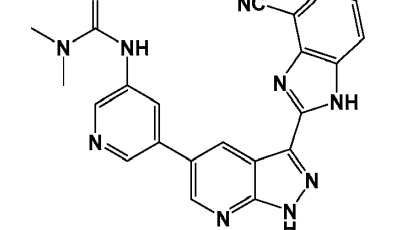
549		550	
551		552	
553		554	
555		556	
557		558	

559		560	
561		562	
563		564	
565		566	
567		568	

569		570	
571		572	
573		574	
575		576	
577		578	

579		580	
581		582	
583		584	
585		586	
587		588	
589		590	

591		592	
593		594	
595		596	
597		598	
		600	
601		602	
603		604	

605		606	
607		608	
609			

Preparación de compuestos

- Se conocen materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de la invención, se hacen mediante métodos conocidos, o están disponibles en el mercado. Será evidente para el experto en la técnica que los métodos para la preparación de los precursores y la funcionalidad relativa a los compuestos reivindicados en el presente documento, por lo general, se describen en la bibliografía. Teniendo en cuenta la bibliografía y esta descripción, el experto en la técnica está bien equipado para preparar cualquiera de estos compuestos
- Se reconoce que el experto en la técnica de la química orgánica puede realizar manipulaciones fácilmente sin necesidad de más dirección, es decir que realizar estas manipulaciones se halla dentro del alcance y la práctica del experto en la técnica. Estas incluyen la reducción de compuestos de carbonilo a sus alcoholes correspondientes, la alquilación reductiva de aminas, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas tanto electrófilas como nucleófilas, eterificaciones, esterificación, saponificación y similares. Estas manipulaciones se analizan en textos estándar como March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 6ª Ed., John Wiley & Sons (2007), Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry 5ª Ed., Springer (2007), Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations, 2ª Ed., John Wiley & Sons (1999) (que se incorporan por referencia en su totalidad) y similares.
- El experto en la técnica apreciará fácilmente que ciertas reacciones se realizan mejor cuando se protege o enmascara otra funcionalidad en la molécula, lo que evita cualquier reacción secundaria no deseada y/o aumenta el rendimiento de la reacción. Con frecuencia, el experto en la técnica utiliza grupos protectores para conseguir tales aumentos de rendimiento o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la bibliografía y se hallan también dentro del alcance del experto en la técnica. Los ejemplos de muchas de estas manipulaciones pueden encontrarse, por ejemplo, en T. Greene y P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 4ª Ed., John Wiley & Sons (2007), incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los siguientes esquemas de ejemplo siguientes se proporcionan como guía para el lector y representan métodos preferidos para la preparación de los compuestos ilustrados en el presente documento. Estos métodos no son limitantes y será evidente que es posible emplear otras rutas para preparar estos compuestos. Tales métodos incluyen específicamente técnicas químicas de fase sólida y química combinatoria. El experto en la técnica está perfectamente equipado para preparar estos compuestos por los métodos dados en la bibliografía y esta descripción. La numeración de los compuestos usada en los esquemas sintéticos representados a continuación se refiere únicamente a los esquemas específicos, y no debe interpretarse o confundirse con la misma numeración en otras secciones de la solicitud.

Para ilustrar mejor esta invención se incluyen los siguientes ejemplos. Los ejemplos no deberán interpretarse como específicamente limitantes de la invención. Las variaciones de estos ejemplos dentro del alcance de las

reivindicaciones se encuentran dentro del ámbito de un experto en la técnica y se consideran dentro del alcance de la invención, tal como se describe y se reivindica en el presente documento. El lector reconocerá que el experto en la técnica, equipado con la presente divulgación y con experiencia en la técnica es capaz de preparar y usar la invención sin necesidad de ejemplos exhaustivos.

Las marcas comerciales usadas en este documento son solamente ejemplos y reflejan materiales ilustrativos usados en el momento de la invención. El experto en la técnica reconocerá que son de esperar variaciones del lote, el proceso de fabricación y similares. Por lo tanto, los ejemplos y las marcas comerciales usadas en ellos no son limitantes y no se pretende que sean limitantes, sino que son solamente una ilustración de cómo un experto en la técnica puede elegir llevar a cabo una o más de las realizaciones de la invención.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H) (RMN) se midieron en los disolventes indicados en un espectrómetro de RMN Bruker (Avance TM DRX300, 300 MHz para ^1H o Avance TM DRX500, 500 MHz durante ^1H) o un espectrómetro de RMN Varian (Mercury 400BB, 400 MHz para ^1H). Las posiciones de los picos se expresan en partes por millón (ppm) a partir de tetrametilsilano. Las multiplicidades de los picos se representan como se indica a continuación, s, singlete; s a, singlete ancho; d, doblete; d a, doblete ancho; dd, doblete de dobletes; t, triplete; c, cuádruplete; m, multiplete.

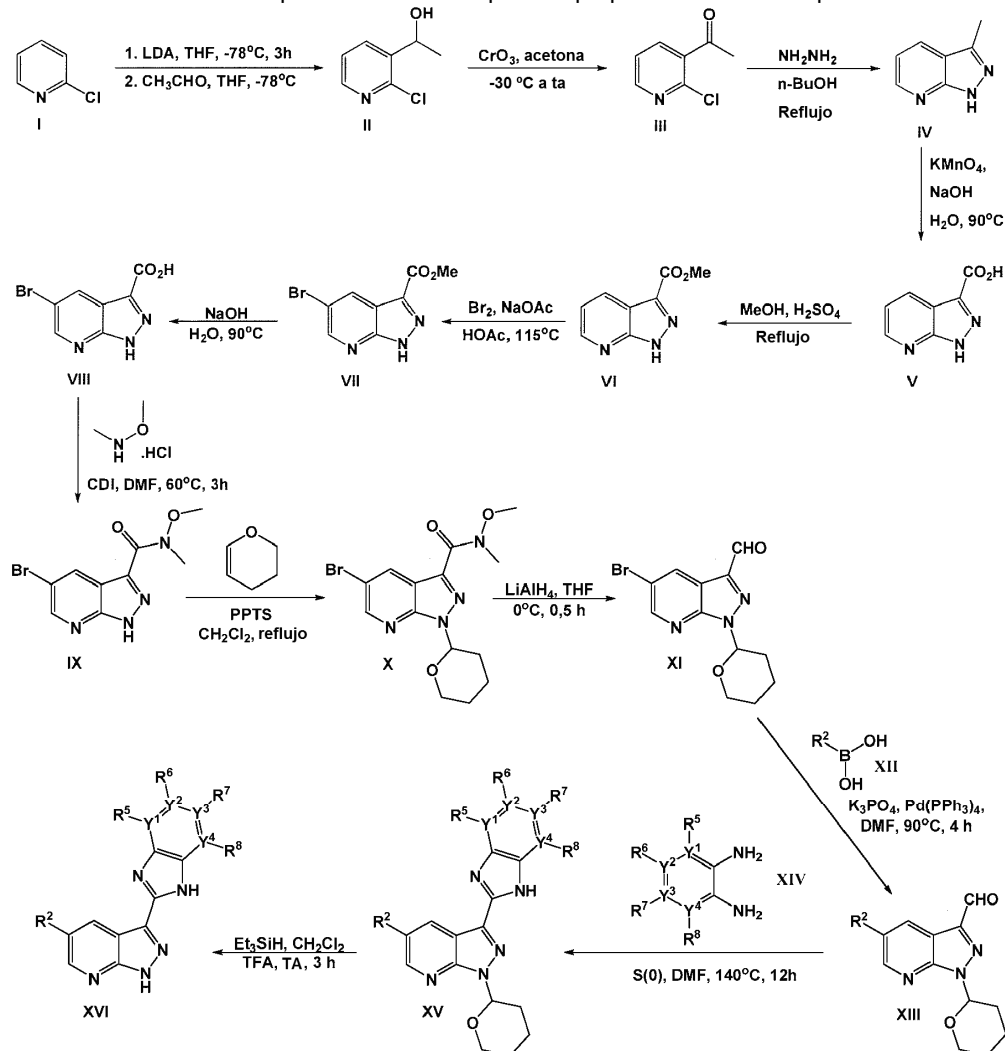
Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

salmuera = cloruro sódico acuoso saturado
 CDCl_3 = cloroformo deuterado
 CDI = 1,1'-carbonildiimidazol
 DCM = diclorometano
 DIPEA = diisopropiletilamina
 DMF = N,N-dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 DMSO-d_6 = dimetilsulfóxido deuterado
 ESIMS = espectrometría de masas por pulverización de electrones
 EtOAc = acetato de etilo
 EtOH = etanol
 HCl = ácido clorhídrico
 HOAc = ácido acético
 H_2SO_4 = ácido sulfúrico
 KMnO_4 = permanganato potásico
 KOAc = acetato potásico
 K_3PO_4 = fosfato potásico
 LDA = diisopropilamida de litio
 MeOH = metanol
 MgSO_4 = sulfato de magnesio
 Na_2CO_3 = carbonato sódico
 NaHCO_3 = bicarbonato sódico
 NaHSO_4 = bisulfato sódico
 NaOAc = acetato sódico
 NaOH = hidróxido sódico
 NH_4OH = hidróxido de amonio
 RMN = resonancia magnética nuclear
 Pd/C = paladio (0) sobre carbono
 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ = cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)
 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ = *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0)
 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ = cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
 PPTS = p-toluenosulfonato de piridinio
 p-TsOH = ácido p-toluenosulfónico
t.a. = temperatura ambiente
 S(0) = azufre elemental
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 TLC = cromatografía de capa fina

Los siguientes esquemas ejemplares se proporcionan para el guiado del lector, y representan en su conjunto un método ejemplar para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento. Además, otros métodos para preparar los compuestos de la invención serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. A menos que se indique otra cosa, todas las variables son como se han definido anteriormente.

Procedimientos generales

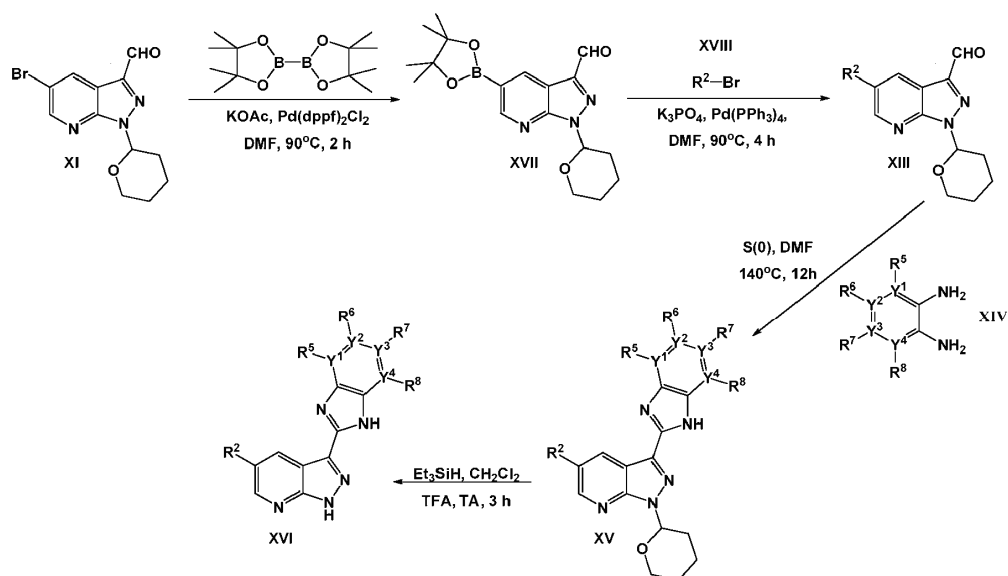
Los compuestos de Fórmula Ia de la presente invención pueden prepararse como se representa en el Esquema 1.



Esquema 1

El Esquema 1 describe un método para la preparación de derivados de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina (XVI) haciendo reaccionar el anión 3 de 2-cloropiridina (I) con acetaldehído para formar 1-(2-cloropiridin-3-il)etanol (II). Después, el alcohol se oxida para dar (III) antes de la ciclación en presencia de hidrazina para dar 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (IV). El metilo se oxida y se esterifica para dar 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (V). El éster (V) se trata con bromo para formar 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (VI). El éster (VI) se trata con bromo para formar 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (VII). El éster (VII) se hidroliza para dar el ácido VIII. El ácido VIII se hizo reaccionar con N,O-dimetilhidroxilamina para formar la amida de Weinreb (IX). Después de la protección de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina NH, la amida de Weinreb se reduce a aldehído XI. Se preparan derivados de 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbaldehído 5-sustituido (XIII) por acoplamiento de Suzuki de 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbaldehído (XI) con diversos derivados de ácido borónico (XII). El aldehído XIII se hace reaccionar con diversas aril/heteroaril-3,4-diaminas sustituidas y sin sustituir (XIV), donde Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son carbono, para formar XV. La desprotección final de nitrógeno de pirazolona produce el derivado de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina deseado (XVI).

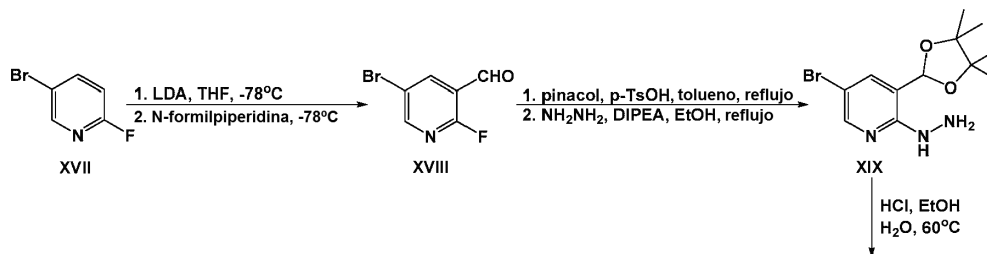
También pueden prepararse compuestos de Fórmula Ia y Ib de la presente invención como se representa en el Esquema 2.



Esquema 2

El Esquema 2 describe un método alternativo para la preparación de derivados de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina (XVI) haciendo reaccionar 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbaldehído (XI) con bis(pinacolato)diboro para formar el borato éster (XVII). El acoplamiento de Suzuki con diversos bromuros (XVIII) o cloruros produce derivados de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina (XIII). El aldehído (XIII) se hace reaccionar con diversas 1,2-diaminas (XIV), donde Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son carbono, para producir (XV). La desprotección final del nitrógeno de pirazol produce los derivados de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina deseados (XVI).

También pueden prepararse compuestos de Fórmula Ic de la presente invención como se representa en el Esquema 3.



