

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 349**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2013** **PCT/EP2013/065907**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014** **WO14016433**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2013** **E 13745813 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016** **EP 2877177**

54 Título: **Derivados de tipo azaindazol o diazaindazol para tratar el dolor**

30 Prioridad:

27.07.2012 EP 12305922

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

16.05.2017

73 Titular/es:

PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)

45, Place Abel Gance

92100 Boulogne-Billancourt, FR

72 Inventor/es:

SOKOLOFF, PIERRE y

CACHOUX, FRÉDÉRIC

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 612 349 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

Derivados de tipo azaindazol o diazaindazol para tratar el dolor.

- 5 La presente invención se refiere a derivados bicíclicos fusionados de azaindazol y diazaindazol para una utilización en el tratamiento o la prevención del dolor, en particular el dolor asociado con por lo menos una proteína Trk.

10 El dolor es un término usado para describir una sensación anormal y dolorosa recibida por un ser humano y percibida por el cerebro. Es una experiencia sensorial y emocional no placentera asociada con el daño a un tejido, o descrita actualmente o potencialmente en términos de tal daño. El dolor puede ser agudo o crónico y está asociado con varias patologías.

Varios mecanismos han sido descritos desde su origen:

- 15 - Dolor nociceptivo: es una señal de alarma en respuesta de una agresión contra el cuerpo, por ejemplo, el dolor causado por quemaduras, traumatismos, contusiones, herpes, cirugía o extracción de dientes. Un mensaje es enviado al cerebro para alertarlo del ataque.
- 20 - El dolor inflamatorio está asociado con la inflamación aguda o crónica, como puede encontrarse presente en infecciones, artritis o la enfermedad de Crohn.
- 25 - Dolor neuropático: es un dolor seguido de una lesión nerviosa. Esta lesión provoca un mal funcionamiento del sistema nervioso central o periférico. Puede ser un dolor neuropático de origen central, como a causa de una lesión cerebral o infarto, o un dolor neuropático periférico como daño en la ciática debido a una hernia de disco.
- 30 - Dolor idiopático: es un síndrome del dolor, cuyas causas no son muy bien explicadas. Las pruebas son normales pero el dolor se encuentra ahí. Tal dolor está presente en pacientes que presentan, por ejemplo, síndromes funcionales tales como fibromialgia o síndrome de colon irritable.
- Dolor psicógeno: es un dolor de origen psicológico (pérdida, depresión, trauma, etc.). Este dolor crónico se encuentra particularmente presente en la depresión.

35 El dolor a veces puede ser de un origen mixto: nociceptivo e inflamatorio, como por ejemplo en las neoplasias.

Los analgésicos o las píldoras para el dolor son fármacos utilizados para aliviar el dolor. Se clasifican en tres niveles según la Organización Mundial de la Salud (OMS):

- 40 - El nivel 1 consiste en analgésicos no opioides (paracetamol, fármacos antiinflamatorios). Se utilizan para dolor moderado a medio;
- El nivel 2 incluye opioides débiles (por ejemplo, codeínas). Se utilizan para dolor moderado a severo, o cuando las píldoras para el dolor de nivel 1 no fueron efectivas para aliviar el dolor;
- 45 - El nivel 3 consiste en opioides fuertes (por ejemplo, morfina). Estos fármacos se usan para el dolor agudo, o cuando los analgésicos del nivel 2 no fueron efectivos para aliviar el dolor.

50 Otras clases de fármacos también se utilizan para tratar ciertos dolores, tales como los neurolépticos o los antidepresivos para dolor neuropático, o los triptanos para dolores de cabeza de migraña.

La necesidad de encontrar nuevos tratamientos para el dolor no se puede evitar debido a la efectividad limitada o los efectos secundarios de los tratamientos actuales, sin importar el nivel del analgésico explicado por la OMS, el tipo o el origen del dolor. Por ejemplo, los analgésicos de nivel 1 de acuerdo con la OMS, que incluyen entre otros, paracetamol, aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) e inhibidores de ciclooxigenasa son por lo general poco efectivos contra el dolor intenso, pero son bien tolerados, aunque pueden ocurrir efectos adversos gástricos. Sin embargo, los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa tipo 2, como rofecoxib (Vioxx®) han mostrado tener riesgos cardiovasculares serios. Los opioides tales como la morfina y sus derivados son efectivos en ciertos dolores agudos o ciertos dolores crónicos severos, pero pueden provocar mareos, náuseas y vómitos al inicio del tratamiento, y en sobredosis pueden provocar estreñimiento o depresión respiratoria. El uso repetido o crónico de los opioides puede llevar a la tolerancia del efecto del analgésico, que requiere de mayores dosis, cercanas a las dosis tóxicas, dependencia y síndrome de abstinencia por la interrupción del tratamiento. Los opioides y sus derivados no son muy efectivos en el dolor neuropático y el dolor crónico en la intensidad baja a moderada.

65 Las proteínas cinasas son enzimas que juegan un papel clave en la transducción de señales celulares. Están involucradas en procesos fisiológicos tales como proliferación celular, mitosis, diferenciación, invasión celular y movilidad, y apoptosis, por ejemplo.

La desregulación de los mecanismos fisiológicos controlados por las proteínas cinasas es central para la aparición y desarrollo de muchas patologías, principalmente incluyendo los cánceres y el dolor.

Es de un interés particular en el contexto de la invención, las cinasas de receptor tirosina de las cinasas relacionadas con tropomiosina (Trks) que han sido asociadas con el dolor agudo o crónico. Las Trk son cinasas tirosina receptores involucradas en el desarrollo del sistema nervioso. La familia del receptor Trk está compuesta por tres miembros TrkA, TrkB y TrkC activados mediante ligandos específicos llamados neurotrofinas. Las proteínas Trk y sus ligandos asociados han sido descritos y juegan un papel en el desarrollo del dolor (Sah *et al.* 2003 *Nat Rev Drug Discovery*. 2:460-472).

Por ejemplo, las mutaciones en el gen receptor TrkA han sido descritas en pacientes con insensibilidad congénita al dolor (Indo *et al.*, 1996, *Nat Genet.* 13:485-488; Indo *et al.*, 2001, *Hum Mutations*, 18:308-318). TrkA está expresado en neuronas nociceptivas, las neuronas que transportan los mensajes de dolor, e influencias de propiedades electrofisiológicas de canales de sodio involucradas en la transmisión de mensajes de dolor (Fang *et al.*, *J. Neurosci.* 25:4868-4878). Varios artículos de revisión remarcen el papel de la TrkA y su factor de crecimiento de nervio del ligando (NGF) en la iniciación del dolor en el nivel de neuronas nociceptivas, en particular en estados de dolor inflamatorio, por ejemplo enfermedades reumáticas tales como osteoartritis, dolor de espalda baja, hernia de disco lumbar y compresión de raíz nerviosa (Hefti *et al.*, 2006; *Trends Pharmacol Sci.* 27:85-91; Pezet y McMahon, 2006, *Ann Rev Neurosci.* 29:507-538; Cheng y Ji, 2008, *Neurochem Res.* 33:1970-1978; Seidel *et al.* 2010, *Semin Arthritis Rheum.* 40:109-126).

TrkB y su factor neurotrófico derivado del cerebro de ligando (BDNF) también han sido implicados en el dolor crónico. BDNF se sintetiza en las neuronas sensoriales primarias y se transporta en niveles antero a las terminales centrales de los aferentes primarios en la columna vertebral. (Obata *et al.*, 2006, *Neurosci Res.* 55: 1-10). BDNF sintetizado por microglia en la columna vertebral provoca un cambio en el gradiente de aniones neuronales, llevando a la desinhibición de la transmisión de dolor después de un daño a los nervios (Coull *et al.*, 2005, *Nature*, 438: 1017-1021). Este resultado indica que el bloqueo del trayecto BDNF/TrkB será útil para tratar el dolor neuropático. BDNF supraespalinal también juega un papel en la facilitación del dolor (Guo *et al.*, 2006, *J Neurosci.* 26: 126-137). Se ha informado asimismo de la concentración de suero de BDNF incrementada también en la fibromialgia (Laske *et al.*, 2006, *J Psychiatric Res.* 41: 600-605). El papel de la señalización de BDNF/TrkB en la modulación ha sido revisada (Merighi *et al.*, 2008 85: 297-317).

El bloqueo del trayecto de TrkA o TrkB puede lograrse mediante receptores de Trk solubles o anticuerpos neutralizadores. Tales estrategias han sido validadas para el trayecto NGF/TrkA en animales, en los cuales redujeron el dolor asociado con el cáncer en huesos (Sevcik *et al.*, 2005, *Pain* 115: 128-141) o dolor en las articulaciones no inflamatorio (McNamee *et al.*, 2010 *Pain* 149:386-392). Tanezumab un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra NGF que actualmente se está probando como un tratamiento en humanos para dolor agudo y crónico asociado con varias afecciones (Cattaneo, 2010, *Curr Opin Mol Ther* 12: 94-106). Sin embargo, tal terapia debe ser administrada mediante infusiones intravenosas repetidas. Otras formas de tratamiento, tales como las moléculas inhibitoras Trk pequeñas con biodisponibilidad son altamente deseables.

El número de inhibidores Trk de los que se informa en la literatura es limitado y hasta ahora no ha sido usado como un fármaco contra el dolor, aunque los inhibidores Trk ha sido probado que demuestran ya una eficacia analgésica en modelos preclínicos experimentales, principalmente en modelos de dolor por cáncer óseo. (Ghilardi *et al.* 2010, *Mol Pain* 6: 87) y dolor inflamatorio crónico (Winckler *et al.* 2009, 8th International Association for the Study of Pain Research Symposium, Poster # 348).

Por lo tanto existe la necesidad de compuestos que puedan inhibir Trk.

El artículo de Wang *et al.* (*Expert Opin. Ther. Patents* 2009, 19(3), 305-319) es una revisión de las solicitudes de patente desde el 2002 con relación a los inhibidores Trk y su uso en el tratamiento de cáncer y el dolor. Ninguno de los compuestos descritos corresponde a un compuesto azaindazol o diazaindazol.

El documento WO 2008/112695 describe compuestos de tipo 5-azaindazol o 5,7-diazaindazol sustituidos en posición 6 como inhibidores de proteínas cinasas tales como Trk. Sin embargo, ningún resultado biológico está presente en esta solicitud que prueba la inhibición de cualquier proteína cinasa y en particular de la proteína cinasa Trk. Asimismo, nunca se ha especificado en esta solicitud que los compuestos puedan tratar o evitar el dolor.

El documento WO 2004/113303 describe principalmente compuestos de tipo 5-azaindazol sustituidos en posición 6 como inhibidores de proteínas cinasa JNK. Nunca se menciona que tales compuestos puedan también inhibir la proteína cinasa Trk.

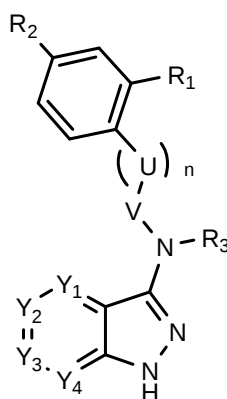
El documento WO 2007/023110 describe principalmente compuestos de tipo azaindazol o diazaindazol como inhibidores de proteína cinasa p.38. Nunca se menciona que tales compuestos puedan también inhibir la proteína cinasa Trk.

El documento WO 2008/089307 describe compuestos de tipo azaindazol o diazaindazol como inhibidores de la actividad $\Delta 5$ -desaturasa. Nunca se menciona que tales compuestos también puedan inhibir la proteína cinasa Trk.

5 Los compuestos de la presente invención tienen la propiedad de inhibir o modular la actividad enzimática de las proteínas Trk. Por lo tanto, tales compuestos pueden utilizarse como fármacos en el tratamiento o prevención del dolor, en particular el dolor asociado con al menos una proteína Trk.

10 Asimismo, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente interesantes en la medida en que los inventores puedan demostrar que inhiben o modulan la actividad de más de una proteína Trk. Por lo tanto estos compuestos permiten el tratamiento al mismo tiempo de dolores de varios orígenes (por ejemplo, la asociación del dolor inflamatorio y nociceptivo como se observa en el caso del cáncer).

15 Más en particular, la presente invención por lo tanto tiene como objeto un compuesto de la siguiente fórmula general (I):



20 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, un tautómero del mismo, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo en cualquier proporción, tal como una mezcla de enantiómeros, principalmente una mezcla racémica,

en donde:

- 25
- Y₁ y Y₄ cada uno representan, de manera independiente entre sí, un grupo CH o un átomo de nitrógeno,
 - Y₂ representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH o C-X-Ar.
 - Y₃ representa un átomo de nitrógeno o un grupo C-X-Ar o C-W,

con la condición de que :

- 30
- Al menos uno y como máximo 2 grupos de Y₁, Y₂, Y₃, e Y₄ representen un átomo de nitrógeno,
 - Y₂ e Y₄ no pueden representar un átomo de nitrógeno al mismo tiempo,
 - cuando Y₂=C-X-Ar, entonces Y₃ representa un átomo de nitrógeno o un grupo C-W, y
 - cuando Y₂=CH o N, entonces Y₃ representa un grupo C-X-Ar,
- 35
- Ar representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₂, NR₁₃R₁₄, CO₂R₁₅, CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂NR₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃, NR₂₄SO₂R₂₅, y R₂₆NR₂₇R₂₈ y/o opcionalmente fusionado con un heterociclo,
- 40
- X representa un grupo divalente seleccionado de O, S, S(O), S(O)₂, NR₄, S(NR₄), S(O)(NR₄), S(O)₂(NR₄), NR₄S, NR₄S(O), NR₄S(O)₂, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, CH₂CH₂, CH=CH, C≡C, CH₂O, OCH₂, NR₄CH₂, y CH₂NR₄,
- 45
- W representa un grupo R₅, SR₅, OR₅ o NR₅R₆,
- 50
- U representa un grupo CH₂ o NH, uno o más átomos de hidrógeno que pueden ser reemplazados por un grupo alquilo(C₁-C₆),
 - V representa C(O), C(S) o CH₂,

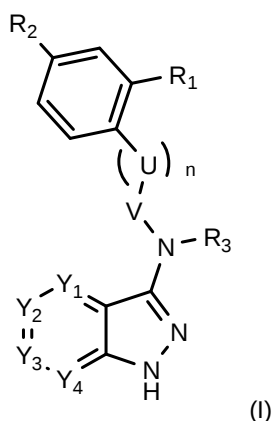
- n representa 0 o 1,
- R₁ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo OR₇ o NR₇R₈,
- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un heterociclo opcionalmente sustituido, NO₂, OR₉ o NR₉R₁₀,
- R₃, R₄, R₁₁ a R₂₅ y R₂₇ a R₂₈ cada uno representa, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- R₅ y R₆ cada uno representa, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₆), arilo opcionalmente sustituido o un grupo bencilo opcionalmente sustituido,
- R₇, R₈, R₉ y R₁₀ cada uno representa, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₁₂) o un heterociclo opcionalmente sustituido, y
- R₂₆ representa alquilo(C₁-C₆),

para uso en el tratamiento o prevención de dolor, en particular el dolor asociado con al menos una proteína Trk.

En las definiciones anteriores, todas las combinaciones de sustituyentes o variables son posibles en tanto conduzcan a compuestos estables.

Debe apreciarse adicionalmente que al menos uno pero sólo uno de Y₂ y Y₃ representa un grupo C-X-Ar.

En una forma de realización preferida la presente invención tiene como objeto un compuesto de la siguiente fórmula general (I):



o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, un tautómero del mismo, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo en cualquier proporción, tal como una mezcla de enantiómeros, particularmente una mezcla racémica,

en el que:

- Y₁ y Y₄ cada uno representa, independientemente entre sí, un grupo CH o átomo de nitrógeno con la condición de que al menos uno de Y₁ y Y₄ representan un átomo de nitrógeno,
- Y₂ representa un grupo C-X-Ar,
- Y₃ representa un grupo C-W,
- Ar representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), halotioalcoxi(C₁-C₆), CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₂, NR₁₃R₁₄, CO₂R₁₅, CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂NR₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃, NR₂₄SO₂R₂₅, y R₂₆NR₂₇R₂₈ y/o opcionalmente fusionado con un heterociclo,
- X representa un grupo divalente seleccionado de O, S, S(O), S(O)₂, NR₄, S(NR₄), S(O)(NR₄), S(O)₂(NR₄), NR₄S, NR₄S(O), NR₄S(O)₂, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, CH₂CH₂, CH=CH, C≡C, CH₂O, OCH₂, NR₄CH₂, y CH₂NR₄,
- W representa un grupo R₅, SR₅, OR₅ o NR₅R₆,

- U representa un grupo CH₂ o NH, uno o más átomos de hidrógeno que pueden ser reemplazados por un grupo alquilo(C₁-C₆),
- V representa C(O), C(S) o CH₂,
- n representa 0 o 1,
- R₁ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo OR₇ o NR₇R₈,
- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un heterociclo opcionalmente sustituido, NO₂, OR₉ o NR₉R₁₀,
- R₃, R₄, R₁₁ a R₂₅ y R₂₇ a R₂₈ cada uno representa, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- R₅ y R₆ cada uno representa, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₆), un grupo arilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido,
- R₇, R₈, R₉ y R₁₀ cada uno representa, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C₃-C₁₂) o un heterociclo opcionalmente sustituido, y
- R₂₆ representa un grupo alquilo(C₁-C₆),

para una utilización en el tratamiento o prevención del dolor.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromuro o yodo.

El término "alquilo(C₁-C₆)" se refiere a las cadenas de hidrocarburo ramificadas o lineales saturadas que comprenden 1 a 6 átomos de carbono. Puede ser un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o grupo hexilo.

El término "alcoxi(C₁-C₆)" se refiere a una cadena de alquilo (C₁-C₆) enlazada al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno. Como ejemplo, se debe hacer mención a los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o terc-butoxi.

El término "tioalcoxi(C₁-C₆)" se refiere a una cadena alquilo(C₁-C₆) enlazada al resto de la molécula mediante un átomo de azufre. Como ejemplo, se debe hacer mención a los grupos tiometoxi, tioetoxi, tiopropoxi, tioisopropoxi, tiobutoxi o tio-*tert*-butoxi.

El término "haloalquilo (C₁-C₆)" se refiere a una cadena de alquilo(C₁-C₆) tal como se define anteriormente en donde uno o más átomos de hidrógeno se colocan mediante un átomo de halógeno tal como el definido anteriormente. Puede ser en particular un grupo trifluorometilo.

El término "haloalcoxi (C₁-C₆)" se refiere a una cadena alcoxi(C₁-C₆) tal como se define anteriormente en donde uno o más átomos de hidrógeno se colocan mediante un átomo de halógeno tal como se define anteriormente. Puede ser en particular un grupo trifluorometoxi.

El término "halotioalcoxi(C₁-C₆)" se refiere a una cadena tioalcoxi(C₁-C₆) tal como se define anteriormente en donde uno o más átomos de hidrógeno se colocan mediante un átomo de halógeno tal como se define anteriormente. Puede ser en particular un grupo trifluorotioetoxi.

El término "cicloalquilo (C₃-C₁₂)" se refiere a sistemas de hidrocarburos cíclicos que comprenden de 3 a 12 átomos de carbono y que comprenden uno o más anillos, en particular anillos fusionados. Como ejemplo, se debe hacer mención a un grupo adamantilo o ciclohexilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que preferentemente comprende de 6 a 14 átomos de carbono y que comprende uno o más anillos fusionados. Tal como, por ejemplo, un grupo fenilo o naftilo. De manera ventajosa, es un grupo fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático cíclico que comprende 5 a 7 átomos incluidos en el anillo o un grupo aromático bicíclico que comprende 8 a 11 átomos incluidos en los anillos, en donde 1 a 4 de los átomos incluidos en los anillos son un heteroátomo seleccionado de manera independiente de azufre, nitrógeno y átomos de oxígeno, y en donde los otros átomos incluidos en los anillos son átomos de carbono. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen grupos furilo, tienilo, piridinilo y benzotienilo.

El término "heterociclo" se refiere ya sea a un monociclo estable que contiene de 4 a 7 átomos cíclicos, o a un biciclo

estable que contiene de 8 a 11 átomos cíclicos, que puede ser ya sea saturado o insaturado, en donde 1 a 4 de los átomos cíclicos son un heteroátomo seleccionado de manera independiente de los átomos de azufre, nitrógeno y oxígeno, y en donde los otros átomos cíclicos son átomos de carbono. Como ejemplo, se debe hacer mención a furano, pirrolo, tiofeno, tiazolo, isotiazol, oxadiazol, imidazol, oxazol, isoxazol, piridina, piperidina, pirazina, piperazina, tetrahidropirano, pirimidina, quinazolina, quinolina, quinoxalina, benzofurano, benzotiofeno, indolino, indolizina, benzotiazol, benzotienilo, benzopirano, benzoxazol, benzo[1,3]dioxol, benzisoxazol, benzimidazol, cromano, cromeno, dihidrobenzofurano, dihidrobenzotienilo, dihidroisoxazol, isoquinolina, dihidrobenzo[1,4]dioxano, imidazo[1,2-a]piridina, furo[2,3-c]piridina, 2,3-dihidro-1*H*-indeno, [1,3]dioxolo[4,5-c]piridina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, tetrahidronaftaleno, benzo[b][1,4]oxazín.

En el contexto de la presente invención, "sustituido opcionalmente" significa que el grupo en cuestión está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes que pueden ser seleccionados en particular de un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), halotioalcoxi(C₁-C₆), CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₂, NR₁₃R₁₄, CO₂R₁₅, CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂NR₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃, NR₂₄SO₂R₂₅, y R₂₆NR₂₇R₂₈, en donde R₁₁ a R₂₈ son como se define anteriormente.

En la presente invención "farmacéuticamente aceptable" se refiere a lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que por lo general es segura, no tóxica y tampoco es biológica ni indeseable y que es aceptable para el uso farmacéutico veterinario y humano.

"Sal o solvato farmacéuticamente aceptables" de un compuesto se refiere a las sales y solvatos que son farmacéuticamente aceptables, como se define en la presente memoria, y que tiene la actividad farmacológica deseada del compuesto original.

Las sales aceptables para el uso terapéutico de los compuestos de la presente invención incluyen sales no tóxicas convencionales de los compuestos de la invención tales como aquellas formadas de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables o de bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Como ejemplo, se debe hacer mención a las sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido hidroclorehídrico, ácido hidrobromico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico, y a las derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido esteárico y ácido láctico. Como ejemplo, se debe hacer mención a las sales derivadas de bases inorgánicas tales como sosa, potasio o hidróxido de calcio y sales derivadas de bases orgánicas tales como lisina o arginina.

Estas sales pueden ser sintetizadas de los compuestos de la invención que contienen una parte básica o ácida y los ácidos correspondientes o bases de acuerdo con los métodos químicos convencionales bien conocidos por el experto en la materia.

Los solvatos aceptables para el uso terapéutico de los compuestos de la presente invención incluyen solvatos convencionales tales como los formados durante la última etapa de la preparación de los compuestos de la invención debido a la presencia de solventes. Como ejemplo, se debe hacer mención a los solvatos debidos a la presencia de agua o etanol.

En el contexto de la presente invención, "estereoisómeros" se refiere a un isómero geométrico o un isómero óptico.

Los isómeros geométricos resultan de la posición diferente de los sustituyentes en un enlace doble que puede tener entonces una configuración Z o E.