Ejemplos de compuestos ilustrativos

La síntesis del intermedio 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbaldehído XI se ha representado anteriormente en el esquema 1.

Etapa 1

Una solución de 2-cloropiridina (I) (9,39 ml, 0,1 mol) en THF anhidro (50 ml) se añadió lentamente a una solución de LDA (solución 2,0 M en THF/hexano/etilbenceno, 50 ml, 0,1 mol) en THF (200 ml) agitada a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La agitación continuó a -78 °C durante 3 h más antes de añadir acetaldehído (6,17 ml, 0,110 mol). La solución se agitó a -78 °C durante 2 h más antes de permitir que la temperatura se elevara a -40 °C. A la solución se le añadió lentamente una solución de agua (4 ml) en THF (40 ml). Cuando la temperatura alcanzó -10 °C, a la solución se le añadió más cantidad de agua (200 ml). La solución se extrajo con éter etílico (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener un residuo viscoso de color pardo. El producto en bruto se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice (1:1 de DCM:hexano → DCM al 100 %) para producir 1-(2-cloropiridin-3-il)etanol (II) en forma de un aceite de color pardo viscoso (6 g, 38,1 mmol, rendimiento del 38 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 1,52 (d, J = 6,41 Hz, 3 H), 2,51 (s a, 1 H), 5,24 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,97 (dd, J = 7,72, 1,70, 1 H), 8,27 (dd, J = 7,72, 1,79, 1 H).

Etapa 2

A una solución de 1-(2-cloropiridin-3-il)etanol (II) en acetona seca a -30 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones óxido de cromo (VI) (1,80 g, 18 mmol). La solución se agitó adicionalmente durante 15 min a -30 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de

añadir isopropanol (10 ml). La solución se hizo alcalina añadiendo lentamente una solución saturada de NaHCO_3 . La solución se filtró a través de un lecho de Celite. Los sólidos se lavaron por DCM. La fase orgánica del filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona (III) en forma de un líquido de color pardo (0,72 g, 4,63 mmol, rendimiento del 77 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 2,71 (s, 3 H), 7,35 (dd, J = 7,63, 4,80 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 7,54, 1,88 Hz, 1 H), 8,55 (dd, J = 4,71, 1,88 Hz, 1 H).

Etapa 3

A una solución de 1-(2-Cloropiridin-3-il)etanona (III) (0,311 g, 2 mmol) en n-butanol (10 ml) se le añadió hidrazina hidrato (1,45 ml, 30 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche. La solución se enfrió y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (IV) en forma de un sólido de color blanco (192 mg, 1,44 mmol, rendimiento del 72 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 2,64 (s, 3 H), 7,14 (dd, J = 8,01, 4,62 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J = 7,54, 1,88 Hz, 1 H), 8,59 (dd, J = 4,52, 1,32 Hz, 1 H), 11,68 (s a, 1 H).

Etapa 4

A una solución de NaOH (0,88 g, 22 mmol) en agua (20 ml) se le añadió 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (IV) (0,4 g, 3 mmol). La suspensión se calentó a 80 °C hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió lentamente una solución de KMnO_4 (1,73 g, 11 mmol) en agua (180 ml) durante 2 h mientras se calentaba la solución a 80 °C. La solución se calentó a 90 °C durante 2 h más hasta que se observó la desaparición completa del material de partida por TLC. La solución se enfrió a 70 °C y se filtró a través de una capa de Celite. Los sólidos se lavaron mediante agua en ebullición. El filtrado combinado se enfrió a 0 °C, se acidificó con H_2SO_4 conc. a pH = 2 y se extrajo con n-butanol (2 x 10 ml). La capa de n-butanol se concentró a presión reducida para obtener un residuo de color blanco que se disolvió en DCM añadiendo una cantidad mínima de MeOH y después se filtró. El filtrado se concentró para dar ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico (V) en forma de un sólido de color blanco (390 mg, 2,39 mmol, rendimiento del 81 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 7,37 (dd, J = 8,10, 4,52 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J = 7,54, 1,88 Hz, 1 H), 8,62 (dd, J = 4,52, 1,32 Hz, 1 H), 14,37 (s a, 1 H).

Etapa 5

A una solución de ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico (V) (0,39 g, 2,4 mmol) en MeOH seco (10 ml) se le añadió H_2SO_4 concentrado (4 gotas) y se calentó a reflujo durante 6 h en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre DCM y una solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice (DCM al 100 % $\rightarrow$ 100:3 de DCM:MeOH) para producir 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (VI) en forma de un sólido de color blanco (382 mg, 2,16 mmol, rendimiento del 90 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 4,08 (s, 3 H), 7,38 (m, 1 H), 8,63 (dd, J = 8,10, 1,51 Hz, 1 H), 8,72 (dd, J = 4,62, 1,41 Hz, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ m/z 178,2 (M+H).

Etapa 6

Una mezcla de 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (VI) (0,177 g, 1 mmol), acetato sódico (0,492 g, 6 mmol) y bromo (0,308 ml, 6 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se calentó durante una noche a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente. La solución se enfrió y se vertió en agua. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a temperatura ambiente al vacío. El producto en bruto se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice (DCM al 100 % $\rightarrow$ 100:2 de DCM:MeOH) para producir 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (VII) en forma de un sólido de color blanco (78 mg, 0,31 mmol, rendimiento del 30 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 3,95 (s, 3 H), 8,62 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 3,01 Hz, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}_2$ m/z 256,3 (M+H).

Etapa 7

Una suspensión de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (VII) (70 mg, 0,27 mmol) en una solución acuosa 1 N de NaOH (20 ml) se calentó a 90 °C durante 3 h hasta que la solución se volvió transparente. Después, la solución se enfrió a 0 °C y se acidificó con una solución al 10 % de HCl. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron a temperatura ambiente al vacío para dar ácido 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico (VIII) en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 0,25 mmol, rendimiento del 92 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 8,58 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 8,66 (d, J = 3,01 Hz, 1 H); ESIMS observado para $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}_2$ m/z 242,1 (M+H).

Etapa 8

A una solución de ácido 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico (VIII) (0,242 g, 1 mmol) en DMF seca (5 ml) se le añadió CDI (0,178 g, 1,1 mmol) y se calentó durante 3 h a 65 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a temperatura ambiente y a la solución se le añadió clorhidrato de N,O-dimetil hidroxilamina (0,107 g, 1,1 mmol). La solución se calentó de nuevo durante 3 h a 65 °C en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó sucesivamente con una solución al 10 % de HCl, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (IX) en forma de un sólido de color blanco (260 mg, 0,91 mmol, rendimiento del 92 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 3,55 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 8,59 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 3,01 Hz, 1 H); ESIMS observado para C₉H₉BrN₄O₂ m/z 285,4 (M+H).

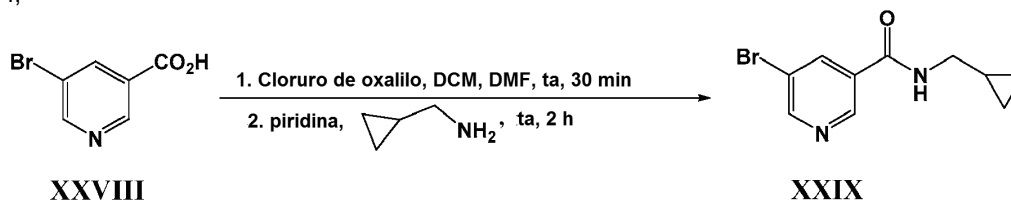
Etapa 9

A una solución de 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (IX) (0,250 g, 0,88 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (0,179 ml, 1,98 mmol) y PPTS (22 mg, 0,08 mmol) y se calentó a reflujo durante 5 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió otro equivalente de 3,4-dihidro-2H-pirano (0,179 ml, 1,98 mmol) y PPTS (22 mg, 0,08 mmol) y la solución se calentó adicionalmente a reflujo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió, se diluyó con DCM, se lavó posteriormente con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (X) en forma de un líquido viscoso (302 mg, 0,82 mmol, rendimiento del 93 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 1,51-1,62 (m, 2 H), 1,91-2,13 (m, 2H), 2,33-2,44 (m, 2H), 3,40 (s, 3 H), 3,66 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,87-3,98 (m, 1 H), 6,07 (dd, J = 10,07, 2,52 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 3,01 Hz, 1 H); ESIMS observado para C₁₄H₁₇BrN₄O₃ m/z 369,4 (M+H).

Etapa 10

A una solución de 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (X) (0,290 g, 0,78) en THF seco (5 ml) agitada a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro de litio y aluminio (36 mg, 0,94 mmol). La solución se agitó adicionalmente a 0 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió con una solución 0,4 N de NaHSO₄ (10 ml). La solución se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó posteriormente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbaldehído (XI) en forma de un líquido viscoso (218 mg, 0,70 mmol, rendimiento del 91 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 1,52-1,74 (m, 2 H), 1,95-2,18 (m, 2H), 2,37-2,49 (m, 2H) 3,87-3,98 (m, 1 H), 3,99 (m, 1H), 6,18 (dd, J = 10,20, 2,39 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 8,85 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 10,16 (s, 1 H); ESIMS observado para C₁₂H₁₂BrN₃O₂ m/z 310,4 (M+H).

La preparación del intermedio 5-bromo-N-(ciclopropilmetil) nicotinamida (XXIX) se representa a continuación en el Esquema 4,

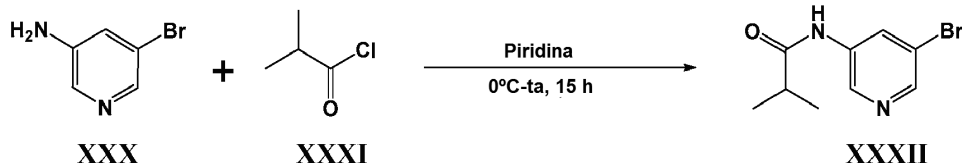


Esquema 4

Etapa 1-2

A una solución de ácido 5-bromonicotínico (XXVIII) (1,01 g, 5 mmol) en DCM seco (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de oxalilo (0,654 ml, 7,5 mmol) seguido de DMF seca (0,1 ml). La solución se agitó a t.a. durante 30 min. El disolvente se evaporó al vacío antes de añadir piridina seca (10 ml) seguido de ciclopropilmetanamina (0,39 ml, 4,5 mmol). La solución se agitó a t.a. en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La solución se vertió en hielo agua, se basificó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se secaron al vacío para producir 5-bromo-N-(ciclopropilmetil) nicotinamida (XXIX) en forma de un sólido de color blanquecino (0,82 g, 3,2 mmol, rendimiento del 71 %). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm -0,07-0,07 (m, 2H), 0,15-0,29 (m, 2H), 0,68-0,88 (m, 1H), 2,93 (t, J = 6,22 Hz, 2H), 8,20 (t, J = 1,88 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 1,70 Hz, 2H), 8,75 (s, 1H); ESIMS observado C₁₀H₁₁BrN₂O m/z 254, 256 (M+, M+2).

La preparación del intermedio N-(5-bromopiridin-3-il)isobutiramida (XXXII) se representa a continuación en el Esquema 5.

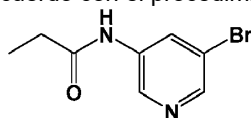


Esquema 5

Etapa 1

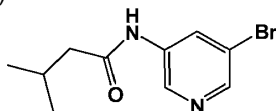
Se disolvió 3-amino-5-bromo piridina (XXX) (1 equiv.) en DCM y se enfrió a 0 °C antes de añadir piridina (2,2 equiv.) y cloruro de isobutirilo (XXXI) (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 h hasta que el análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) para proporcionar N-(5-bromopiridin-3-il)isobutiramida (XXXII) en forma de un sólido de color blanquecino, (rendimiento del 71 %). ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 8,55-8,35 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 1,28-1,27 (d, 6H); ESIMS observado $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 243,05(M+H).

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 5 anterior.



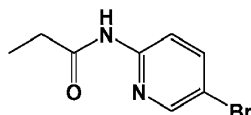
XXXIII

N-(5-bromopiridin-3-il)propionamida (XXXIII): Sólido de color blanquecino (rendimiento del 92 %). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (t, $J = 7,54$ Hz, 3H), 2,36 (c, $J = 7,54$ Hz, 2H), 8,36 (m, 2H), 8,65 (d, $J = 2,07$ Hz, 1H), 10,26 (s, 1H); ESIMS observado $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 231 (M+H).



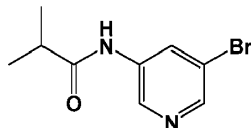
XXXIV

N-(5-bromopiridin-3-il)-3-metilbutanamida (XXXIV): Sólido de color blanquecino, (rendimiento del 67 %), ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 8,55-8,42 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 2,31-2,18 (m, 3H), 1,02-1,01 (d, $J = 6$ Hz, 6H); ESIMS observado $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 258,80 (M+H).



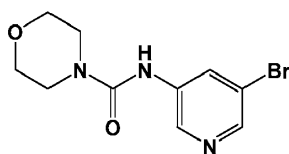
XXXV

N-(5-bromopiridin-2-il)propionamida (XXXV): Sólido de color blanco (rendimiento del 89 %); ESIMS observado $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 231 (M+H).



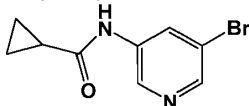
XXXVI

N-(5-bromopiridin-3-il)isobutiramida (XXXVI): Sólido de color blanquecino (rendimiento del 98 %). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (d, $J = 5,6$ Hz, 6H), 2,63 (m, 1H), 8,36 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,67 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 10,24 (s, 1H); ESIMS observado $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 243 (M).



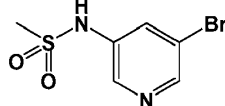
XXXVII

N-(5-bromopiridin-3-il)morfolin-4-carboxamida (XXXVII): Sólido de color castaño (0,82 g, 48 %). ^1H RMN (DMSO-d_6) 3,43-3,45 (m, 4H), 3,60-3,62 (m, 4H), 8,21 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,91 (s, 1H); ESIMS observado $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$ m/z 286 (M+H).



XXXVIII

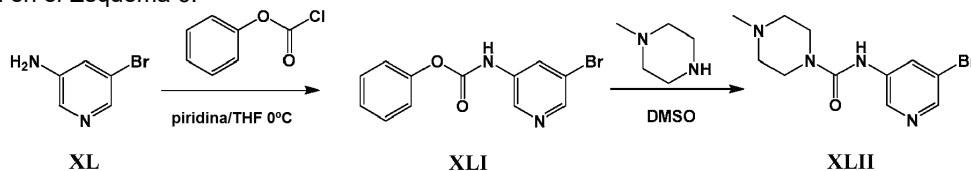
N-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (XXXVIII): Sólido de color blanquecino, (rendimiento del 83 %), ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 8,46-8,39 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,13-1,07 (m, 2H), 0,96-0,90 (m, 2H); ESIMS observado $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 240,85 (M+H).



XXXIX

N-(5-bromopiridin-3-il)metanosulfonamida (XXXIX): Sólido de color blanquecino (rendimiento del 87 %). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ ppm 3,13 (s, 3H), 7,79 (m, 1H), 8,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 10,28 (s, 1H); ESIMS observado $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2$ m/z 252 (M+1).

La preparación del intermedio N-(5-bromopiridin-3-il)-4-metil piperazin-1-carboxamida (XLII) se representa a continuación en el Esquema 6.

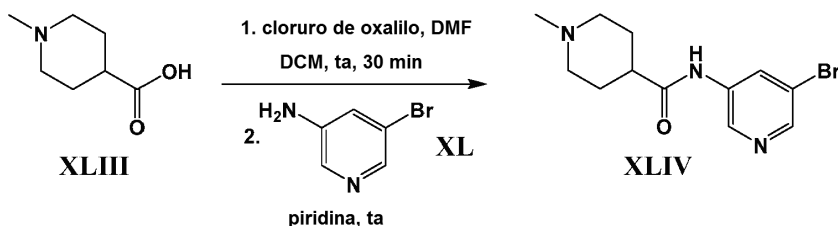


Esquema 6

Etapa 1-2

Se disolvió 3-amino-5-bromopiridina (XL) (1,05 g, 6,0 mmol) en THF (12,0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió piridina (0,61 ml, 7,6 mmol) seguido de cloroformato de fenilo (0,78 ml, 6,2 mmol). El baño de hielo se retiró, y la suspensión se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Después, el producto en bruto se precipitó en DCM/hexano con los sólidos resultantes triturados con hexano para retirar algunas impurezas de color dando como resultado 1,62 g del intermedio 5-bromopiridin-3-ilcarbamato de fenilo (XLI) que se usó sin purificación adicional. Después, el intermedio XLI se disolvió en DMSO (10,5 ml). Después, se añadió gota a gota N-Metilpiperazina (0,60 ml, 5,4 mmol) mediante una jeringa, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se vertió en agua, y el producto se extrajo con isopropanol al 20 %/cloroformo. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice de 25 g de fase normal Thomson eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-10 %/cloroformo para proporcionar N-(5-bromopiridin-3-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida (XLII) (1,15 g, 64 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco. ^1H RMN (DMSO-d_6) 2,20 (s, 3H), 2,31-2,33 (m, 4H), 3,44-3,46 (m, 4H), 8,20-8,21 (m, 1H), 8,25 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H); ESIMS observado $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$ m/z 299 (M+H).

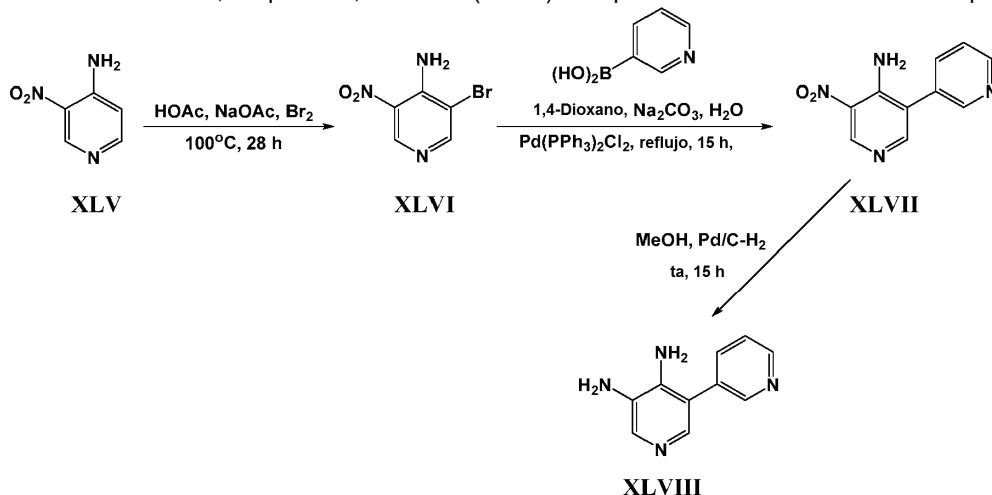
La preparación del intermedio N-(5-bromopiridin-3-il)-1-metil piperidin-4-carboxamida (XLIV) se representa a continuación en el Esquema 7.



Etapas 1-2

Se añadió cloruro de oxalilo (8,67 mmol) seguido de DMF (2 gotas) a una solución de ácido 1-metil piperidin-4-carboxílico (XLIII) (5,78 mmol) en DCM y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Los volátiles se evaporaron al vacío evitando el contacto con el aire. Al residuo se le añadió piridina seguido de la adición de 3-amino-5-bromopiridina (XL) (5,20 mmol). La solución se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de argón. La piridina se evaporó al vacío. El residuo se trató con agua, se basificó por una solución saturada de NaHCO_3 y se lavó con DCM. La capa acuosa se extrajo con n-butanol. La capa orgánica combinada se evaporó. El residuo se disolvió en DCM con la adición de algunas gotas de MeOH. Los sólidos inorgánicos insolubles se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío para obtener N-(5-bromopiridin-3-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (XLIV) en forma de un líquido viscoso de color pardo (0,74 g, rendimiento del 43 %). ^1H RMN (DMSO-d_6) 1,61-1,69 (m, 2H), 1,77-1,79 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,29-2,35 (m, 1H), 2,84-2,87 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,66 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 10,33 (s, 1H); ESIMS observado $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}$ m/z 299 (M+H).

La preparación del intermedio 3,3'-bipiridin-4,5-diamina (XLVIII) se representa a continuación en el Esquema 8.



Etapas 1

Una mezcla de 3-nitropiridin-4-amina (XLV) (10 g, 71,94 mmol) y ácido acético (120 ml) se añadió en un tubo cerrado herméticamente seguido de la adición de NaOAc (29,50 g, 93,52 mmol) y la adición gota a gota de bromo (4,7 ml 359,7 mmol) en agitación. El tubo cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 28 h hasta que el análisis por TLC mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido que se disolvió en agua, se basificó con NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para producir 3-bromo-5-nitropiridin-4-amina (XLVI) en forma de un sólido de color amarillo (12 g, 55 mmol, rendimiento del 77 %). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ ppm 9,19 (s, 1H), 8,58 (s, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}_2$ m/z 217, 219 (M+, M+2).

Etapas 2

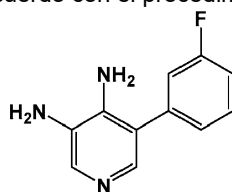
Una solución de 3-bromo-5-nitropiridin-4-amina (XLVI) (6 g, 26 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (3,54 g, 29 mmol), una solución 1 N de Na_2CO_3 (78 ml) y 1,4-dioxano (150 ml) se desgaseó con argón tres veces. A la reacción se le añadió $\text{Pd(PPh}_3)_4\text{Cl}_2$ (927 mg, 5 % en mol) y la solución se calentó a reflujo durante 15 h hasta que el análisis por TLC mostró la reacción completa. La reacción se pasó a través de una capa de Celite y después se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre una columna de

gel de sílice (EtOAc al 100 % → 2:98 de MeOH:DCM) para dar 5-nitro-3,3'-bipiridin-4-amina (XLVII) en forma de un sólido de color amarillo (5 g, 23,1 mmol, rendimiento del 87 %). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz,) δ ppm 9,31 (s, 1H), 8,80-8,79 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ m/z 216,95 (M+H).

Etapa 3

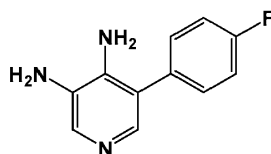
A una solución de 5-nitro-3,3'-bipiridin-4-amina (XLVII) (5 g, 23 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd al 10 %/C. La solución se purgó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 15 h. La suspensión se filtró a través de Celite y después se concentró al vacío para producir 3,3'-bipiridin-4,5-diamina (XLVIII) en forma de un sólido de color blanquecino (3,3 g, 17,7 mmol, rendimiento del 76 %). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz,): δ 8,63-8,53 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 6,13 (s a, 2H), 5,31 (s a, 2H). ESIMS observado $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4$ m/z 187,10 (M+H).

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 8 anterior.



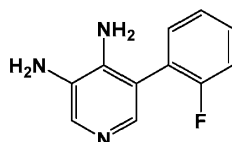
XLIX

5-(3-fluorofenil)piridin-3,4-diamina (XLIX): Aceite viscoso de color pardo (rendimiento del 48 %). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz,): δ 4,72 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,67 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FN}_3$ m/z 204 (M+H).



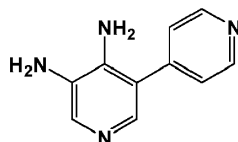
L

5-(4-fluorofenil)piridin-3,4-diamina (L): Sólido de color blanco (rendimiento del 36 %). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz,): δ 4,69 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,67 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FN}_3$ m/z 204 (M+H).



LI

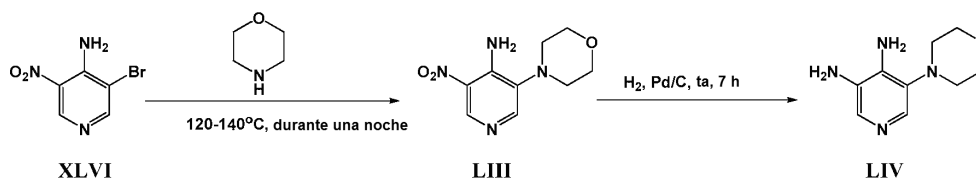
5-(2-fluorofenil)piridin-3,4-diamina (LI): Sólido de color blanquecino (rendimiento del 22 %). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz,): δ 4,70 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,27-7,32 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,68 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FN}_3$ m/z 204 (M+H).



LII

3,4'-bipiridin-4,5-diamina (LII): Sólido de color blanquecino (rendimiento del 87 %). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 4,79 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,41 -7,44 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,60-8,64 (m, 2H). ESIMS observado $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4$ m/z 187,10 (M+H).

La preparación del intermedio 5-morfolinopiridin-3,4-diamina (LIV) se representa a continuación en el Esquema 9.



Esquema 9

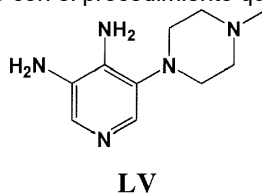
Etapa 1

Una solución de 3-bromo-5-nitropiridin-4-amina (XLVI) (1 equiv.), en morfolina pura en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 120-140 °C durante una noche. La solución se vertió en una mezcla de EtOAc y agua. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para conseguir un residuo. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de cloroformo:MeOH. Las fracciones que contenían el producto se mezclaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con hexano para dar 3-morfolino-5-nitropiridin-4-amina (LIII).

Etapa 2

A una solución de 3-morfolino-5-nitropiridin-4-amina (LIII) (1 equiv.) en MeOH se le añadió Pd al 10 %/C. La solución se purgó con hidrógeno y se agitó durante una noche a t.a. en una atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para producir 5-morfolinopiridin-3,4-diamina (LIV) en forma de un sólido de color púrpura (rendimiento del 37 %). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,09-3,11 (m, 4H), 3,64-3,66 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,33 (s, 1H). ESIMS observado C₉H₁₄N₄O *m/z* 195 (M+H).

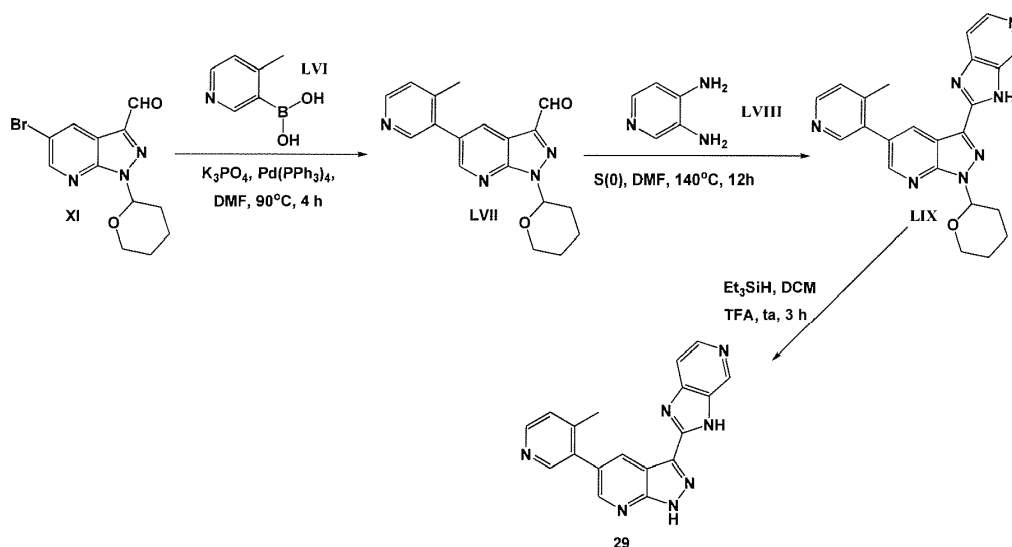
El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Esquema 9 anterior.



5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3,4-diamina (LV): Sólido de color púrpura (rendimiento del 56 %). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,18 (s, 3H), 2,34-2,36 (m, 4H), 3,13-3,16 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 7,31 (s, 1H). ESIMS observado C₁₀H₁₇N₅ *m/z* 208 (M+H).

Ejemplo 1 no inventivo ilustrativo.

La preparación de 3-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-5-(4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (29) se representa a continuación en el Esquema 10.



Esquema 10

Etapas 1

A una solución heterogénea de 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazo[3,4-*b*]piridin-3-carbaldehído (XI) (0,21 g, 0,67 mmol) y K_3PO_4 (0,212 g, 1 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió ácido 4-metil-piridin-3-borónico (LVI) (0,101 g, 0,74 mmol). La solución se purgó con nitrógeno usando un ciclo de nitrógeno/vacío (3 x). A la solución se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol) y se purgó de nuevo con nitrógeno. La solución se calentó a 90 °C durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. La solución se filtró a través de una capa de Celite mientras aún estaba caliente. El Celite se lavó con DCM (3 x). El filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM, y se lavó posteriormente con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 5-(4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazo[3,4-*b*]piridin-3-carbaldehído (LVII). El producto en bruto se usó directamente para la etapa 2 sin purificación adicional. ESIMS observado para $C_{18}H_{18}N_4O_2$ m/z 323,4 (M+H).