Los isómeros ópticos resultan particularmente de la posición diferente en espacio de los sustituyentes en un átomo de carbono que comprenden cuatro sustituyentes diferentes. Este átomo de carbono constituye entonces un centro quiral o asimétrico. Los isómeros ópticos incluyen diaestereoisómeros y enantiómeros. Los isómeros ópticos que son imágenes en espejo entre sí pero no superimpuestos son enantiómeros. Los isómeros ópticos que no son imágenes de espejo entre sí son diaestereoisómeros.

En el contexto de la presente invención "tautómeros" se refiere a un isómero constitucional del compuesto obtenido por prototropía, es decir, mediante migración de un átomo de hidrógeno y un cambio en ubicación de un enlace doble. Los tautómeros diferentes de un compuesto son por lo general interconvertibles y están en equilibrio en solución en proporciones que pueden variar de acuerdo con el solvente usado, la temperatura o el pH.

De acuerdo con la primera forma de realización, Y₄=N.

De manera ventajosa, Y₂=C-X-Ar e Y₃ preferentemente representan un grupo C-W.

En particular:

- $Y_1 = \text{CH}$ o N, y ventajosamente CH,
- $Y_2 = \text{C-X-Ar}$,
- $Y_3 = \text{C-W}$, y
- $Y_4 = \text{N}$.

5

De acuerdo con una segunda forma de realización, Y_1 y/o Y_4 representa un átomo de nitrógeno.

En este caso, Y_2 e Y_3 preferentemente no representan un átomo de nitrógeno.

10 En particular:

- Y_1 y/o $Y_4 = \text{N}$,
- $Y_2 = \text{CH}$ o C-X-Ar , y
- $Y_3 = \text{C-W}$ o C-X-Ar .

15

En particular:

- Y_1 representa un grupo CH,
- Y_4 representa un átomo de nitrógeno,
- Y_2 representa un grupo CH o C-X-Ar , y
- Y_3 representa un grupo C-X-Ar o C-W ,

20

con la condición de que:

- 25 cuando $Y_2 = \text{C-X-Ar}$, entonces Y_3 representa un grupo C-W , y
cuando $Y_2 = \text{CH}$, entonces Y_2 representa un grupo C-X-Ar .

De manera ventajosa, X representa un grupo divalente seleccionado de O, S, S(O) , S(O)_2 , NR_4 , CH_2 , CH_2S , $\text{CH}_2\text{S(O)}$, $\text{CH}_2\text{S(O)}_2$, NHS(O)_2 , SCH_2 , S(O)CH_2 , $\text{S(O)}_2\text{CH}_2$, $\text{S(O)}_2\text{NH}$, CH_2CH_2 , CH=CH , $\text{C}\equiv\text{C}$, CH_2O , OCH_2 , NR_4CH_2 , y CH_2NR_4 .

30

En particular, X representa un grupo divalente seleccionado de S, S(O) , S(O)_2 , NR_4 , CH_2 , CH_2S , $\text{CH}_2\text{S(O)}$, $\text{CH}_2\text{S(O)}_2$, NHS(O)_2 , SCH_2 , S(O)CH_2 , $\text{S(O)}_2\text{CH}_2$, $\text{S(O)}_2\text{NH}$, CH_2CH_2 , $\text{C}\equiv\text{C}$, CH_2O , OCH_2 , NR_4CH_2 , y CH_2NR_4 .

- 35 Más en particular, X puede ser seleccionado de S, S(O) , S(O)_2 , CH_2 , CH_2S , $\text{CH}_2\text{S(O)}$, $\text{CH}_2\text{S(O)}_2$, NHS(O)_2 , SCH_2 , S(O)CH_2 , $\text{S(O)}_2\text{CH}_2$, $\text{S(O)}_2\text{NH}$, CH_2CH_2 , CH=CH , y $\text{C}\equiv\text{C}$.

En particular, X puede ser seleccionado de S, S(O)_2 , CH_2 , SCH_2 , $\text{S(O)}_2\text{CH}_2$, $\text{S(O)}_2\text{NH}$, CH_2S , $\text{CH}_2\text{S(O)}_2$, NHS(O)_2 , CH_2CH_2 , y $\text{C}\equiv\text{C}$.

40

X puede ser particularmente seleccionado de S, S(O) , S(O)_2 , NR_4 , CH_2 , SCH_2 , S(O)CH_2 , $\text{S(O)}_2\text{CH}_2$, $\text{S(O)}_2\text{NH}$, CH_2CH_2 , $\text{C}\equiv\text{C}$, OCH_2 , y NR_4CH_2 ; particularmente de S, S(O)_2 , CH_2 , SCH_2 , $\text{S(O)}_2\text{CH}_2$, $\text{S(O)}_2\text{NH}$, CH_2CH_2 , y $\text{C}\equiv\text{C}$, en donde el primer átomo de estos grupos se enlaza al átomo C de la cadena C-X-Ar.

- 45 X puede ser en particular S, S(O)_2 , SCH_2 , $\text{S(O)}_2\text{CH}_2$, $\text{S(O)}_2\text{NH}$, CH_2S , $\text{CH}_2\text{S(O)}_2$, o NHS(O)_2 ; y particularmente S, S(O)_2 , SCH_2 , $\text{S(O)}_2\text{CH}_2$, o $\text{S(O)}_2\text{NH}$, en donde el primer átomo de estos grupos se enlaza al átomo C de la cadena C-X-Ar.

Ventajosamente, Ar representa un grupo heteroarilo, tal como piridina, o un grupo arilo, tal como fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), haloalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), haloalcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), halotioalcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), CN, NO_2 , OR_{11} , SR_{12} , $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, CO_2R_{15} , $\text{CONR}_{16}\text{R}_{17}$, SO_2R_{18} , $\text{SO}_2\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, COR_{21} , $\text{NR}_{22}\text{COR}_{23}$, y $\text{NR}_{24}\text{SO}_2\text{R}_{25}$; y/u opcionalmente fusionado con un heterociclo.

50

Más en particular, Ar puede representar un grupo arilo, tal como fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), haloalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), haloalcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), halotioalcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), CN, NO_2 , OR_{11} , SR_{12} , $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, CO_2R_{15} , $\text{CONR}_{16}\text{R}_{17}$, SO_2R_{18} , $\text{SO}_2\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, COR_{21} , $\text{NR}_{22}\text{COR}_{23}$, y $\text{NR}_{24}\text{SO}_2\text{R}_{25}$.

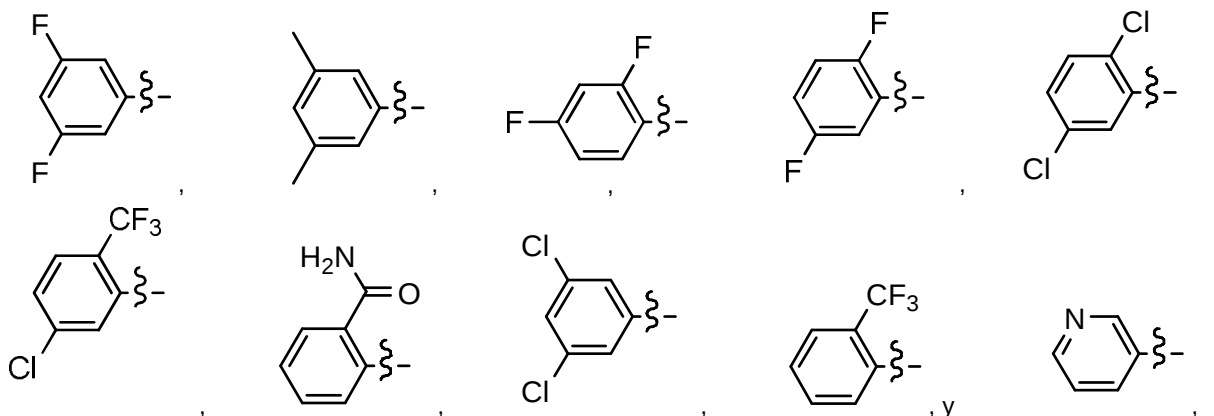
55

Ar puede particularmente representar un grupo arilo, tal como fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), haloalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), y $\text{CONR}_{16}\text{R}_{17}$, y en particular de un átomo de halógeno tal como flúor, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) tal como metilo, y $\text{CONR}_{16}\text{R}_{17}$ tal como CONH_2 .

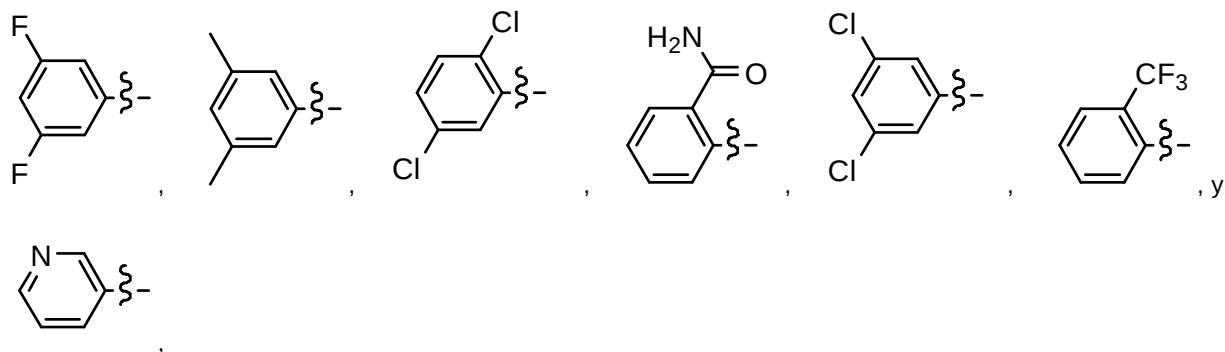
60

Ar también puede representar un grupo piridina.

- 65 Ar puede particularmente ser seleccionado de los siguientes grupos:

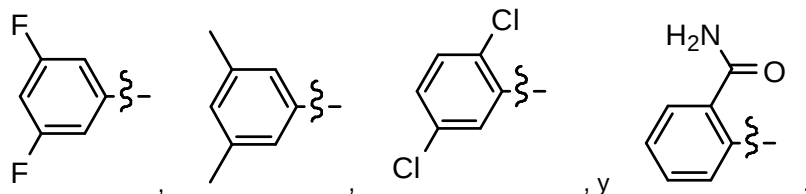


particularmente de los siguientes grupos:



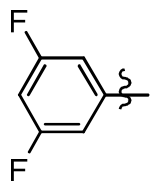
5

en particular, de los siguientes grupos:



10

Ar puede ventajosamente representar el grupo:



15

W puede ventajosamente representar un grupo R_5 , SR_5 , OR_5 o NR_5R_6 , y preferentemente R_5 , OR_5 o NR_5R_6 , con R_5 y R_6 que representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1 - C_6).

W puede representar en particular H, OMe, Me, OH o NH_2 , y particularmente H.

De manera ventajosa, R_3 representa un átomo de hidrógeno.

20

U puede representar en particular un grupo CH_2 o NH .

De manera ventajosa, n puede representar 0.

25

V puede representar más en particular un grupo $C(O)$ o $C(S)$, y ventajosamente un grupo $C(O)$.

De acuerdo con una forma de realización particular de la invención:

- 5
- $R_3=H$,
 - $U=CH_2$ o NH ,
 - $V=C(O)$ o $C(S)$, y particularmente $C(O)$, y
 - $n=0$ o 1 , y particularmente 0 .

De acuerdo con otra forma de realización particular de la invención:

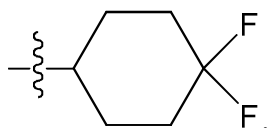
- 10
- $V=C(O)$ o $C(S)$, y particularmente $C(O)$, y
 - $n=0$.

De acuerdo con incluso otra forma de realización particular de la invención:

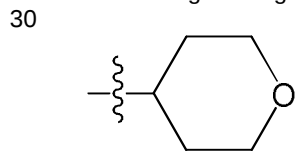
- 15
- $R_3=H$,
 - $V=C(O)$ o $C(S)$, y particularmente $C(O)$, y
 - $n=0$.