Etapas 2

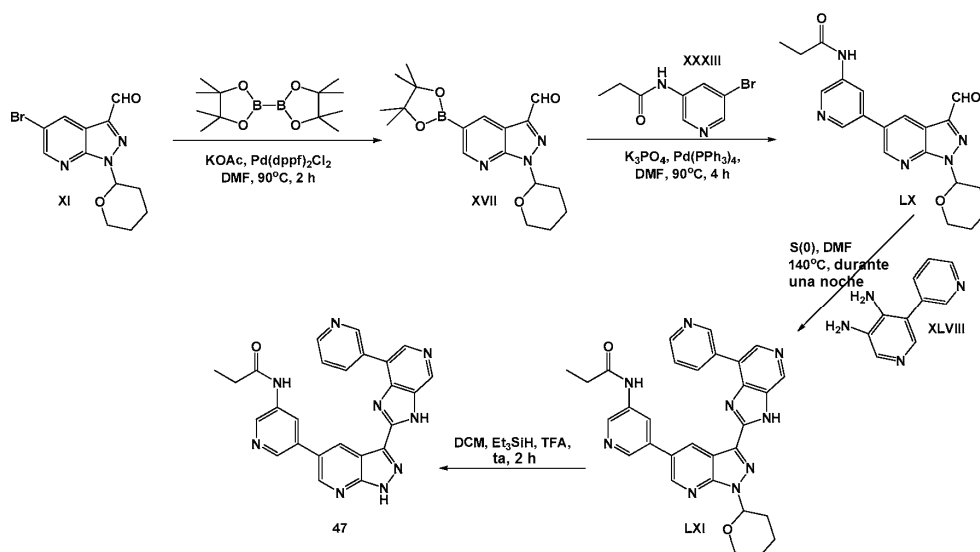
Una solución de 5-(4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazo[3,4-*b*]piridin-3-carbaldehído (LVII) (0,120 g, 0,37 mmol), 3,4-diaminopiridina (LVIII) (42 mg, 0,39 mmol) y azufre (13 mg, 0,39 mmol) en DMF seca (5 ml) se calentó a 140 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua (1 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir 3-(3H-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-5-(4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazo[3,4-*b*]piridina (LIX). El producto en bruto se usó directamente para la etapa 3 sin purificación adicional. ESIMS observado para $C_{23}H_{21}N_7O$ m/z 412,7 (M+H).

Etapas 3

A una solución de 3-(3H-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-5-(4-metilpiridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazo[3,4-*b*]piridina (LIX) (0,110 g, 0,26 mmol) en DCM seco (5 ml) se le añadió trietilsilano (0,104 ml, 0,65 mmol) seguido de TFA (2,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se recogió agua (10 ml), y se basificó con NH_4OH concentrado. Los precipitados se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron al vacío a temperatura ambiente. El producto en bruto se suspendió en DCM (10 ml), se soncó brevemente y después se calentó a ebullición durante 5 min. La solución se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron, se lavaron con DCM y se secaron al vacío a temperatura ambiente para producir 3-(3H-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-5-(4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazo[3,4-*b*]piridina (29) en forma de un sólido de color blanco (37 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 43 %). 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ ppm 2,33 (s, 3H), 7,45 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 7,75 (d a, 1 H), 8,43 (d, J = 5,29 Hz, 1 H), 8,54 (s a, 2 H), 8,69-8,82 (m, 3 H), 14,64 (s, 1 H); ESIMS observado para $C_{18}H_{13}N_7$ m/z 328,4 (M+H).

Ejemplo 2.

La preparación de N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-1H-pirazo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)propionamida (47) se representa a continuación en el Esquema 11.



Esquema 11

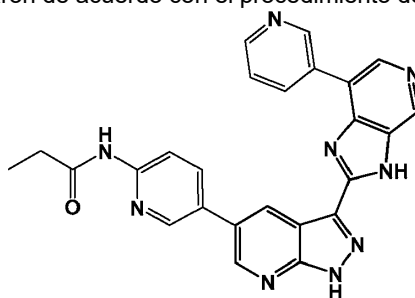
Etapas 1-2

Una solución de 5-bromo-1-(tetrahydro-piran-2-yl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-yl-carbaldehído (XI) (0,218 g, 0,70 mmol), bis (pinacolato)diboro (0,213 g, 0,84 mmol) y KOAc (0,206 g, 2,1 mmol) en DMF (10 ml) se purgó con argón. A la solución se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{DCM}$ y se purgó se nuevo con argón. La solución se calentó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de argón y se enfrió a la temperatura ambiente. A la solución se le añadieron N-(5-bromopiridin-3-yl)propionamida (XXXIII) (0,70 mmol), fosfato potásico (0,223 g, 1,05 mmol) y agua (1 ml) y se purgó con argón. A la solución se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y se purgó de nuevo con el argón. La solución se calentó a 90 °C durante 4 h en una atmósfera de argón. La solución se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se destiló al vacío. El residuo se trató con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM al 100 % $\rightarrow$ 5:95 de MeOH:DCM) para obtener N-(5-(3-formil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-yl)piridin-3-yl)propionamida (LX) en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 45 %). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (t, J = 7,55 Hz, 3H), 1,51 - 1,74 (m, 2H), 1,96 - 2,18 (m, 2H), 2,41 (c, J = 7,55 Hz, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 6,26 (dd, J = 10,20, 2,14, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,77 (m, 1H), 9,07 (m, 1 Hz), 10,17 (s, 1H), 10,24 (s, 1H); ESIMS observado $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ m/z 380 (M+H).

Etapas 3-4

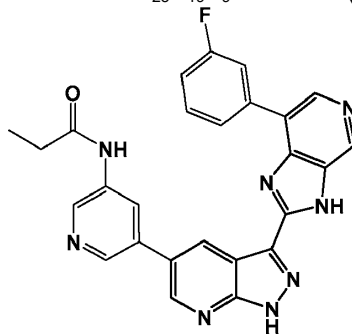
Una solución de N-(5-(3-formil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-yl)piridin-3-yl)propionamida (LX) (1 equiv.), azufre (1 equiv.) y 3,3'-bipiridin-4,5-diamina (XLVIII) (1 equiv.) en DMF se calentó durante una noche a 140 °C en una atmósfera de argón. La solución se enfrió y la DMF se destiló al vacío. El residuo se recogió en DCM. A la solución se le añadió trietilsilano (2,5 equiv.) seguido de TFA (30 % en volumen) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente hasta que el análisis por TLC mostró la desaparición del material de partida. El disolvente se retiró al vacío. Al residuo se le añadió agua, se sonicoó brevemente y se basificó con una solución 5 N de NH_4OH . Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con fría agua y se secaron a temperatura ambiente. Los sólidos se trituraron con DCM seguido de MeOH para obtener N-(5-(3-(7-(piridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-yl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-yl)piridin-3-yl)propionamida (47) en forma de un sólido de color pardo (rendimiento del 49 %). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 1,67 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,45 (c, J = 6 Hz, 2H), 7,62 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,77 (m, 3H), 8,91 (m, 1H), 8,99 (m, 2H), 9,41 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 13,95 (s, 1H), 14,62 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_9\text{O}$ m/z 462,50 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 anterior.



N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo [3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-2-il)propionamida 48.

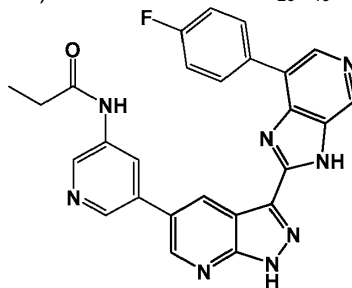
Sólido de color pardo (rendimiento del 55 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz,): δ 1,11 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,43 (c, J = 6 Hz, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 8,27 (m, 2H), 8,68 (m, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,96 (m, 3H), 9,49 (s a, 1H), 10,66 (s, 1H), 13,90 (s a, 1H), 14,56 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_9\text{O}$ m/z 462 (M+H).



49

N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)propionamida 49.

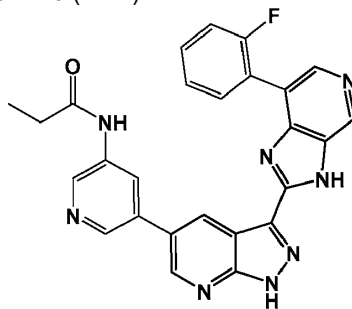
Sólido de color pardo (rendimiento del 48 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz,): δ 1,14 (t, J = 5,6 Hz, 3H), 2,43 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,71 (m, 3H), 8,88 (s, 1H), 9,01 (m, 2H), 10,28 (s, 1H) 13,90 (s, 1H), 14,61 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{FN}_8\text{O}$ m/z 479 (M+H).



50

N-(5-(3-(7-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)propionamida 50.

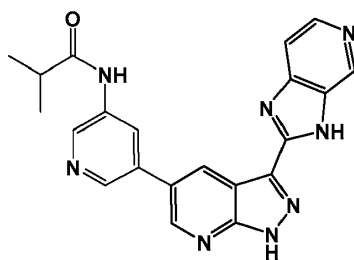
Sólido de color pardo (rendimiento del 38 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz,): δ 1,19 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 2,46 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 7,44 (m, 2H), 8,43 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,04 (m, 2H), 10,35 (s, 1H), 13,85 (s, 1H), 14,60 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{FN}_8\text{O}$ m/z 479 (M+H).



51

N-(5-(3-(7-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)propionamida 51.

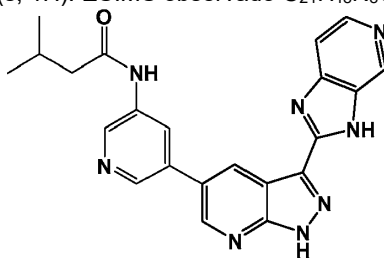
Sólido de color pardo (rendimiento del 35 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz,): δ 1,15 (t, J = 5,2 Hz, 3H), 2,44 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,90 (m, 2H), 8,98 (m, 2H), 10,30 (s, 1H) 13,85 (s, 1H), 14,55 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{FN}_8\text{O}$ m/z 479 (M+H).



52

N-(5-(3-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)isobutiramida 52.

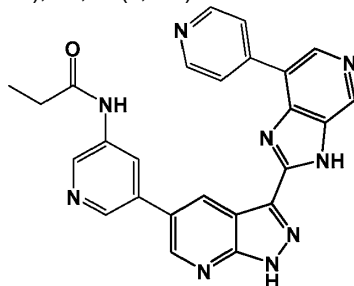
- 5 Sólido de color pardo (rendimiento del 46 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz.): δ 1,15 (d, J = 5,6 Hz, 6H), 2,67 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,35 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,96 (m, 2H), 9,07 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 13,61 (s, 1H), 14,54 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}$ m/z 399 (M+H).



53

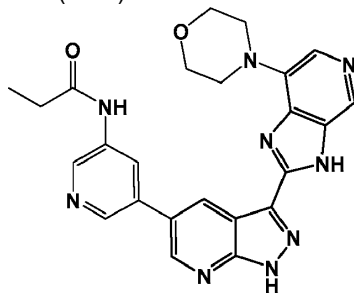
- 10 N-(5-(3-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida 53.

Sólido de color pardo (rendimiento del 36 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz.): δ 0,98 (d, J = 5,2 Hz, 6H), 2,12 (m, 1H), 2,29 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,55 (m, 1H), 8,35 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,96 (m, 2H), 9,07 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 13,62 (s, 1H), 14,53 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}$ m/z 413 (M+H).



54

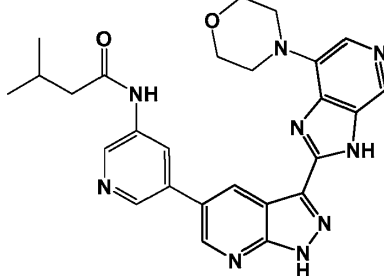
- 15 N-(5-(3-(7-(piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)propionamida 54.
- 20 Sólido de color pardo (rendimiento del 31 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz.): δ 1,18 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,46 (m, 2H), 8,42 (m, 2H), 8,70 (s, 2H), 8,75 (m, 3H), 8,85 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,07 (m, 2H), 10,35 (s, 1H), 13,98 (s, 1H), 14,64 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_9\text{O}$ m/z 462 (M+H).



55

N-(5-(3-(7-(morfolino-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)propionamida 55.

Sólido de color pardo (rendimiento del 22 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz.): δ 1,19 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,41 (c, J = 6 Hz, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,75 (m, 4H) 6,71 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,85 (m, 1H), 8,91 (m, 1H), 8,97 (m, 1H), 10,29 (s, 1H), 13,13 (s, 1H), 14,41 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{O}_2$ m/z 470 (M+H).

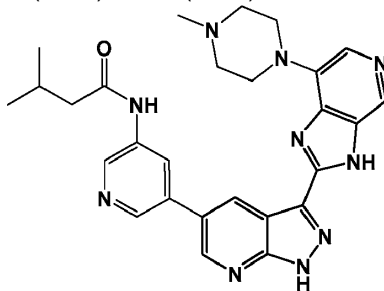


5

56

3-metil-N-(5-(3-(7-morfolino-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)butanamida 56.

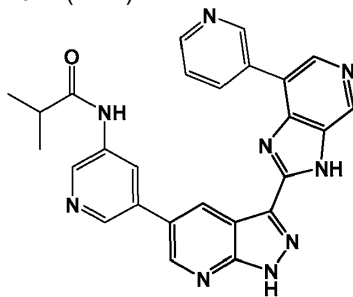
10 Sólido de color pardo (rendimiento del 43 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz.): δ 0,96 (d, J = 5,2 Hz, 6H), 2,13 (m, 1H), 2,28 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,75 (m, 4H) 6,71 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,89 (m, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,97 (m, 1H), 10,29 (s, 1H), 13,13 (s, 1H), 14,41 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_2$ m/z 498 (M+H).



57

15 3-metil-N-(5-(3-(7-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)butanamida 57.

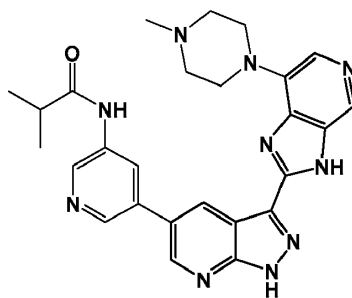
20 Sólido de color pardo claro (rendimiento del 38 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz.): δ 0,96 (d, J = 5,2 Hz, 6H), 2,11 (m, 1H), 2,22(s, 3H), 2,27 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,45 (m, 4H), 3,45 (m, 4H) 6,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 10,29 (s, 1H), 13,08 (s, 1H), 14,40 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}$ m/z 511 (M+H).