20 R_1 puede representar más en particular un átomo de hidrógeno o un grupo NR_7R_8 , con R_7 particularmente que representa un átomo de hidrógeno y R_8 particularmente que representa un grupo cicloalquilo (C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido.

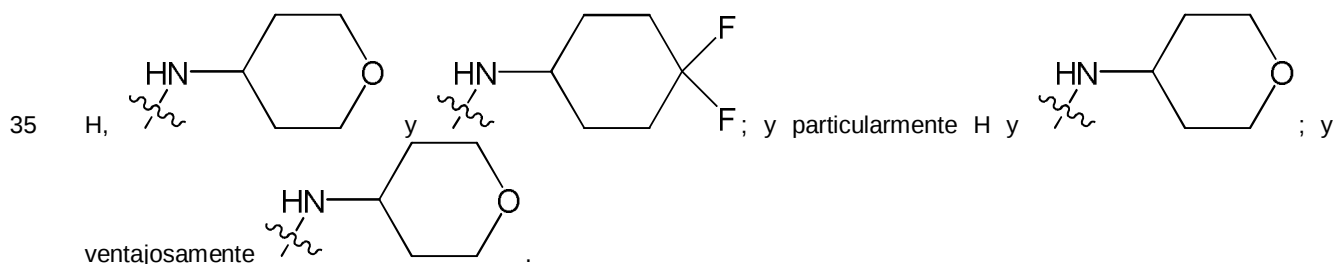
25 El grupo cicloalquilo (C_3-C_{12}) puede ser en particular un ciclohexilo. Puede ser sustituido por uno o más átomos de halógeno. Puede ser en particular el grupo:



El grupo heterocíclico puede ser en particular un tetrahidropirano, particularmente no sustituido. Puede ser por lo tanto el siguiente grupo:



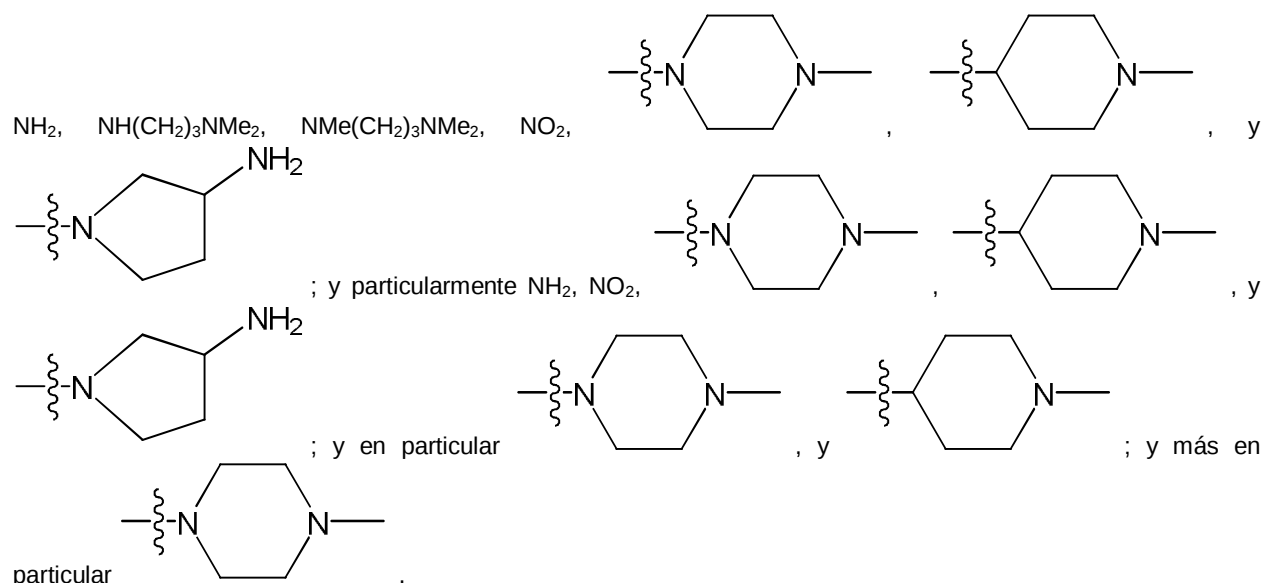
R_1 puede entonces representar más en particular uno de los siguientes grupos:



40 R_2 puede representar más en particular un heterociclo opcionalmente sustituido (notablemente sustituido por alquilo (C_1-C_6) o NH_2), NO_2 o NR_9R_{10} , con particularmente $R_9=R_{10}=H$ o también R_9 y R_{10} cada uno representa H o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido.

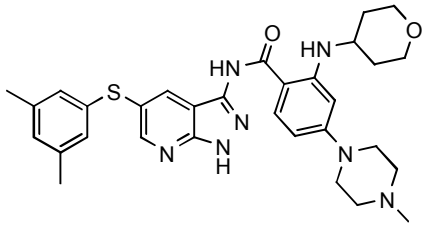
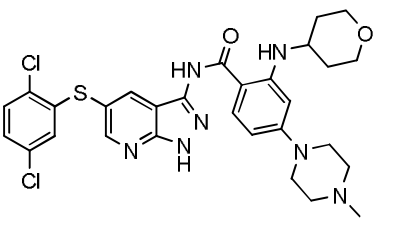
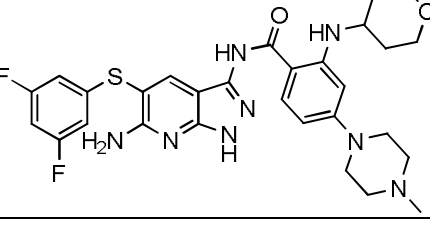
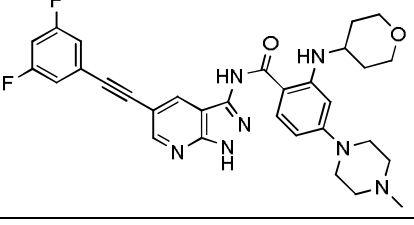
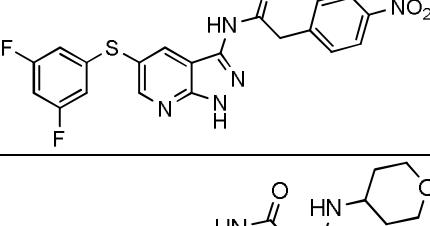
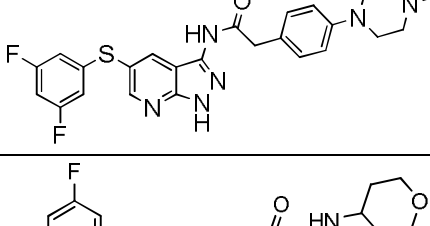
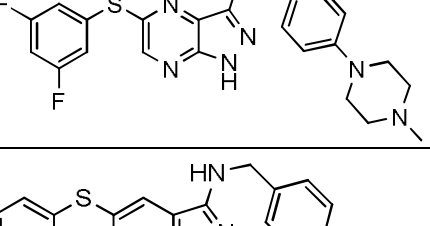
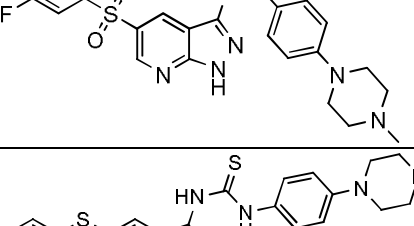
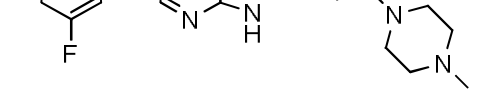
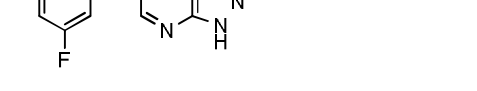
45 R_2 puede representar en particular un heterociclo opcionalmente sustituido, particularmente sustituido por alquilo (C_1-C_6) o NH_2 . El heterociclo puede ser en particular un heterociclo con 5 o 6 miembros que comprenden al menos un átomo de nitrógeno, y en particular uno o dos. El heterociclo puede entonces ser seleccionado de piperazina, piperidina y pirrolidina.

R_2 puede representar particularmente uno de los siguientes grupos:



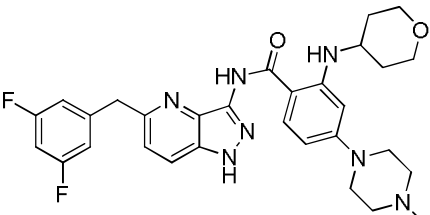
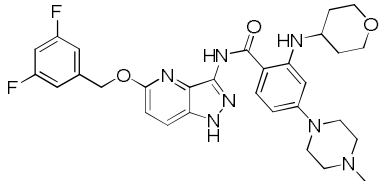
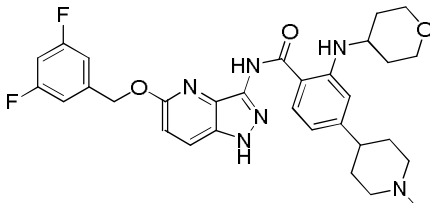
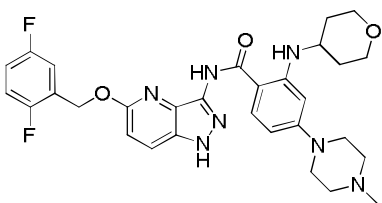
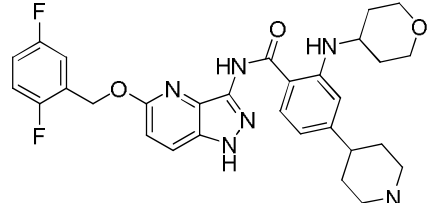
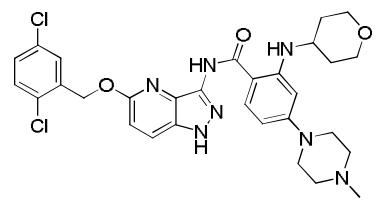
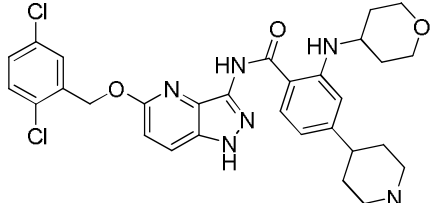
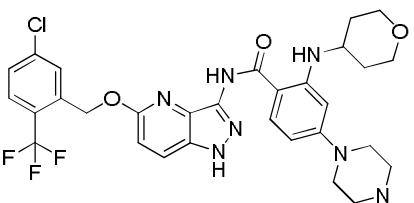
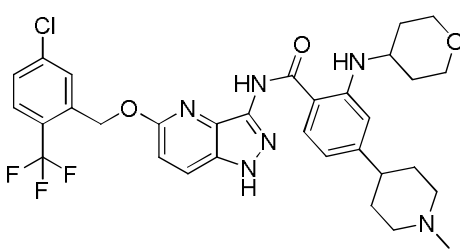
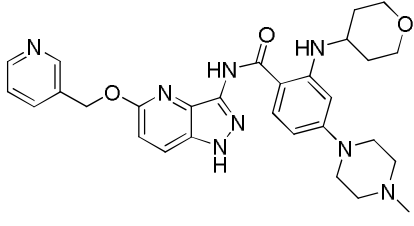
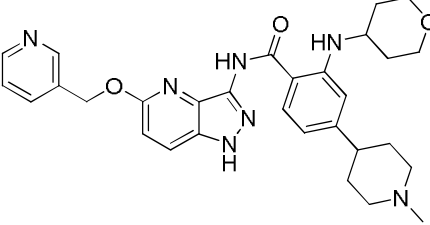
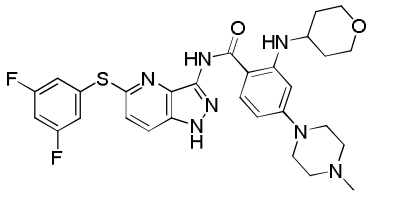
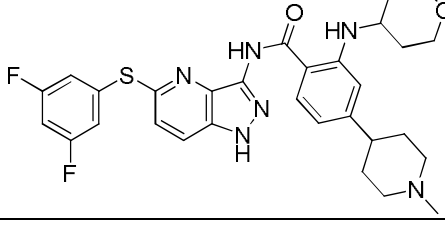
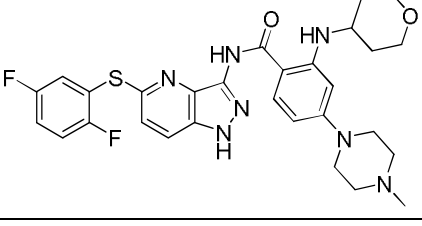
5

Los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados de los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

14-2		14-10	
14-11		15	
26-4		26-8	
27		27-1	
28		29	

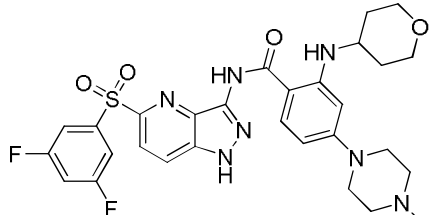
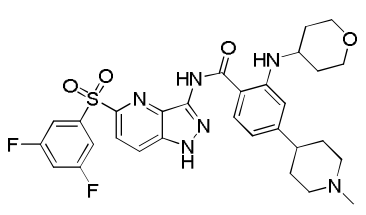
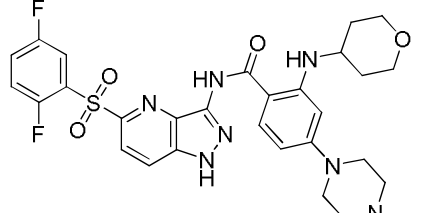
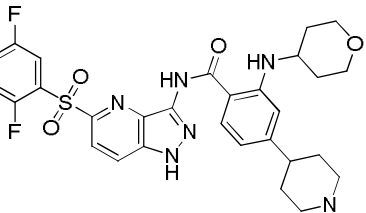
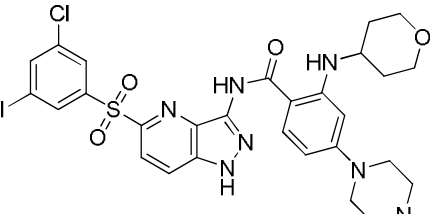
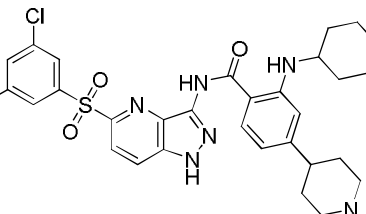
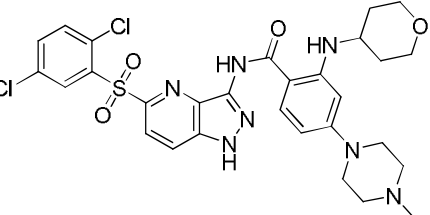
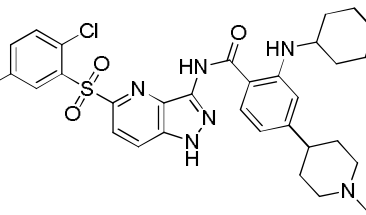
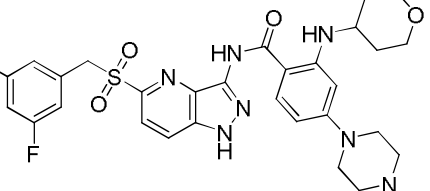
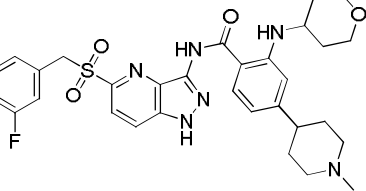
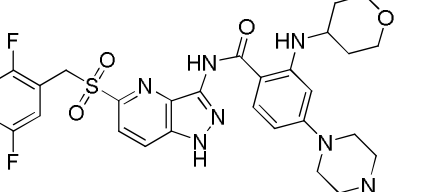
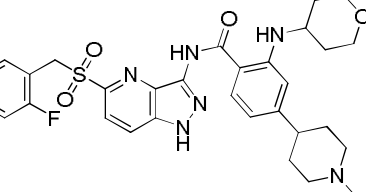
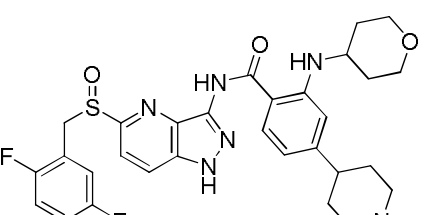
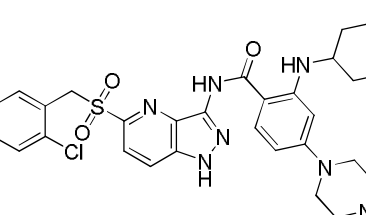
29-a		30	
30-1		30-3	
30-4		30-5	
30-8		30-9	
30-10		30-11	
30-12		30-a	
31		32	

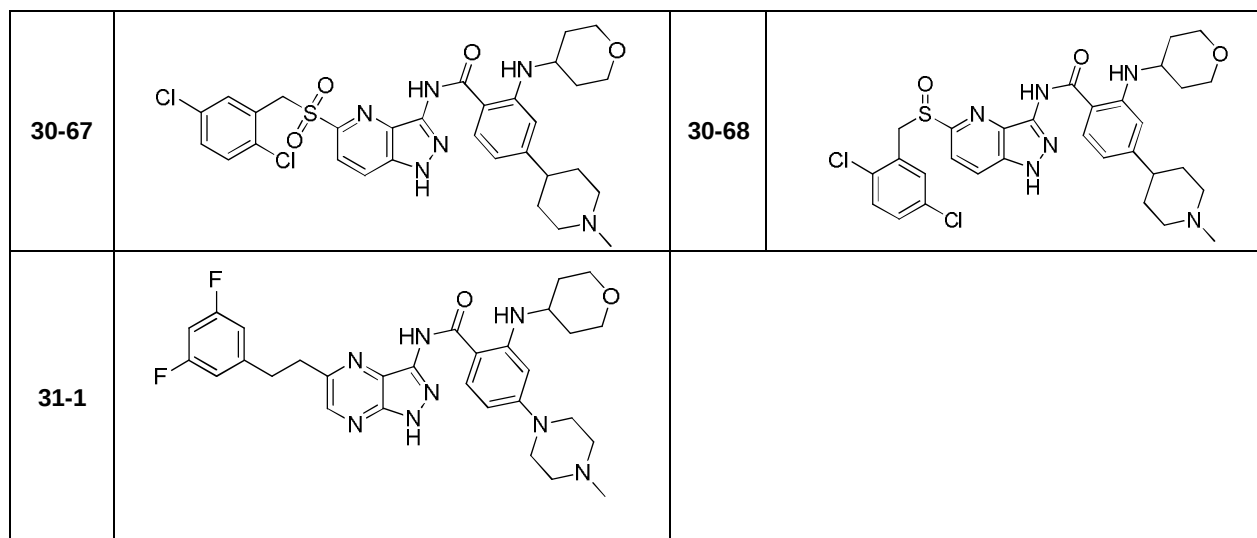
32-1		33	
35		26-12	
30-69		27-2	
27-3		27-4	
30-73		14bis	
30-70		30-71	
30-72		27-5	

30-13		30-14	
30-15		30-16	
30-17		30-18	
30-19		30-20	
30-21		30-22	
30-23		30-24	
30-25		30-26	

30-27		30-28	
30-29		30-30	
30-31		30-32	
30-33		30-34	
30-35		30-36	
30-37		30-38	
30-39		30-40	

30-41		30-42	
30-43		30-44	
30-45		30-46	
30-47		30-48	
30-49		30-50	
30-51		30-52	

30-53		30-54	
30-55		30-56	
30-57		30-58	
30-59		30-60	
30-61		30-62	
30-63		30-64	
30-65		30-66	



La presente invención se refiere asimismo a la utilización de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente para la producción de un fármaco, destinado particularmente al tratamiento o prevención del dolor, en particular el dolor asociado con al menos una proteína Trk.

5

La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento para el tratamiento o la prevención del dolor, en particular el dolor asociado con al menos una proteína Trk que comprende la administración a una persona en necesidad de la misma de una dosis efectiva de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente.

La presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente, y al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable para una utilización en el tratamiento o la prevención del dolor, en particular el dolor asociado con al menos una proteína Trk.

Las composiciones farmacéuticas para una utilización en el tratamiento o la prevención del dolor, en particular el dolor asociado con al menos una proteína Trk de acuerdo con la invención pueden ser formuladas particularmente para administración oral o para inyección, en donde tales composiciones son para mamíferos, incluyendo humanos.

El principio activo puede ser administrado en formas de dosis unitarias de administración, en mezcla con portadores farmacéuticos estándares, a animales o a humanos. Los compuestos de la invención como principios activos pueden ser usado en dosis comprendidas entre 0,01 mg y 1000 mg al día, administrados en una sola dosis una vez al día o administrados en varias dosis a lo largo del día, por ejemplo dos veces al día en dosis iguales. La dosis administrada al día de manera ventajosa es de entre 5 mg y 500 mg, de manera aún más ventajosa entre 10 mg y 200 mg. Puede ser necesario utilizar dosis fuera de estos intervalos como es determinado por el experto en la materia.

Las composiciones farmacéuticas para la utilización en el tratamiento o prevención del dolor, en particular el dolor asociado con al menos una proteína Trk de acuerdo con la invención puede comprender adicionalmente al menos otro principio activo, tal como por ejemplo un agente anticáncer.

La presente invención también tiene por objeto una composición farmacéutica para la utilización en el tratamiento o la prevención del dolor, en particular el dolor asociado con al menos una proteína Trk, que comprende:

- (i) al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente, y
- (ii) al menos otro principio activo, tal como un agente anticáncer,

como un producto de combinación para uso simultáneo, separado o secuencial.

En el contexto de la invención, el término "tratamiento" significa la anulación o el alivio del dolor.

El término "dolor" de acuerdo con la invención significa cualquier tipo de dolor y en particular el dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor idiopático o dolor psicógeno, preferentemente dolor inflamatorio o neuropático. El dolor de acuerdo con la invención puede también ser una combinación de dos o más de este tipo de dolores, por ejemplo, una combinación entre un dolor inflamatorio y uno nociceptivo.

El dolor de acuerdo con la invención puede ser de cualquier origen. En una forma de realización, el dolor de acuerdo con la invención es debido al cáncer, por ejemplo cáncer óseo. En otra forma de realización el dolor de acuerdo con la invención es debido a una lesión de nervios, como ocurre por ejemplo en el dolor neuropático. En otra forma de

realización el dolor de acuerdo con la invención es debido aun estado inflamatorio, como ocurre por ejemplo en enfermedades reumáticas tales como osteoartritis, dolor de espalda baja, hernia en disco lumbar y compresión de raíz nerviosa. En otra forma de realización, el dolor de acuerdo con la invención se asocia con transtornos funcionales tales como, por ejemplo, fibromialgia.

De acuerdo con la invención "proteína Trk" significa cualquier miembro de la familia Ttrk, por ejemplo, TrkA (en particular descrita en GenBank bajo el número de acceso AB019488, TrkB (en particular descrito en GenBank bajo el número de acceso AAB33109.1) y TrkC (en particular descrito en GenBank bajo el número de acceso CAA12029.1), preferentemente TrkA.

La proteína Trk de acuerdo con la invención puede estar en su forma nativa o en una forma modificada. Mediante "una forma modificada" se hace referencia a una forma mutada de la proteína tipo salvaje. La mutación puede ser una mutación de lugar, también puede ser una supresión o una inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de la proteína Trk. De manera alternativa la proteína Trk modificada de acuerdo con la invención puede ser una proteína de fusión, por ejemplo, obtenida después de una reconfiguración cromosómica. La proteína Trk modificada también puede resultar de un desplazamiento alternativo.