58

N-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)isobutiramida 58.

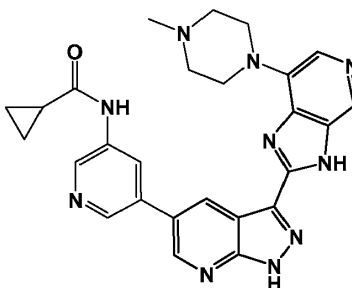
25 Sólido de color pardo (rendimiento del 46 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz.): δ 1,19 (d, J = 5,6 Hz, 6H), 2,70 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,01 (m, 2H), 9,41 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 13,92 (s, 1H), 14,63 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}$ m/z 476 (M+H).



59

N-(5-(3-(7-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)isobutiramida 59.

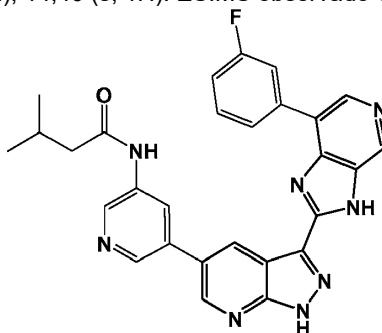
- 5 Sólido de color naranja (rendimiento del 17 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz,): δ 1,15 (d, J = 5,6 Hz, 6H), 2,26(s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,46 (m, 4H) 6,70 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,92 (dd, J = 4,8 & 1,6 Hz, 2H), 8,97 (d, J -1,6 Hz, 1H), 10,25 (s, 1H), 13,09 (s, 1H), 14,40 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}$ m/z 497 (M+H).



60

N-(5-(3-(7-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida 60.

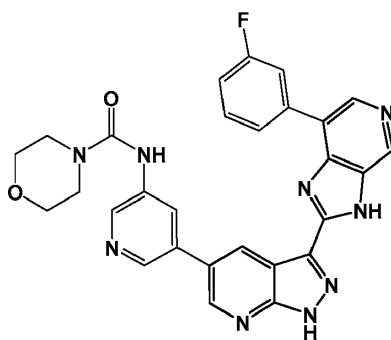
- 10
15 Sólido de color amarillo (rendimiento del 25 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz,): δ 0,88 (m, 4H), 1,85(m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,47 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,91 (m, 1H), 8,97 (m, 1H), 10,62 (s, 1H), 13,09 (s, 1H), 14,40 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_{10}\text{O}$ m/z 495 (M+H).



61

N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)-3-metilbutanamida 61.

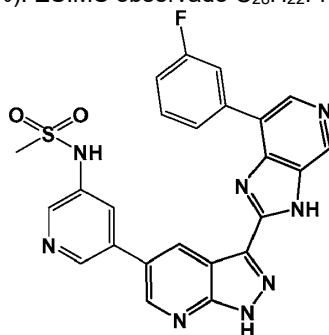
Sólido de color pardo (rendimiento del 63 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz,): δ 0,98 (d, J = 5,2 Hz, 6H), 2,12 (m, 1H), 2,28 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,76 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,00 (m, 1H), 9,05 (m, 1H), 10,28 (s, 1H) 13,91 (s, 1H), 14,62 (s, 1H). ESIMS observado $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_8\text{O}$ m/z 507 (M+H).



62

N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)morfolin-4-carboxamida 62.

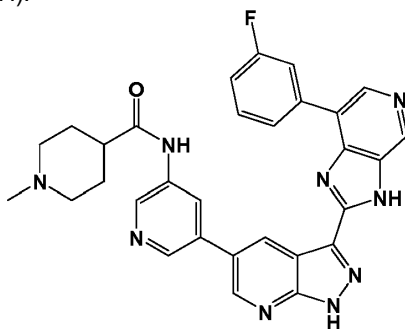
Sólido de color pardo (rendimiento del 20 %). ESIMS observado $C_{28}H_{22}FN_9O_2$ m/z 536 (M+H).



63

N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)metanosulfonamida 63.

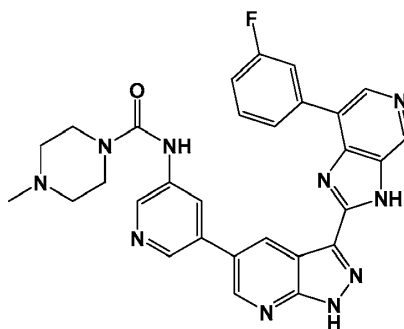
Sólido de color pardo (rendimiento del 26 %). 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz,): δ 3,16 (s, 3H), 7,97 (m, 1H), 8,10-8,30 (m a, 2H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,78 (m, 2H), 9,03 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,22 (s, 1H) 14,80 (s, 1H). ESIMS observado $C_{24}H_{17}FN_8O_2S$ m/z 501 (M+H).



64

N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida 64.

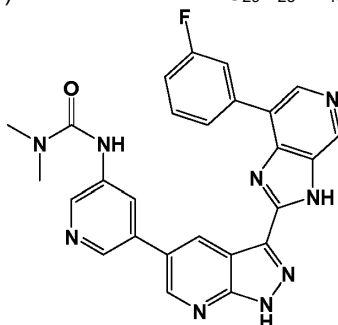
Sólido de color pardo (rendimiento del 22 %). 1H RMN (DMSO- d_6) δ ppm, 1,72 - 1,76 (m, 2H), 1,85-1,87 (m, 2H), 2,02- 2,07 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,36-2,40 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 8,26-8,32 (m, 2H), 8,57 (m, 1H), 8,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,79 (m, 2H), 8,89 (m, 1H), 9,01 (m, 1H), 9,05 (m, 1H), 10,31 (s, 1H), 13,95 (s a, 1H); 14,60 (s a, 1H); ESIMS observado $C_{30}H_{26}FN_9O$ m/z 548 (M+H).



65

N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida 65.

Sólido de color pardo (rendimiento del 2 %). ESIMS observado $C_{29}H_{25}FN_{10}O$ m/z 549 (M+H).



66

3-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)-1,1-dimetilurea 66.

Sólido de color pardo (rendimiento del 13 %). 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ ppm, 3,00 (s, 6H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,62-7,64 (m, 1H), 8,16-8,37 (m, 2H), 8,62 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,78 (m, 2H), 8,89 (m, 1H), 9,01 (m, 2H), 9,07 (m, 1H), 13,90 (s a, 1H); 14,58 (s a, 1H); ESIMS observado $C_{26}H_{20}FN_9O$ m/z 494 (M+H).

Administración y composiciones farmacéuticas

Algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz y segura de un compuesto como se define en el presente documento, o su enantiómero, diastómero o tautómero correspondiente, o sal farmacéuticamente aceptable; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La administración de los compuestos desvelados en el presente documento o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede ser por cualquier vía de los modos de administración aceptados para los agentes que sirven para utilidades similares que incluyen, pero no se limitan a la vía oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, o intraocular. Las administraciones oral y parenteral son habituales en el tratamiento de estas indicaciones.

Los compuestos de la invención que se pretenden para el uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos. Las composiciones farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de dosificación sólidas, semi-sólidas, líquidas y en aerosol, tales como por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles o similares. SE pueden obtener, por ejemplo, como películas por métodos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por pulverización, o secado por evaporación. Se puede utilizar el secado por microondas o radiofrecuencia para este fin. Los compuestos se pueden administrar también en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo las inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo los de electrotransporte), y similares, para la administración prolongada y/o medida, pulsada a una velocidad predeterminada. Preferentemente las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de una dosis precisa.

Los compuestos se pueden administrar o bien solos o más típicamente en combinación con un vehículo, excipiente farmacéutico convencional, o similares. El término "excipiente" se utiliza en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto(s) de la invención. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de

suministro de fármacos auto-emulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas tales como los Tweens u otras matrices de suministro poliméricas similares, proteínas séricas, tales como la seroalbúmina humana, sustancias tampón tal como los fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos saturados vegetales, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato magnésico, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque polietileno-polioxipropileno, y grasa de lana. Las ciclodextrinas tales como α , β y γ -ciclodextrina, o los derivados modificados químicamente tales como las hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen las 2 y 3-hidroxipropil-b-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también se pueden utilizar ventajosamente para mejorar el suministro de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento. Se puede preparar formas de dosificación o composiciones que contienen un compuesto como se describe en el presente documento en el intervalo de 0,005% a 100% con un equilibrio con el vehículo no tóxico. Las composiciones que se contemplan pueden contener de un 0,001% - 100% de principio activo, en una realización del 0,1-95%, en otra realización del 75-85%. Los métodos actuales para preparar tales formas de dosificación se conocen, o serán aparentes, para los expertos en la técnica; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición (Lippincott Williams & Wilkins. 2005).

En una realización preferida, las composiciones tomarán la forma de una forma de dosificación unitaria tal como una píldora o un comprimido, y por lo tanto la composición puede contener, junto con el principio activo, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico, o similares; un lubricante tal como estearato magnésico o similares, y un aglutinante tal como almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, derivados de la celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, se encapsula un polvo, esferas, solución o suspensión (por ejemplo en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos) se encapsula en una cápsula de gelatina. También se contemplan las formas de dosificación unitaria en las que dos principios activos están físicamente separados; por ejemplo, cápsulas con gránulos de cada fármaco; comprimidos de dos capas; cápsulas de gel con dos compartimentos, etc.

Las composiciones líquidas que se pueden administrar farmacéuticamente pueden, por ejemplo, prepararse disolviendo, dispersando, etc. un principio activo como se define anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similares) para formar una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica puede contener también cantidades mínimas de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes tamponantes del pH y similares (por ejemplo, acetato sódico, citrato sódico, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina, y similares). Se pueden preparar inyectables en formas convencionales, o como soluciones líquidas o suspensiones, como emulsiones. O en formas sólidas adecuadas para su disolución o suspensión en un líquido antes de la inyección. El porcentaje de principio activo contenido en tales composiciones parenterales es altamente dependiente de la naturaleza específica de las mismas, así como la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto. Sin embargo, se emplean porcentajes de principio activo del 0,01% al 10% en solución, y será mayor si la composición es un sólido, que se diluirá posteriormente a los porcentajes anteriores. En algunas realizaciones, la composición comprenderá de 0,2-2% de principio activo en solución.

Hay que señalar que los valores de las concentraciones y dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección que se va a aliviar. Se tiene que entender además que para un paciente en particular, se debería ajustar los regímenes de dosificación específicos durante el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración que se muestran en el presente documento son solamente ejemplares y no se pretende que limiten el ámbito o la práctica de las composiciones reivindicadas.

Las composiciones sólidas se pueden proporcionar en varios tipos diferentes de formas de dosificación, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la tasa de disolución deseada, las consideraciones sobre el coste, y otros criterios. En una de las realizaciones, la composición sólida es una única unidad. Esto implica que una dosis unitaria del fármaco está comprendida en una única forma sólida o artículo al que se da forma físicamente. En otras palabras, la composición sólida es coherente, lo que está en contraposición con una unidad múltiple de forma de dosificación, en el que las unidades son incoherentes.

Ejemplos de unidades únicas que se pueden utilizar como formas de dosificación incluyen comprimidos tal como los comprimidos por compresión, unidades tipo película, unidades tipo hoja, obleas, unidades de matriz liofilizada, y similares. En una realización preferida, la composición sólida es una forma liofilizada altamente porosa. Tales liofilizados, a veces también llamados oleas o comprimidos liofilizados, son particularmente útiles por su rápida desintegración, lo que hace posible la rápida disolución del principio activo.

Por otro lado, para algunas aplicaciones la composición sólida también se puede formar como una forma de dosificación unitaria múltiple como se ha definido anteriormente. En una realización, la composición sólida es un polvo liofilizado. Tal sistema liofilizado dispersado comprende una multitud de partículas de polvo, y debido al

proceso de liofilización que se utiliza en la formación del polvo, cada partícula tiene una microestructura irregular, porosa a través de la que el polvo es capaz de absorber agua muy rápidamente, lo que resulta en una disolución rápida.

Otro tipo de sistema de multipartículas que es capaz también de conseguir una rápida disolución del fármaco es el de polvos, gránulos, o aglomerados de excipientes hidrosolubles que están cubiertos con el fármaco, de forma que el fármaco se localiza en la superficie externa de las partículas individuales. En este tipo de sistema, el excipiente hidrosoluble de bajo peso molecular es útil para preparar los centros de tales partículas recubiertas, que se pueden recubrir posteriormente con una composición de revestimiento que comprende el fármaco y, preferentemente, uno o más excipientes adicionales, tales como un aglutinante, un formador de poros, un sacárido, un azúcar alcohol, un polímero formador de películas, un plastificante, u otros excipientes que se usan en composiciones farmacéuticas recubiertas.

También se proporcionan en el presente documento kits. Típicamente, un kit incluye uno o más compuestos o composiciones como se describen en el presente documento. En ciertas realizaciones, un kit puede incluir uno o más sistemas de suministro, por ejemplo, para suministrar o administrar un compuesto como se proporciona anteriormente, y direcciones de uso del kit (por ejemplo, instrucciones para tratar un paciente). En otra realización, el kit puede incluir un compuesto o composición como se describe en el presente documento y una etiqueta que indica qué contenidos se van a administrar a un paciente con cáncer. En otra realización, el kit puede incluir un compuesto o composición como se ha descrito en el presente documento y una etiqueta que indica que los contenidos son para administrarse a un paciente con uno o más de carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer ovárico, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis, infecciones micóticas y víricas, enfermedades de hueso y cartílago, enfermedad de Alzheimer, osteoartritis, poliposis cólica, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria precoz, síndrome tetra-amelia, regresión de conductos de Müller y virilización, síndrome SERKAL, diabetes mellitus tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothchild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie divididos, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Rett.

La dosis actual de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico, y de la afección que se va a tratar; la selección de la dosis adecuada está en el conocimiento del experto en la técnica.