Mediante la expresión "asociado con al menos una proteína Trk" de acuerdo con la invención, significa que el dolor que se va a tratar se transmite mediante trayectos de señalización que van a través de una o más proteínas Trk. En particular, el dolor será considerado como asociado con una proteína Trk cuando es un dolor inflamatorio o neuropático. Los trayectos de señalización Trk son bien conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen la propiedad de inhibir o modular la actividad enzimática de una o más proteínas Trk, preferentemente más de una proteína Trk.

Al inhibir o modular la actividad de una o más proteínas Trk de acuerdo con la invención, se pretende que signifique que el compuesto de acuerdo con la invención es capaz de modular la activación de por lo menos una proteína Trk, lo cual resulta en una disminución, posiblemente, una inactivación de un trayecto de señal Trk, resultando así mismo en una reducción en la sensación del dolor. Los compuestos de acuerdo con la invención permiten por ejemplo una reducción en la actividad proteínica Trk de más o aproximadamente el 5%, particularmente más o aproximadamente 10%, en particular más de o aproximadamente 50%.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden ser preparados mediante varios métodos particularmente resumidos en los diagramas 1a y 1b siguientes.

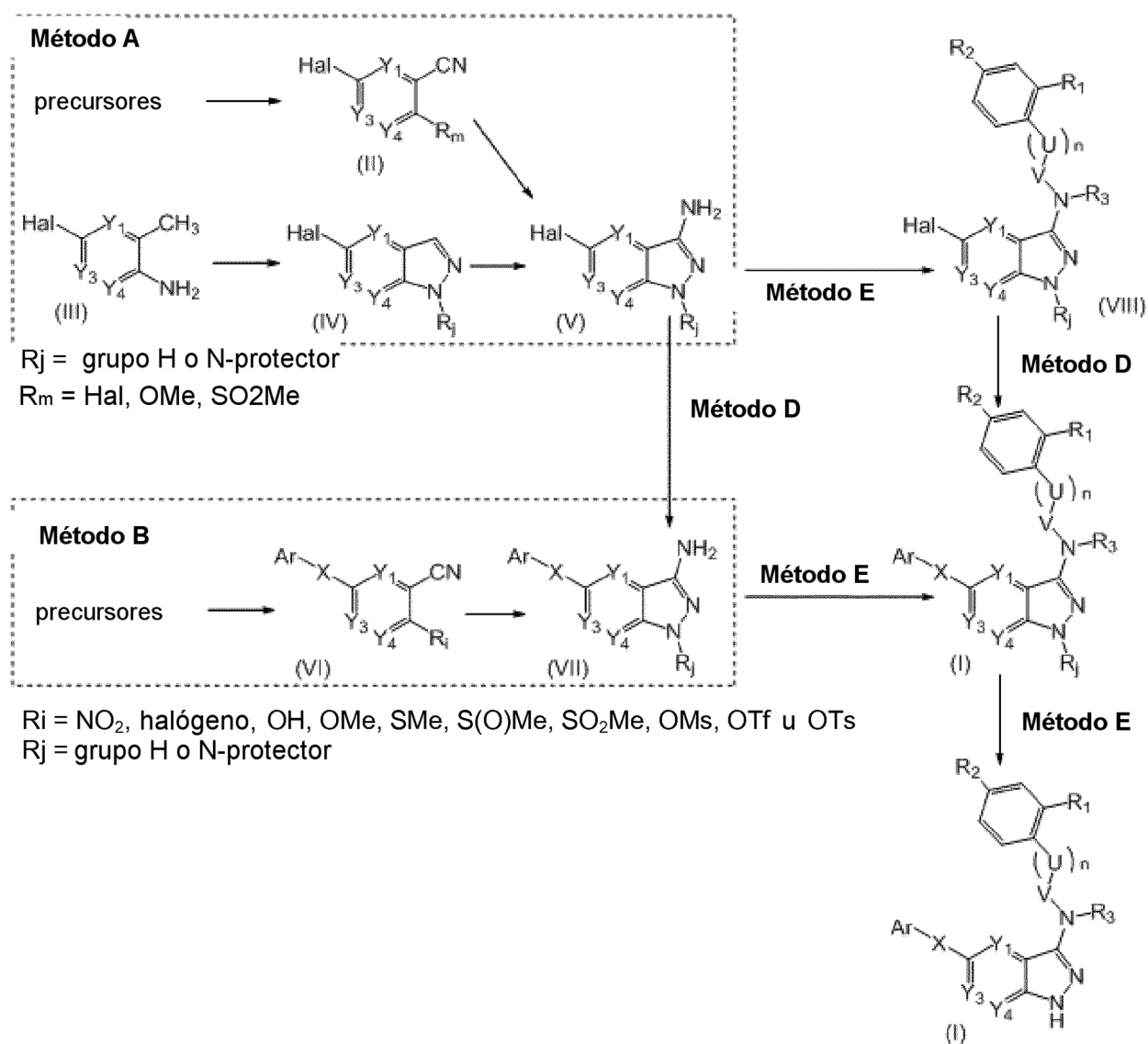
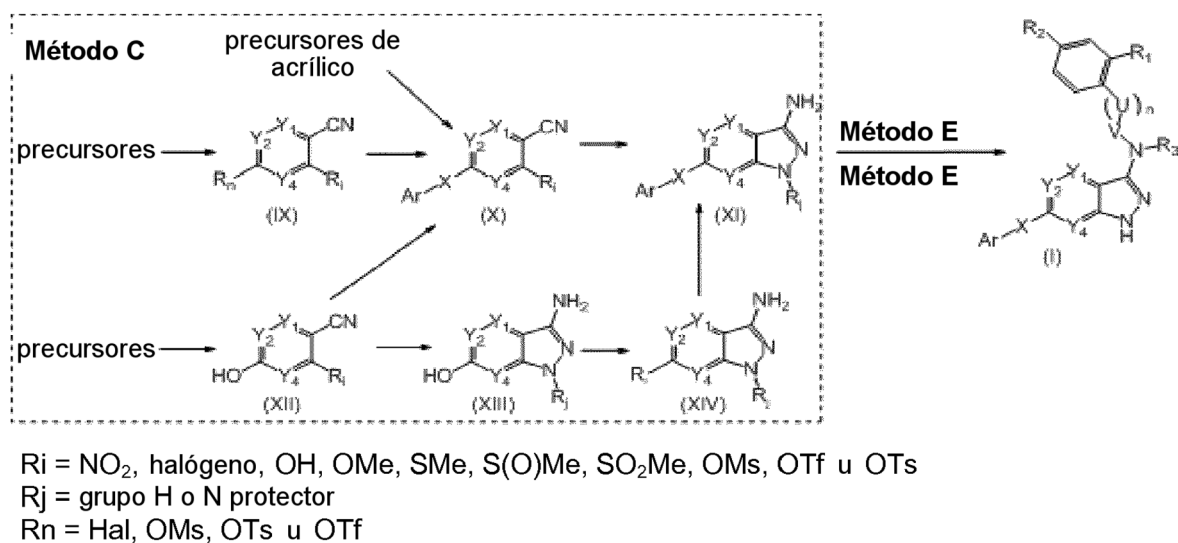


Diagrama 1a



(Tf representa un grupo –SO₂CF₃ y Ts representa un grupo tosilato)

Diagrama 1b

5 Método A:

De acuerdo con el método A, los compuestos de la fórmula (I) son obtenidos mediante la síntesis preliminar de compuestos de fórmula general (V) caracterizada por un anillo heterobíclico halogenado que presenta una amina primaria exocíclica. Estos compuestos son obtenidos mediante la síntesis de productos intermedios de la fórmula general (II) o (III).

Método A1:

El método A1, presentado en el diagrama 2 (compuestos yodados) o 3 (compuestos bromados) a continuación, describe el proceso general que da acceso a los compuestos de fórmula general (V) con W definida como de fórmula general (I) y particularmente H, alquilo(C₁-C₆) o arilo, y R_j=H o grupo N-protector.

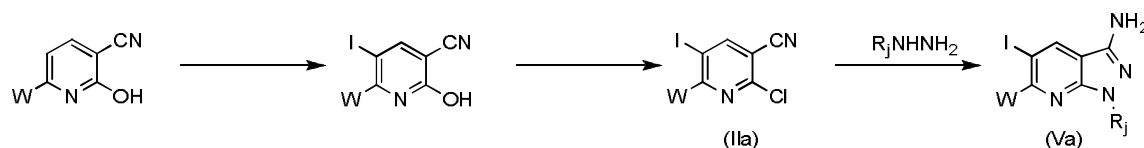


Diagrama 2

En el contexto del diagrama 2, 2-cloro-5-yodonicotinonitrilo opcionalmente sustituido (IIa) es obtenido de hidroxinicotinonitrilo correspondiente mediante el uso sucesivo de un agente de yodación tal como N-yodosuccinimida (NIS) o yodo molecular con una base inorgánica, tal como, por ejemplo, K₂CO₃ o Na₂CO₃, particularmente en un solvente polar tal como DMF caliente, seguido del tratamiento con oxocloruro de fósforo, puro o diluido en un solvente no polar con alto punto de ebullición, o cualquier agente de cloración equivalente bien conocido por el experto en la materia. Las temperaturas de reacción son de entre -20°C y 200°C. El compuesto (IIa) así obtenido luego se transforma en 5-yodo-pirazolo[3,4-b]piridín-3-amina (Va) opcionalmente sustituido por su reacción, preferentemente bajo calor, en la presencia de una hidrazina que transporta opcionalmente un grupo N-protector tal como tritilo, terc-butilo o BOC.

Los análogos bromados de la fórmula general (V) como se describen en el diagrama 1a pueden ser obtenidos mediante el uso del método descrito en las siguientes referencias: Witherington *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, 13, 1577-1580 y Lijuan Chen *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 4273-4278. Por razones de conveniencia, estas moléculas fueron obtenidas mediante el uso de la secuencia de reacción presentada en el siguiente diagrama 3.

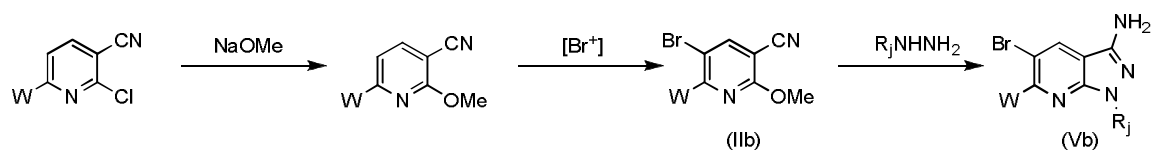


Diagrama 3

- 5 2-metoxi-nicotinonitrilo opcionalmente funcionalizado se obtiene, por ejemplo, mediante la reacción de metanolato de sodio en metanol a una temperatura entre -20° C y un punto de ebullición de la mezcla. De manera alternativa, este compuesto puede ser obtenido mediante metilación de 2-hidroxinicotinonitrilo u otros métodos descritos anteriormente. La bromación de 2-metoxi-nicotinonitrilo se lleva a cabo por lo general con dibromuro en ácido acético a una temperatura que varía entre 20° C y 110° C. La formación de pirazolo se lleva a cabo por lo general
10 mediante la reacción de un exceso de hidrazina. Funcionalizada o no, a una temperatura que varía entre 20° C y 100° C en la presencia de un solvente polar tal como agua, etanol, tetrahidrofurano (THF) o cualquier otro solvente con propiedades comparables. De manera alternativa, el uso de hidrazina en forma salina o hidratada, sin solvente, también es posible.

15 Método A2:

El método A2 se relaciona con la síntesis de pirazolopirazinas funcionalizadas presentadas en el diagrama 4 a continuación con R_j=H o grupo N-protector, Hal=halógeno y en particular W=H, alquilo (C₁-C₆) o arilo.

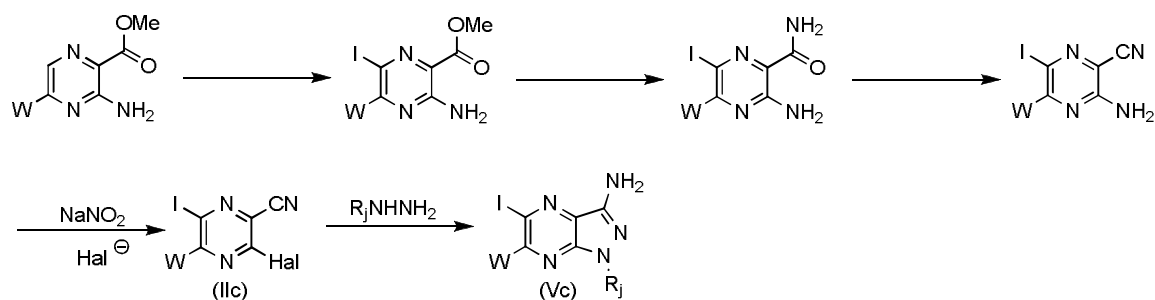
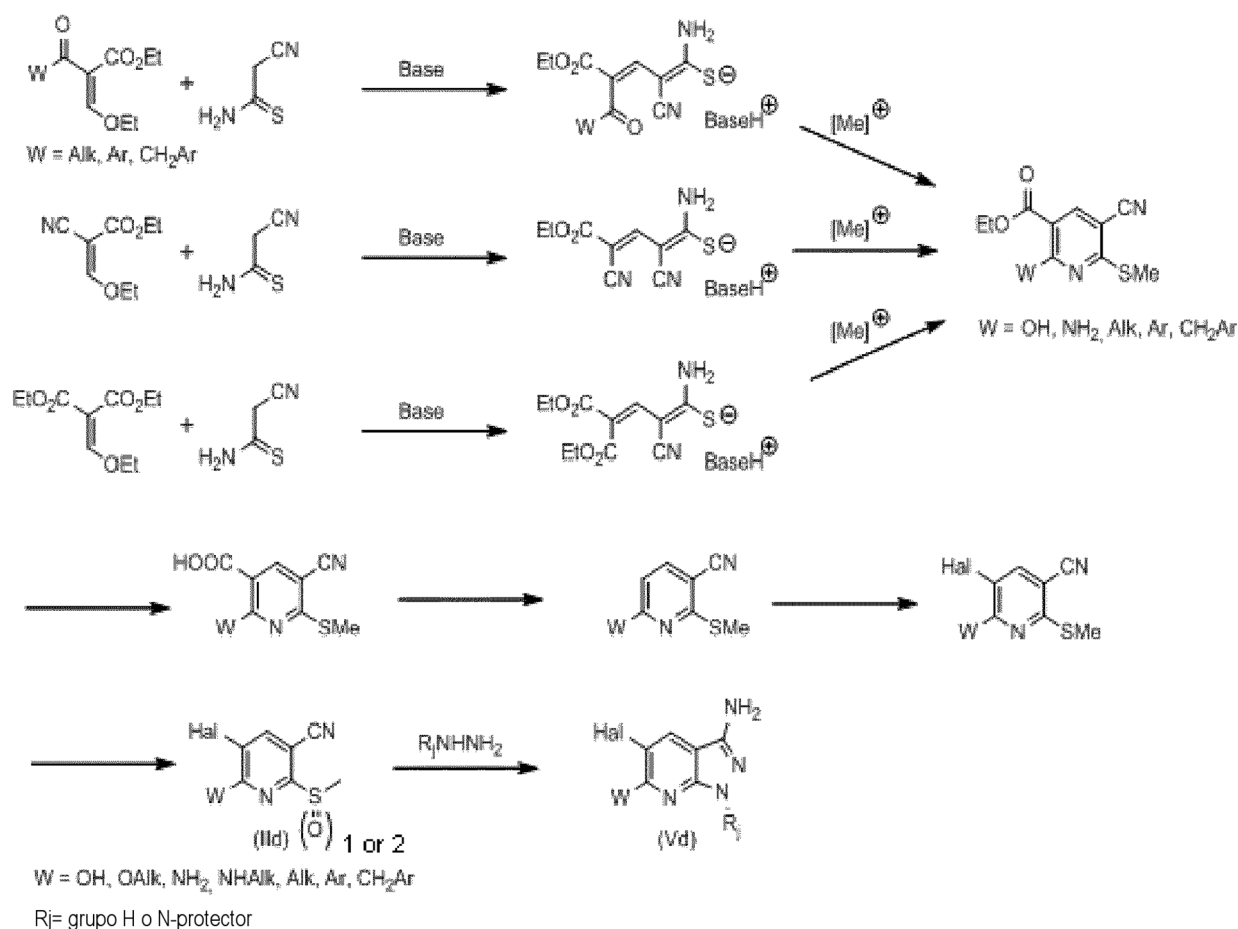


Diagrama 4

- 25 3-amino-6-yodopiraxina-2-carboxamidas opcionalmente funcionalizadas se obtienen típicamente en dos etapas a partir de metil 3-aminopirazina-2-carboxilatos correspondientes mediante yodación en la presencia de N-yodosuccinimida o yodo molecular opcionalmente en la presencia de un cofactor KIO₃, AgCO₂CF₃, Ag₂SO₄, AlCl₃, CuCl₂ o HgO, seguido de una reacción de conversión de la función metil ester en carboxamida, particularmente por el uso de amonio en un solvente polar tal como agua, metanol o THF a temperaturas que varían entre 0° C y 100° C. La función de carboxamida de 3-amino-6-yodopirazina-2-carboxamida opcionalmente funcionalizada luego se convierte en nitrilo mediante el uso de agentes de deshidratación tales como, en particular, CCl₄/PPh₃, SOCl₂, PhSO₂Cl, P₂O₅, TsCl, COCl₂, DCC/py (N,N'-diclohexilcarbodiimida/piridina) o (COCl)₂ usados como sea el caso en la presencia de una base orgánica tal como piridina. El método preferido involucra el uso de oxiclورو de fósforo en dimetilformamida (DMF). La no protección de la función de dimetilformimidamida se lleva a cabo mediante el tratamiento con ácido tal como ácido clorhídrico acuoso o cualquier otro reactivo con propiedades equivalentes. La
35 formación del anillo pirazolo se lleva a cabo mediante la reacción Sandmeyer, bien conocida por el experto en la materia, seguida de una reacción en la presencia de hidrazina, funcionalizada o no, bajo condiciones como las descritas en los métodos de anteriormente. De manera alternativa, la sal de diazonio, un intermediario de la reacción Sandmeyer, puede reducirse mediante el uso, por ejemplo, de cloruro de estaño en un medio ácido o cualquier otro agente equivalente, para formar una función de hidrazina que puede someterse a ciclación intramolecular bajo el efecto del calor.

Método A3:

- 45 El método A3 tiene por objetivo obtener derivados de la fórmula general (V) que desempeñan una función variable en la posición 6 del biciclo pirazolopiridina. Se detalla en el diagrama 5 siguiente.



(Alk= alquilo (C₁-C₆), Ar=arilo, CH₂Ar=bencilo, H=halógeno)

5

Diagrama 5

La reacción de cianotioacetamida con 3-etoxiacrilatos de etilo sustituidos de manera variada de acuerdo con los métodos descritos particularmente por Litvinov *et al.* en Russ. Chem. Bull., 1999, 48(1), 195-196 y Tsann-Long Su *et al.* en J. Med. Chem., 1988, 31, 1209-1215 hicieron posible lograr el acceso, en dos etapas, para que 5-ciano-6-(metiltio)nicotinatos de etilo llevaran a cabo una funcionalidad variable en la posición 2. Estas síntesis se llevan a cabo por lo general, para la primera etapa, en un solvente polar anhídrido tal como, por ejemplo, etanol a una temperatura que varían entre 0°C y 70°C en la presencia de una base orgánica tal como metilmorfolina, trietilamina, DIPEA (N,N-diisopropiletilamina) o DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno). La segunda etapa de ciclación intramolecular y de alquilación se lleva a cabo por lo general mediante el calentamiento a una temperatura que varía entre 20°C y 100°C de una solución del intermediario o tioamido en un solvente polar, por ejemplo etanol en la presencia de un agente alquilante adecuado tal como haluro de alquilo o sulfato de dialquilo.

Los ácidos 5-ciano-6-(metiltio)nicotínicos sustituidos en la posición 2 son por lo general obtenidos mediante saponificación de los etil ésteres correspondientes de acuerdo con los métodos bien conocidos por el experto en la materia, particularmente mediante el uso de hidróxido de litio caliente. La descarboxilación de estos compuestos se lleva a cabo mediante tratamiento en caliente en un solvente de alto punto de ebullición como difenil éter a una temperatura que varía entre 150°C y 250°C.

Las reacciones de halogenación tienen por objetivo principalmente obtener yodo, bromuro o derivados de cloro, más en particular derivados de yodo. Los últimos son por lo general obtenidos mediante un tratamiento de yodo molecular en la presencia de una sal plateada tal como, por ejemplo, Ag₂SO₄ en un solvente polar tal como etanol a una temperatura que varía entre 0°C y 70°C. Los métodos alternativos, particularmente aquellos a base de otras sales tal como KIO₃, AgCO₂CF₃, AlCl₃, CuCl₂ o HgO, u otros agentes de yodinación tal como N-yodosuccinimida, también son considerados. Los métodos de bromación concebibles por lo general confían en agentes tales como N-bromosuccinimida o dibromuro de acuerdo con los métodos bien conocidos por el experto en la materia.

En el caso en que W=OH (por lo general resultante del uso de 2-(etoximetileno)malonato de dietilo, los compuestos correspondientes se protegen mediante una reacción de alquilación. Esta reacción se lleva a cabo particularmente

mediante el uso de yoduro de metilo o bromometano, y carbonato de plata en dioxano, THF, acetonitrilo o acetona, o cualquier otro agente equivalente tal como dimetilsulfato. Los nicotinonitrilos 5-halo-2-(metiltio) obtenidos se someten a oxidación de su función tiometoxi, por lo general mediante el uso de m-CPBA (ácido m-cloroperbenzoico), oxona o cualquier otro agente equivalente, para llevar a la formación de un sulfóxido correspondiente. Estos compuestos, que pueden contener cantidades variables de sulfona correspondiente, se enganchan en una reacción en la presencia de una hidrazina opcionalmente sustituida para formar 5-halogeno-pirazolo[3,4-b]piridín-3-amina correspondiente que lleva a cabo una funcionalidad variable en la posición 6.

Método A4:

El método A4 tiene como propósito obtener derivados de la fórmula general (V) a partir de los compuestos de la fórmula general (III) mediante la formación intermediaria compuestos de fórmula (IV). Estos compuestos se obtienen por lo general mediante un trayecto presentado en el diagrama 6. Las siguientes referencias ilustran el método usado: Gueiffier *et al.* Heterocycles, 1999, 51(7), 1661-1667; Gui-Dong Zhu *et al.* Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 2441-2452.

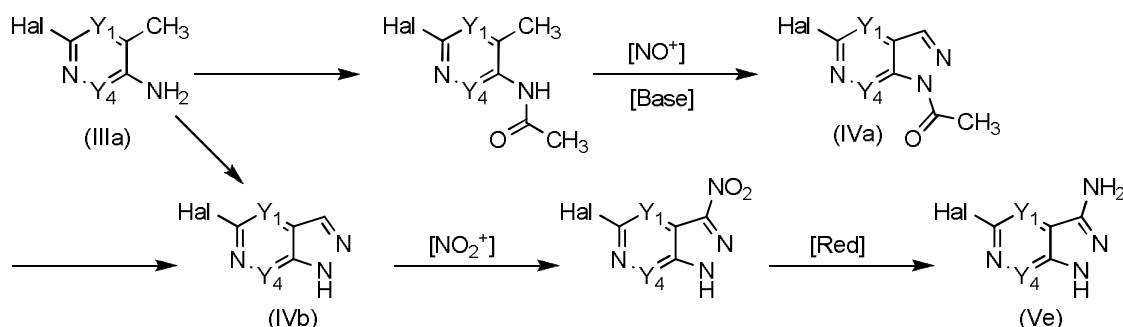


Diagrama 6

Los compuestos de fórmula general (IIIa), acetilados previamente mediante uno u otros métodos bien conocidos por el experto en la materia, se someten a la acción de nitrito de isoamilo, nitrito de sodio o cualquier otro nitrito orgánico o inorgánico equivalente, en agua o ácido acético, durante periodos que varían por lo general de 1 a 3 días a temperaturas que varían entre 0°C y 40°C. Los compuestos de fórmula general (IVa) obtenidos así son desprotegidos en condiciones ácidas, por ejemplo mediante el uso de ácido clorhídrico, antes de someterse a la acción de agentes de nitritos tales como ácido nítrico concentrado o nitrato de potasio en ácido sulfúrico a temperaturas que varían entre 0°C y 25°C.