Métodos de tratamiento

Los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento se pueden utilizar como inhibidores de uno o más miembros de la ruta Wnt, incluyendo una o más proteínas Wnt, y por lo tanto se pueden utilizar para tratar una variedad de trastornos y enfermedades en las que está implicada la señalización Wnt aberrante, tales como el cáncer y otras enfermedades asociadas con angiogénesis normal, proliferación celular y ciclo celular. En consecuencia, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento se pueden utilizar para tratar el cáncer, para reducir o inhibir la angiogénesis, para reducir o inhibir la proliferación celular y corregir un trastorno genético debido a mutaciones en los componentes de señalización Wnt. Ejemplos no limitantes de enfermedades que se pueden tratar con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen una variedad de cánceres, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis, infecciones micóticas y víricas, enfermedades de hueso y cartílago, enfermedad de Alzheimer, osteoartritis, poliposis cólica, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria precoz, síndrome tetra-amelia, regresión de conductos de Müller y virilización, síndrome SERKAL, diabetes mellitus tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia de Al-Awadi/Raas-Rothchild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie divididos, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Rett.

Con respecto al cáncer, se sabe que la ruta Wnt se activa constitutivamente en una variedad de cánceres que incluyen, por ejemplo, el cáncer de colon, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer pancreático y leucemias tales como CML, CLL y T-ALL. La activación constitutiva es debido a la β -catenina activada constitutivamente, quizá debido a su estabilización por factores que interactúan o por inhibición de la ruta de degradación. En consecuencia, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden utilizar para tratar estos los cánceres en los que la ruta Wnt está activada constitutivamente. En ciertas realizaciones, el cáncer se escoge de entre carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, leucemia, linfoma, sarcoma y cáncer ovárico.

Otros cánceres se pueden tratar con los compuestos y composiciones descritos en el presente documento.

Más particularmente, los cánceres que se pueden tratar por el compuesto, composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen pero no se limitan a los siguientes:

- 5 1) Cánceres de mama, que incluyen, por ejemplo, cáncer de mama ER⁺, cáncer de mama ER⁻, cáncer de mama her2⁻, cáncer de mama her2⁺, tumores del estroma tales como fibroadenomas, tumores filoides, y sarcomas, y tumores epiteliales tales como papilomas de conductos mayores; carcinomas de mama que incluyen carcinoma in situ (no invasivo) que incluye el carcinoma ductal in situ (incluyendo la enfermedad de Paget) y carcinoma lobular in situ, y carcinoma invasivo (infiltrado) que incluye, pero no se limita a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma medular, carcinoma coloide (mucinoso), carcinoma tubular, y carcinoma papilarmente invasivo; y una miscelánea de neoplasias malignas. Más ejemplos de cánceres de mama pueden incluir cáncer de mama luminal A, luminal B, basal A, basal B, y triple negativo, que es negativo a receptor estrogénico (ER⁻), negativo a receptor de progesterona, y negativo a her2 (her2⁻). En algunas realizaciones, el cáncer de mama puede tener un alto riesgo de puntuación Oncotipo.
- 10 2) Cánceres cardíacos, que incluyen, por ejemplo, el sarcoma, por ejemplo, angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, y liposarcoma; mixoma; rabdomioma; fibroma; lipoma y teratoma.
- 15 3) Cánceres de pulmón, que incluyen, por ejemplo, carcinoma broncogénico, por ejemplo, de células escamosas, de células pequeñas indiferenciadas, de células grandes indiferenciadas, y adenocarcinoma; carcinoma bronquiolar y alveolar; adenoma bronquial; sarcoma; linfoma; hamartoma condromatoso; y mesotelioma.
- 20 4) Cáncer gastrointestinal, que incluyen, por ejemplo, cánceres del esófago, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, y linfoma; cánceres del estómago, por ejemplo, carcinoma, linfoma, y leiomioma; cánceres de páncreas, por ejemplo, adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, y vipoma; cánceres del intestino delgado, por ejemplo, adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, y fibroma; cánceres del intestino grueso, por ejemplo, adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, y leiomioma.
- 25 5) Cánceres del tracto genitourinario, que incluyen, por ejemplo, cánceres del riñón, por ejemplo, adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, y leucemia; cánceres de la vejiga y la uretra, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, y adenocarcinoma; cánceres de la próstata, por ejemplo, adenocarcinoma, y sarcoma; cáncer testicular, por ejemplo, seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, y lipoma.
- 30 6) Cánceres de hígado, que incluyen, por ejemplo, hepatoma, por ejemplo, carcinoma hepatocelular; colangiocarcinoma; hepatoblastoma; angiosarcoma; adenoma hepatocelular; y hemangioma.
- 35 7) Cánceres de hueso, que incluyen, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma celular del retículo), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes maligno, osteocondroma (exóstosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide, y tumores de células gigantes.
- 40 8) Cánceres del sistema nervioso, que incluyen, por ejemplo, cánceres del cráneo, por ejemplo, osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, y osteítis deformante; cánceres de las meninges, por ejemplo, meningioma, meningiosarcoma, y gliomatosis; cánceres del cerebro, por ejemplo, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, y tumores congénitos; y cánceres de la médula espinal, por ejemplo, neurofibroma, meningioma, glioma y sarcoma.
- 45 9) Cánceres ginecológicos, que incluyen, por ejemplo, cánceres del útero, por ejemplo, carcinoma endometrial; cánceres del cuello uterino, por ejemplo, carcinoma de cuello uterino, y displasia de cuello uterino pre tumoral; cánceres de los ovarios, por ejemplo, carcinoma ovárico, que incluye cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar, tumores celulares de la teca granulosa, tumores de células de Sertoli Leydig, disgerminoma, y teratoma maligno; cánceres de la vulva, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, y melanoma; cánceres de la vagina, por ejemplo, carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides, y rabdomiosarcoma embrionario; y cánceres de las trompas de Falopio, por ejemplo, carcinoma.
- 50 10) Cánceres hematológicos, que incluyen, por ejemplo, cánceres de la sangre, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, y síndrome mielodisplásico, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin (linfoma maligno) y macroglobulinemia de Waldenström.
- 55 11) Cánceres de piel y trastornos cutáneos, que incluyen, por ejemplo, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevi pigmentarios displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, y psoriasis.
- 60 12) Cánceres de glándulas adrenales, que incluyen, por ejemplo, neuroblastoma.

Los cánceres pueden ser tumores sólidos que pueden ser metastáticos o no. Los cánceres pueden también producirse, como en la leucemia, como un tejido difuso. Por lo tanto, la expresión "célula tumoral", como se proporciona en el presente documento, incluye una célula que sufre uno cualquiera de los trastornos identificados anteriormente.

Un método de tratamiento del cáncer que utiliza un compuesto o composición como se describe en el presente documento se puede combinar con métodos de tratamiento de cánceres que ya existen, por ejemplo por quimioterapia, irradiación, o cirugía (por ejemplo, ooforectomía). En algunas realizaciones, un compuesto o composición se puede administrar antes, durante, o después de otro agente o tratamiento anti-cáncer.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden utilizar como agentes anti-angiogénesis y como agentes para modular y/o inhibir la actividad de proteína quinasas, proporcionando de esta manera tratamientos para el cáncer y otras enfermedades asociadas con proliferación celular mediada por proteína quinasas. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden inhibir la actividad de una o más quinasas, tales como CDK, VEGF, CLK, HIPK, Abl, JAK y CHK-1, o complejos de ciclinas de las mismas y/o complejos de ciclina de tipo CDK2 o CDK2/E.

Además, e incluyendo el tratamiento del cáncer, los compuestos y las composiciones que se describen en el presente documento pueden actuar como agentes de control del ciclo celular para el tratamiento de trastornos proliferativos en un paciente. Los trastornos asociados con proliferación excesiva incluyen, por ejemplo, cánceres, psoriasis, trastornos inmunológicos que implican la proliferación no deseada de leucocitos, y restenosis y otros trastornos del músculo liso. Además, tales compuestos se pueden utilizar para prevenir la des-diferenciación del tejido y/o de las células post-mitóticas.

Las enfermedades o trastornos asociados con proliferación celular anormal o no controlada incluyen, pero sin limitación, las siguientes:

- una variedad de cánceres, que incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, tumores hematopoyéticos de linaje linfóide, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico y otros tumores que incluyen melanoma, seminoma y sarcoma de Kaposi.
- un proceso de enfermedad que presenta proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis siguiente a angioplastia o cirugía vascular, formación de escaras hipertróficas, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo de trasplantes, choque endotóxico, e infecciones fúngicas.
- afecciones asociadas con un defecto de la apoptosis, tales como cánceres (que incluyen pero no se limitan a los tipos mencionados anteriormente en el presente documento), infecciones víricas (que incluyen pero no se limitan a herpesvirus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH, enfermedades autoinmunes (que incluyen, pero no se limitan a, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, psoriasis, glomerulonefritis mediada autoinmunitariamente, enfermedad intestinal inflamatoria y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (que incluyen pero no se limitan a enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentaria, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el SIDA, atrofia muscular medular y degeneración cerebelosa), síndromes mielodisplásicos, amina aplásica, daño isquémico asociados con infartos de miocardio, ictus y daños por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades de hígado relacionadas con el alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas (que incluyen pero no se limitan a anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (que incluyen pero no se limitan a osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades del riñón y dolor por cáncer.
- enfermedades genéticas debido a mutaciones en los componentes de señalización Wnt, tales como poliposis cólica, densidad ósea y defectos vasculares del ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria precoz, tetra-amelia, regresión de conductos de Müller y virilización, síndrome SERKAL, diabetes tipo II, síndrome de Fuhrmann, Al-Awadi/Raas-Rothchild/Schinz, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de mano/pie divididos, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia autosómica recesiva, defectos del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome X frágil, síndrome ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Rett.

Los compuestos y composiciones pueden ser útiles también en la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo, angiogénesis tumoral y metástasis.

Además, los compuestos y composiciones, por ejemplo, como inhibidores de CDK, pueden modular el nivel de síntesis de ARN y ADN celular y por lo tanto se espera que sean útiles en el tratamiento de infecciones víricas tales como el VIH, virus del papiloma humano, herpesvirus, virus de Epstein-Barr, adenovirus, virus Sindbis, poxvirus y similares.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden inhibir la actividad quinasa, por ejemplo, de complejos CDK/ciclina, tales como los activos en el estadio G₀ o G₁ del ciclo celular, por ejemplo, complejos CDK2, CDK4 y/o CDK6.

Evaluación de la actividad biológica

Los expertos en la técnica conocen la actividad biológica de los compuestos descritos en el presente documento, que utilizan cualquier ensayo adecuado, por ejemplo, de los documentos WO 2001/053268 o WO 2005/009997. Por ejemplo, la actividad de un compuesto puede ensayarse utilizando uno o más de los métodos de ensayo que se perfilan a continuación.

En un ejemplo, las células tumorales se pueden seleccionar por crecimiento independiente Wnt. En tal método, las células tumorales de interés se ponen en contacto con un compuesto (es decir, un inhibidor) de interés, y se controla la proliferación de las células, por ejemplo, por captación de timidina tritiada. En algunas realizaciones, las células tumorales pueden aislarse de un paciente candidato que se ha seleccionado por la presencia de un cáncer que está asociado con una mutación en la ruta Wnt de señalización. Los cánceres candidatos incluyen, sin limitación, los que se han enumerado anteriormente.

En otro ejemplo, se pueden utilizar ensayos in vitro para la actividad biológica de Wnt, por ejemplo, estabilización de β -catenina y promoción del crecimiento de células madre. Los ensayos de la actividad biológica de Wnt incluye la estabilización de β -catenina, que se puede medir, por ejemplo, por diluciones seriadas de una composición inhibidora candidata. Un ensayo ejemplar de la actividad biológica de Wnt pone en contacto una composición de Wnt en presencia de un inhibidor candidato con células, por ejemplo, células L de ratón. Las células se estimulan por un medio condicionado Wnt durante un periodo de tiempo suficiente para estabilizar la β -catenina, habitualmente al menos 16-20 horas, y se lisan. El lisado celular se resuelve por SDS-PAGE, luego se transfiere a nitrocelulosa y se sondan con anticuerpos específicos para la β -catenina.

En un ejemplo más, la actividad de un compuesto candidato se puede medir en un bioensayo de eje secundario Xenopus (Leyns, L. et al. Cell (1997), 88(6), 747-756).

Ejemplo 3

Otro ensayo de selección para la actividad de Wnt se describe de la siguiente manera. Pueden generarse líneas celulares indicadoras transduciendo establemente células de líneas celulares cancerosas (por ejemplo, de cáncer de colon) con una construcción lentivírica que incluye un promotor que responde a wnt que dirige la expresión del gen de luciferasa de luciérnaga.

Pueden producirse construcciones lentivíricas, en las que el promotor SP5, un promotor que tiene ocho sitios de unión a TCF/LEF derivados del promotor SP5, está unido corriente arriba del gen de luciferasa de luciérnaga. Las construcciones lentivíricas pueden incluir también un gen de resistencia a la higromicina como marcador indicador. La construcción del promotor SP5 se puede utilizar para transducir células SW480, una línea celular de cáncer de colon que tiene un gen APC mutado que genera una proteína APC truncada, que da lugar a la acumulación de β -catenina sin regulación. Se puede generar una línea celular de control utilizando otra construcción lentivírica que contiene el gen de luciferasa bajo el control del promotor SV40 que no necesita la β -catenina para su activación.

Las células SW480 que albergan una construcción indicadora pueden distribuirse a aproximadamente 10.000 células por pocillo en placas de 96 o 384 pocillos. Después, se pueden añadir a los pocillos los compuestos de una biblioteca de compuestos de molécula pequeña, en diluciones semilogarítmicas, utilizando una concentración máxima de diez micromolar. Una serie de pocillos de control para cada tipo celular recibe solo tampón y disolvente del compuesto. Veinticuatro a cuarenta horas después de la adición del compuesto, se puede ensayar la actividad indicadora de la luciferasa, por ejemplo, añadiendo el reactivo de luminiscencia BrightGlo (Promega) y el lector de placas Victor3 (Perkin Elmer). Las lecturas se pueden normalizar frente a DMSO solo en las células tratadas, y se pueden utilizar las actividades normalizadas en los cálculos de la CI_{50} . La Tabla 2 muestra la actividad de los compuestos seleccionados, que no forman parte de la invención.

Tabla 2

Compuesto	Inhibición de Wnt, CI_{50}	Compuesto	Inhibición de Wnt, CI_{50}
29	3-5 μ M	55	>10 μ M
45	0,2-1,2 μ M	56	10 μ M
46	1-2 μ M	57	1-4 μ M
47	7-10 μ M	58	10 μ M
48	10 μ M	59	2-3 μ M
49	<0,005 μ M	60	10 μ M

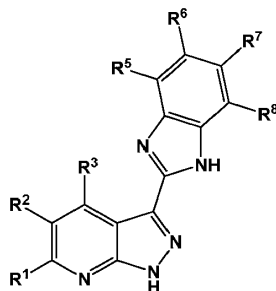
50	<0,0015 µM	62	<0,02 µM
51	<0,045 µM	63	10 µM
52	>10 µM	64	10 µM
53	>10 µM	66	<0,015 µM
54	10 µM		

La expresión “que comprende”, como se utiliza en el presente documento, es sinónima de “que incluye”, “que contiene”, o “que se caracteriza por”, y es inclusive o abierta y no excluye elementos no mencionados, adicionales o etapas de los métodos.

5

REIVINDICACIONES

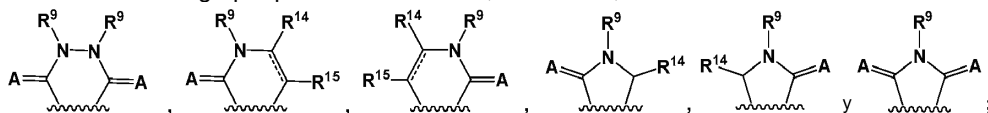
1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de fórmula la:



Ia

5 en la que:

R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-9} , haluro, $-CF_3$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{carbocicliilR}^{12}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{heterocicliilR}^{12}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{arilR}^{12}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{heteroarilR}^{12}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{OR}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{SR}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{S(=O)R}^{10}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{SO}_2\text{R}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)SO}_2\text{R}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{SO}_2\text{N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)C(=A)N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{C(=A)N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)C(=A)R}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)C(=A)CH(R}^9\text{)}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{CO}_2\text{R}^9$ y $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{C(=A)R}^9$; si R^1 y R^3 son H, entonces R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-\text{C(=O)NH(alquilo}\ C_{1-9}\text{R}^9\text{)}$, $-\text{C(=S)NH(alquilo}\ C_{1-9}\text{R}^9\text{)}$, $-\text{C(=O)N(R}^{10}\text{)}_2$, $-\text{C(=S)N(R}^{10}\text{)}_2$, $-\text{C(=NR}^{11}\text{)N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{carbocicliilR}^{13}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{heterocicliilR}^{13}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{arilR}^{13}$ y $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{heteroarilR}^{13}$; si R^1 y R^3 no son ninguno H, entonces R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-9} , haluro, $-CF_3$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{carbocicliilR}^{12}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{heterocicliilR}^{12}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{arilR}^{12}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{heteroarilR}^{12}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{OR}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{SR}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{S(=O)R}^{10}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{SO}_2\text{R}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)SO}_2\text{R}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{SO}_2\text{N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)C(=A)N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{C(=A)N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)C(=A)R}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)C(=A)CH(R}^9\text{)}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{CO}_2\text{R}^9$ y $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{C(=A)R}^9$; como alternativa, uno de cada R^1 y R^2 , R^2 y R^3 , R^5 y R^6 o R^6 y R^7 o R^7 y R^8 se toman juntos para formar un anillo que se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo,



en el que cada enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace seleccionado entre el grupo que consiste en un enlace sencillo y un doble enlace;

cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-9} , $-CF_3$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{carbocicliil}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{heterocicliil}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{arilo}$ y $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{heteroarilo}$; como alternativa, dos R^9 adyacentes, pueden tomarse junto con los átomos a los que están unidos para formar un carbocicliilo o heterocicliilo;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-9} , $-CF_3$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{carbocicliil}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{heterocicliil}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{arilo}$ y $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{heteroarilo}$;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-\text{OR}^9$ y R^9 ;

cada R^{12} es 1-5 sustituyentes, cada uno seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-9} , haluro, $-CF_3$, carbocicliil, heterocicliil, arilo, heteroarilo, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{OR}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{SR}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{S(=O)R}^{10}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{SO}_2\text{R}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)SO}_2\text{R}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{SO}_2\text{N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)C(=A)N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{C(=A)N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)C(=A)R}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)C(=O)CH(R}^9\text{)}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{CO}_2\text{R}^9$ y $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{C(=A)R}^9$;

R^{13} es 1-5 sustituyentes, cada uno seleccionado entre el grupo que consiste en $-\text{N(R}^9\text{)C(=A)N(R}^9\text{)}_2$, $-\text{C(=A)N(R}^9\text{)}_2$, $-\text{N(R}^9\text{)C(=A)R}^9$, $-\text{N(R}^9\text{)C(=A)CH(R}^9\text{)}_2$, $-\text{N(R}^9\text{)SO}_2\text{R}^9$ y $-\text{SO}_2\text{(alquilo}\ C_{1-9}\text{)}$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-9} , haluro, $-CF_3$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{carbocicliilR}^{12}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{heterocicliilR}^{12}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{arilR}^{12}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{heteroarilR}^{12}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{OR}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{SR}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{S(=O)R}^{10}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{SO}_2\text{R}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)SO}_2\text{R}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{SO}_2\text{N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)C(=A)N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{C(=A)N(R}^9\text{)}_2$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)C(=A)R}^9$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{N(R}^9\text{)C(=A)CH(R}^9\text{)}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{CO}_2\text{R}^9$ y $-(alquilo\ C_{1-9})_n\text{C(=A)R}^9$;

como alternativa, R^{14} y R^{15} se toman juntos para formar un anillo que se selecciona entre el grupo que consiste en benceno y piridina;

cada A se selecciona independientemente entre O, S y NR^{11} ; y

cada n es 0 o 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 y R^3 son H y R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en carbocicliilR¹³, heterocicliilR¹³, arilR¹³ y heteroarilR¹³.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^2 es -heteroaril R^{13} y heteroarilo es piridina.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en -NHC(=O)N(R^9) $_2$, -C(=O)N(R^9) $_2$, -NHC(=O) R^9 , -NHC(=O)CH(R^9) $_2$ y -NHSO $_2R^9$.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^6 , R^7 y R^8 son H y R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en H, -heterociclil R^{12} , -aril R^{12} , -heteroaril R^{12} , -N(R^9)C(=O)N(R^9) $_2$, -C(=O)N(R^9) $_2$, -N(R^9)C(=O) R^9 , -N(R^9)C(=O)CH(R^9) $_2$, -CN, -CO $_2R^9$ y -C(=O) R^9 .

6. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en H, -C $_{1-4}$ alquilo, carbociclilo y -heterociclilo.

7. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en - heterociclil R^{12} , -aril R^{12} y -heteroaril R^{12} .

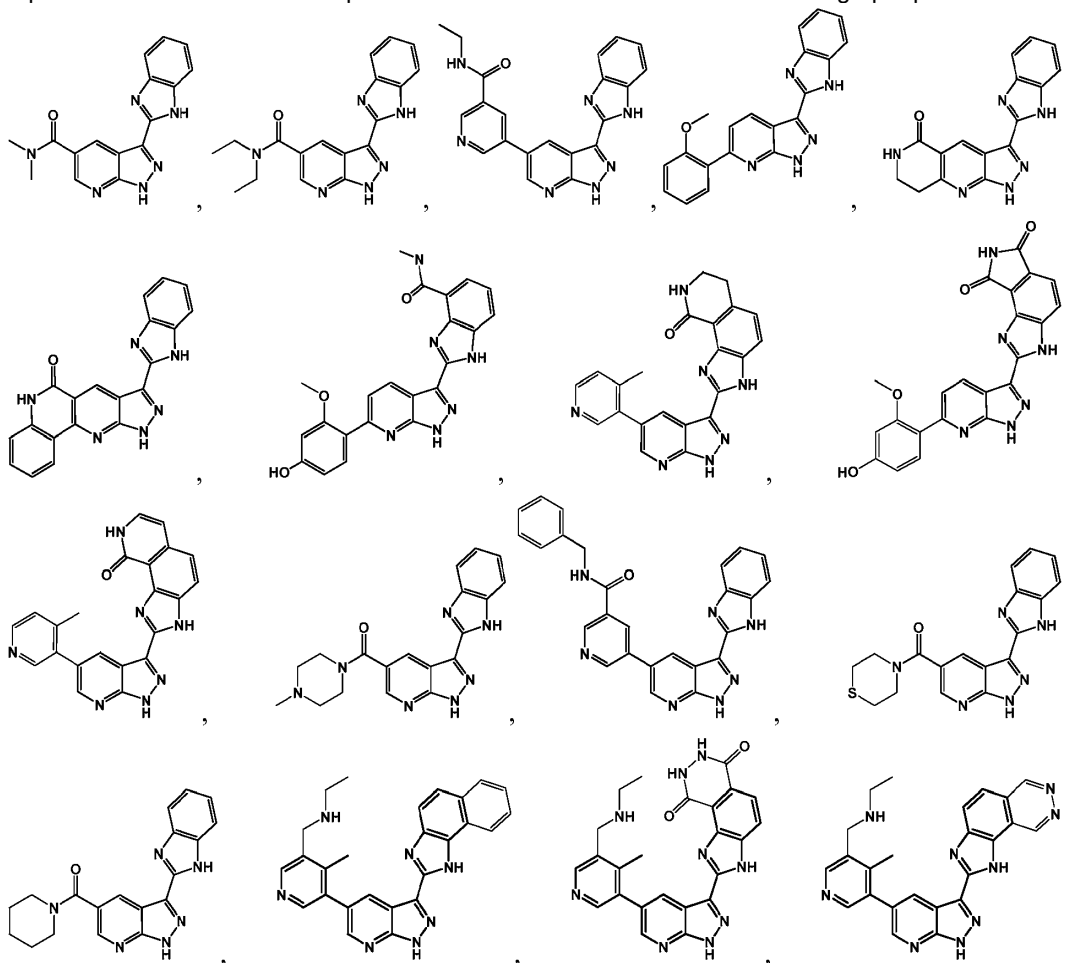
8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en H y haluro.

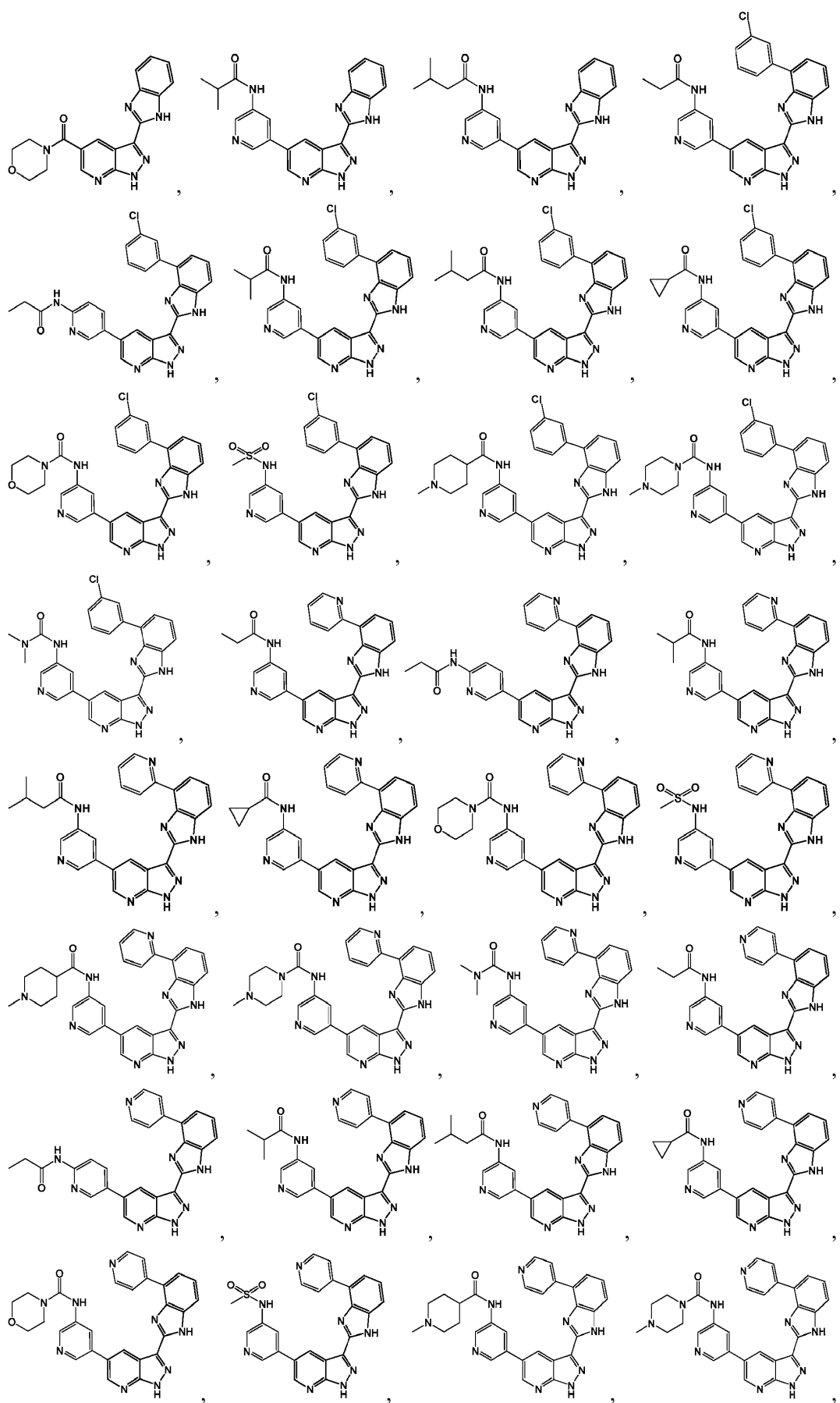
9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el heteroarilo es piridina.

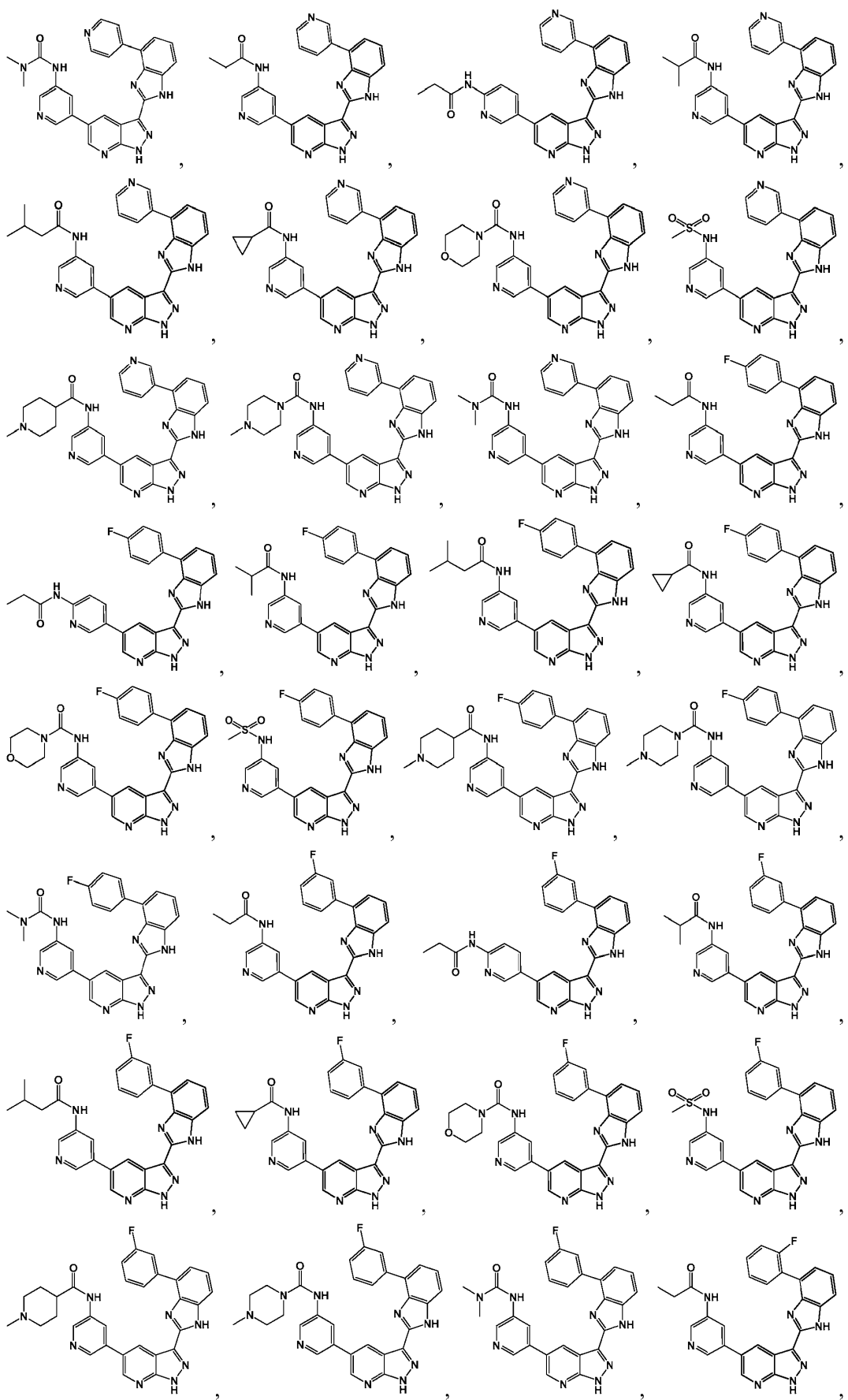
10. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en H, -C(=O)N(R^9) $_2$ y -CN.

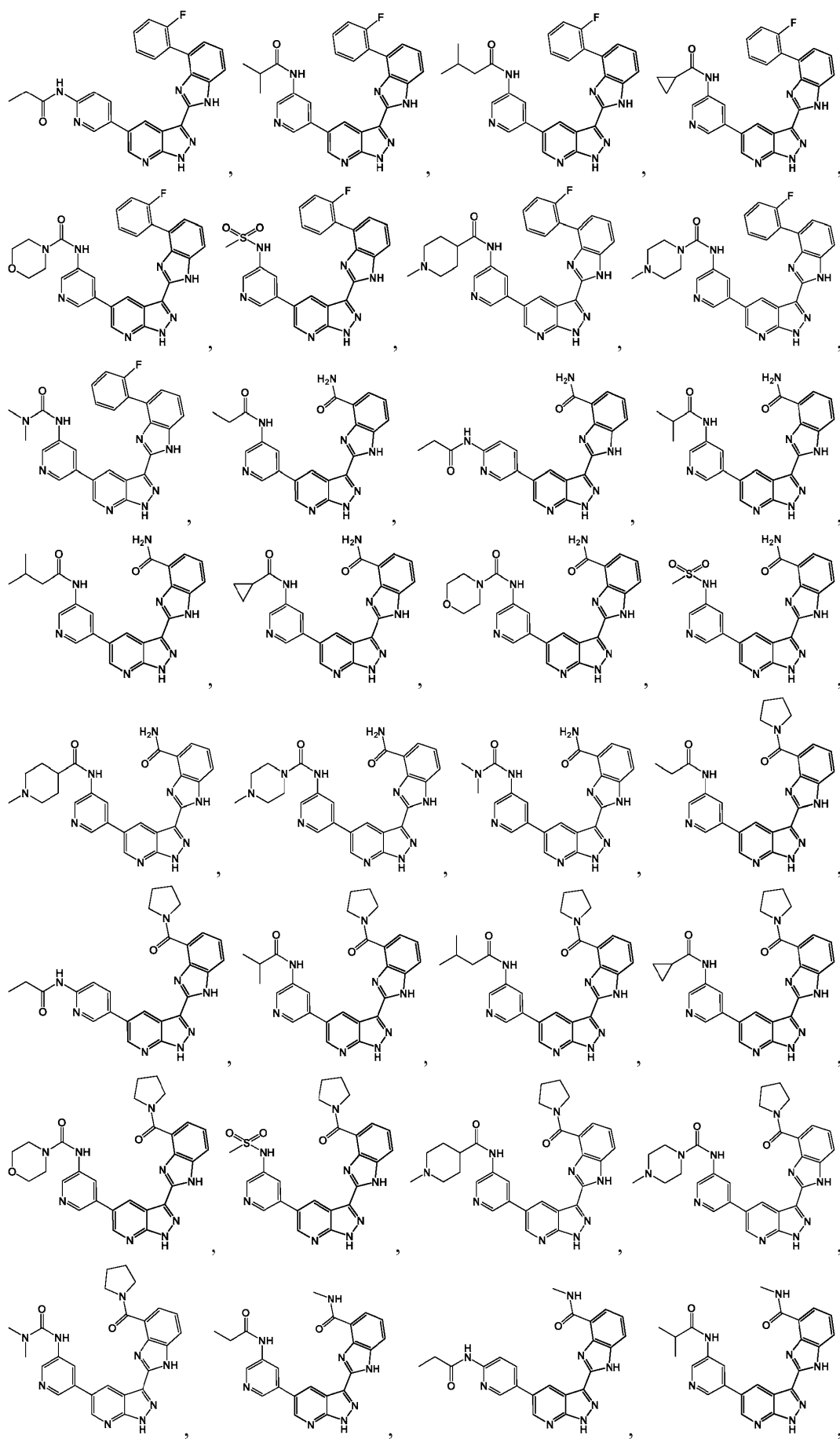
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en H y -alquilo C $_{1-4}$, como alternativa, R^9 se toma en conjunto para formar un anillo condensado con el nitrógeno.

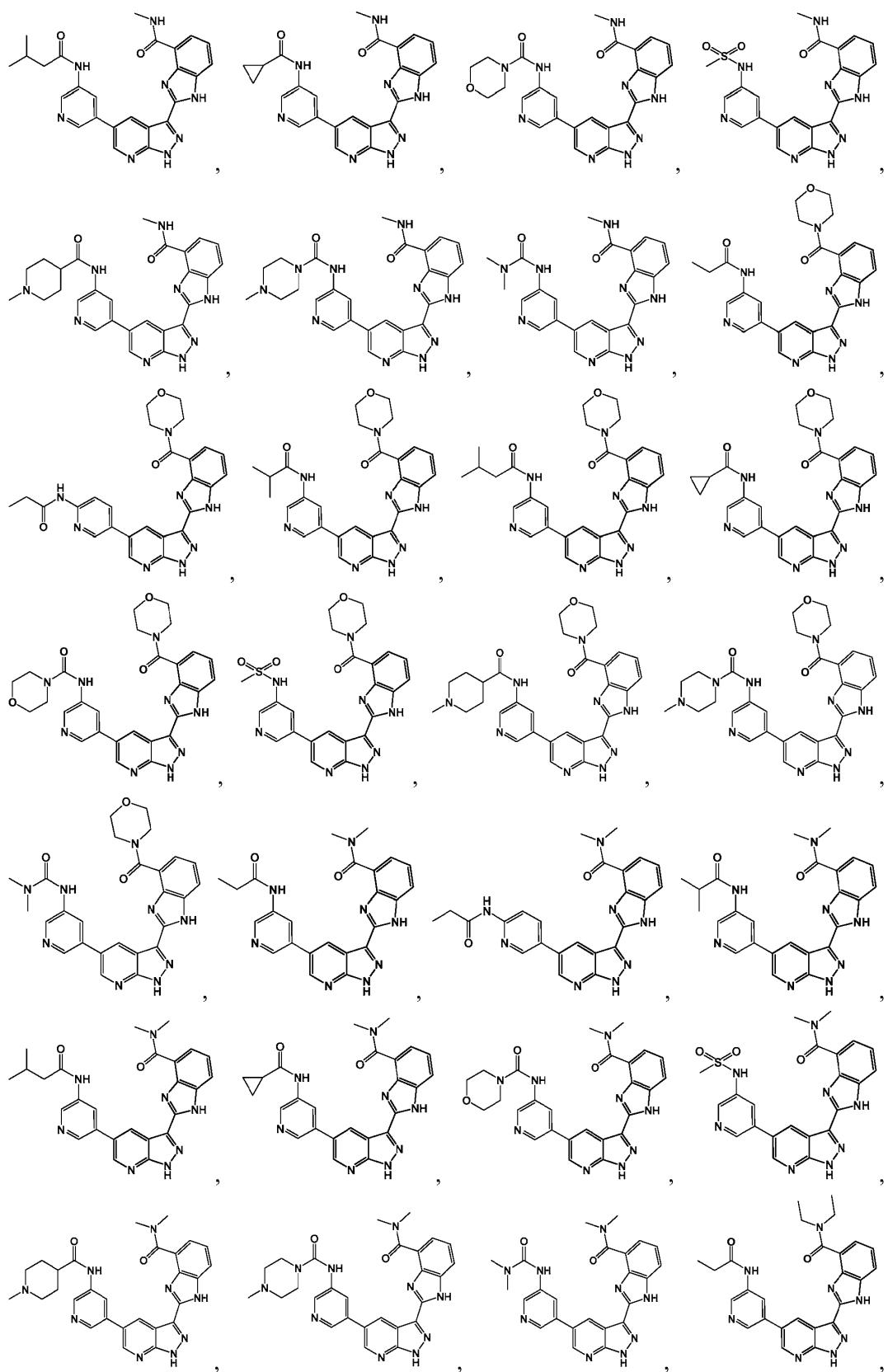
12. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:

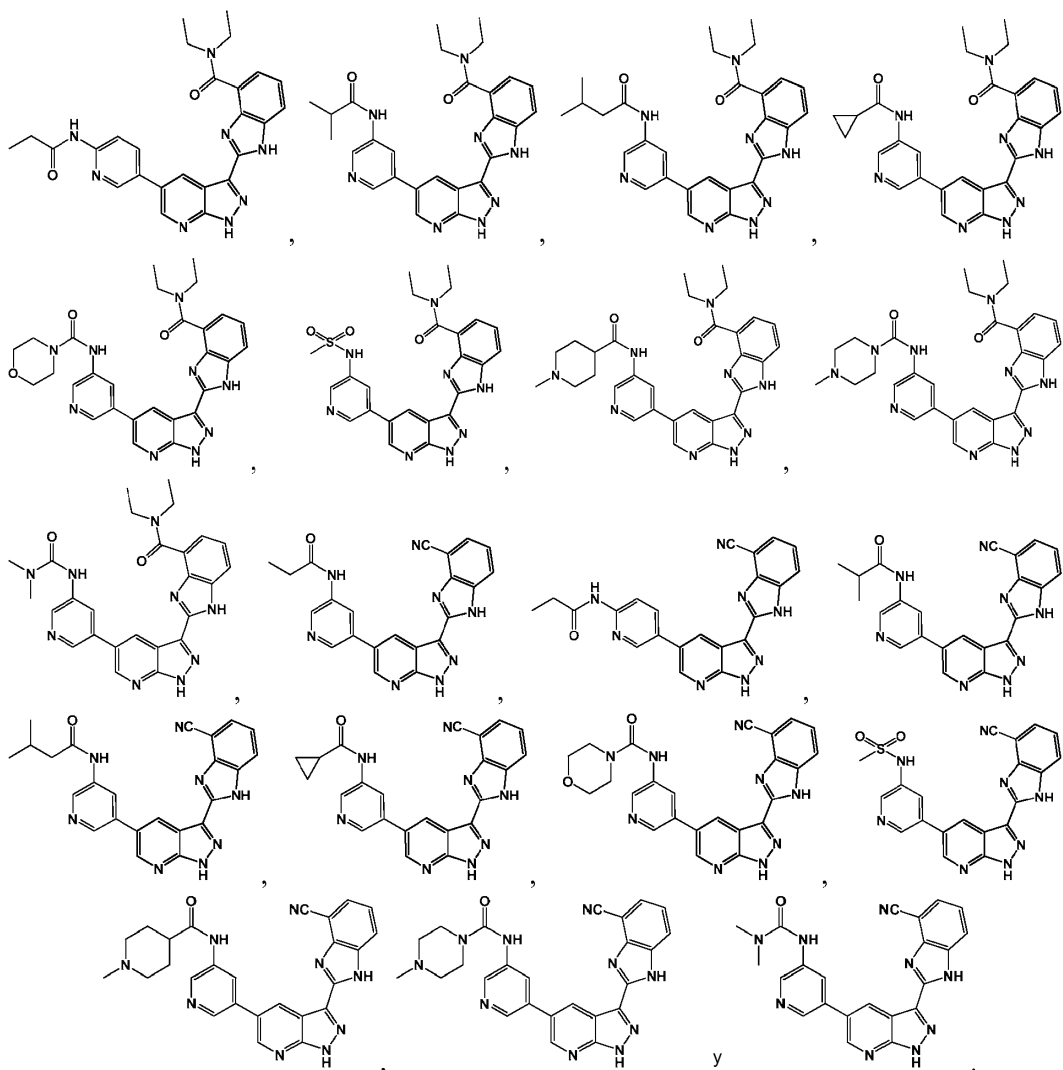












5

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en medicina.

15. El opuesto como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad, en el que el trastorno o enfermedad se selecciona de entre un grupo que consiste en artritis reumatoides, psoriasis, una enfermedad de hueso o cartílago, osteoartritis, y cáncer.

15 16. El compuesto como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad, el que el trastorno o enfermedad se selecciona de entre: poliposis cólica, angiogénesis retiniana, displasia odonto-onico-dérmica, tumor de Wilms, displasia esquelética, e hipoplasia dérmica focal.