Se debe observar que la conversión directa de los compuestos de la fórmula general (IIIa) en compuestos desprotegidos (IVb) es posible en general.

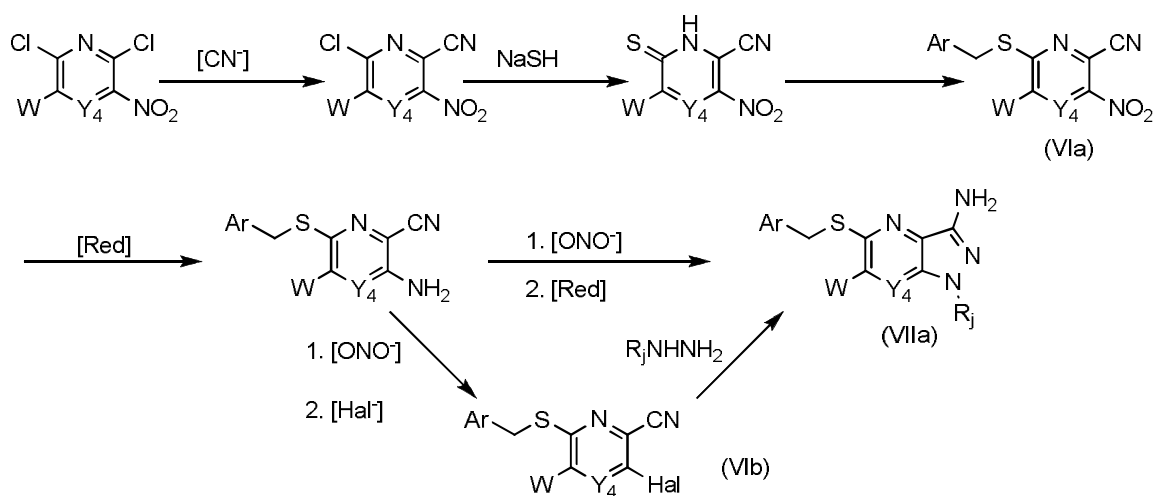
Los nitropirazolos así obtenidos por lo general se reducen en aminopirazolos de fórmula general (Ve) mediante el uso de SnCl_2 en ácido hidroclorehídrico. Los métodos alternativos incluyen el uso de hierro, cinc o estaño en condiciones ácidas y métodos de hidrogenación catalítica en la presencia de complejos de platino, níquel o Pd/C bajo una atmósfera de hidrógeno o en la presencia de agentes equivalentes tales como ciclohexadieno, ciclohexano, borohidruro de sodio o hidrazina.

Método B:

De acuerdo con el método B, los compuestos de fórmula (I) se obtienen mediante síntesis preliminar de compuestos de fórmula general (VI) caracterizados por un anillo heterobíciclico funcionalizado que posee una amina exocíclica. Estos compuestos son obtenidos mediante la síntesis de productos intermedios de fórmula general (VI).

Método B1:

El método B1 se representa en el diagrama 7 siguiente, donde W representa particularmente H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo o bencilo.

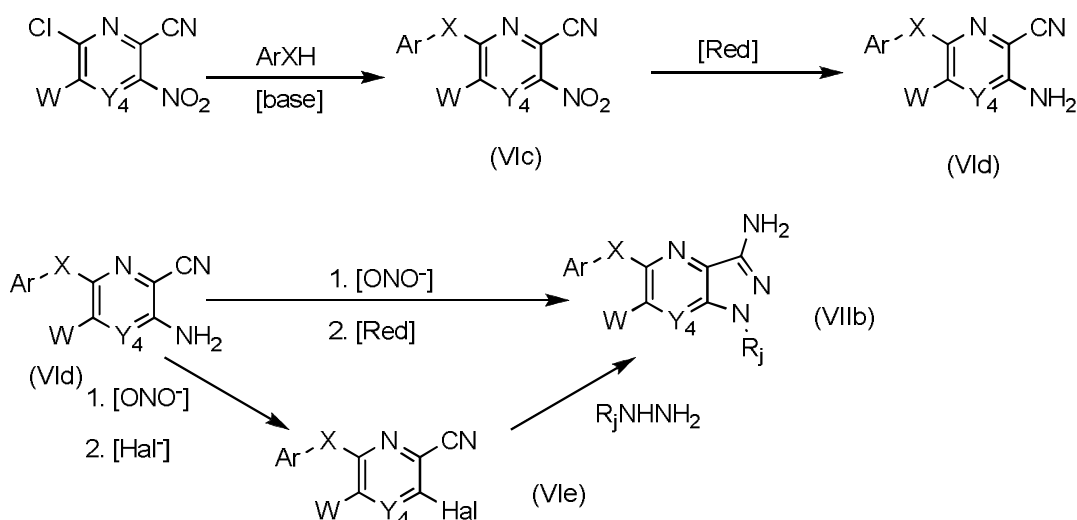


- 5 Los derivados de 3-nitro-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo y 3-nitro-6-tioxo-1,6-dihidropirazin-2-carbonitrilo, opcionalmente funcionalizados en la posición 5, son por lo general obtenidos de 2,6-dicloro-3-nitropiridinas o 2,6-dicloro-3-nitropirazinas por las reacciones sucesivas de una sal de cianuro, tal como cianuro de cobre, en solvente polar con alto punto de ebullición tal como N-metilpirrolidona a temperaturas comprendidas entre 100°C y 200°C; seguido por la reacción de hidrosulfito de sodio acuoso en un solvente polar. Estos compuestos luego son alquilados, por ejemplo mediante el uso de un bromuro de bencilo sustituido, en medio básico, de acuerdo con los métodos bien conocidos por el experto en la materia. El protocolo preferido incluye el uso de un aprótico y solvente polar anhidrido tal como acetona llevados a cabo a su punto de ebullición y una base orgánica tal como piridina, trietilamina o DIPEA, o una base orgánica tal como carbonato de sodio, potasio o calcio. Las reacciones para reducir la función nitro en amina son preferentemente llevadas a cabo mediante el uso de SnCl₂ en ácido clorhídrico. Los métodos alternativos incluyen el uso de hierro, cinc o estaño en condiciones ácidas y métodos de hidrogenación catalítica en la presencia de complejos de platino, níquel o Pd/C bajo una atmósfera de hidrógeno o en la presencia de agentes equivalentes tales como ciclohexadieno, ciclohexano, borohidruro de sodio o hidrazina.

En ciertos casos, el producto de la reacción de reducción además de tener una amina primaria tiene una función carboxamida que resulta de la hidrólisis de la función nitrilo. En este caso, el aislamiento de 3-aminopicolinonitrilos o 3-aminopirazina-2-carbonitrilos correspondientes puede llevarse a cabo mediante la deshidratación de la carboxamida en nitrilo mediante el uso de oxiclورو de fósforo en la presencia de DMF o cualquier otro método bien conocido por el experto en la materia. Por último, la formación del anillo aminopirazolo se lleva a cabo preferentemente mediante la formación de un diazonio, obtenido por la reacción sucesiva a baja temperatura de nitrito de isoamilo, nitrito de sodio, o cualquier otro nitrito orgánico o inorgánico equivalente, en agua, ácido clorhídrico, ácido acético o ácido sulfúrico, a temperaturas que varían entre 0°C y 20°C, seguido por su reducción en hidrazina y ciclación intramolecular activadas mediante el calentamiento del medio de reacción. La reacción de reducción preferentemente se lleva a cabo con cloruro de estaño en condiciones ácidas pero también puede llevarse a cabo mediante hidrogenación catalítica o también cualquier otro método bien conocido por el experto en la materia. En una alternativa de esta última etapa, es concebible que el tiazomio intermediario se someta a reacción Sandmeyer durante la cual este grupo funcional se sustituye por un átomo de halógeno, tal como yodo, mediante la reacción de una sal adecuada, tal como NaI. Si esta opción es preferida la formación del anillo aminopirazolo se lleva a cabo mediante el uso de una hidrazina, funcionalizada o no, en un solvente polar tal como etanol a temperaturas que varían entre 25°C y 150°C.

Método B2:

De manera alternativa, es posible tomar ventaja de una reacción de sustitución de nucleófilo aromático para funcionalizar el anillo de piridina o pirazina en la posición 6. En este caso los nucleófilos usados son fenoles, tiofenoles, alcoholes benzílicos o alcoholes tiobenzílicos así como anilinas o bencilaminas, funcionalizadas o no. El diagrama 8a de reacción general se presenta en lo siguiente, particularmente con W=H, alquilo(C₁-C₆), arilo o bencilo.



En el caso en el que $X=O$ o S , 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo y 6-cloro-3-nitropirazín-2-carbonitrilo, opcionalmente sustituidos en la posición 5, se hacen reaccionar en la presencia de un nucleófilo adecuado, alcohol tiol, en un solvente polar tal como acetonitrilo en la presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio o sodio. Los solventes tales como DMSO (Dimetilsulfóxido), DMF (dimetilformamida), acetona, THF (tetrahidrofurano) o piridina también pueden ser considerados. Si es necesario, estas reacciones pueden ser catalizadas mediante la acción del cobre y también pueden llevarse a cabo sin solvente. Por lo general, el protocolo preferido involucra temperaturas comprendidas entre 20°C y 150°C .

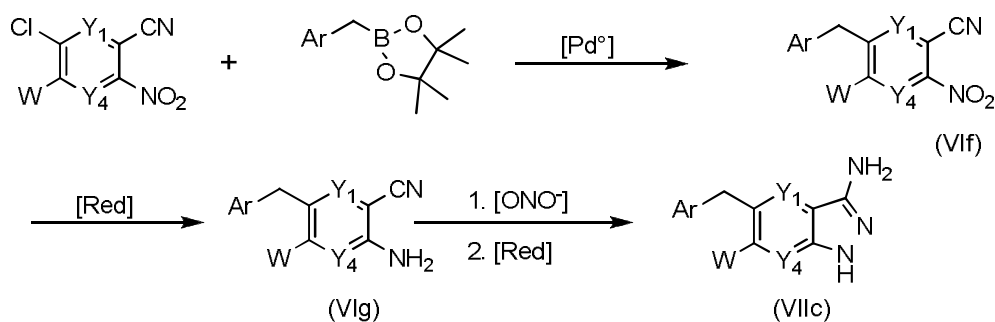
De manera alternativa, el uso de bases tal como piridina, DIPEA, diisopropilamina, trietilamina, DBU, terc-butilato de potasio, NEt_3 o NaH también son posibles,

En el caso en el que $X=N$, tolueno es un solvente preferido y también trietilamina (NEt_3) la base de elección.

Las etapas siguientes, hasta los compuestos de fórmula general (VIIb), son idénticos a aquellos documentados en el método B1 anteriormente.

Método B3:

El método B3, presentado en el diagrama 8b siguiente, es una variante del método B2 caracterizado por una primera etapa que resulta de una reacción de acoplamiento catalítica entre un boronato de bencilo, en ácido o forma de ester, y un 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo o 6-cloro-3-nitropirazín-2-carbonitrilo como derivados. También es bien conocido por el experto en la materia que las reacciones de acoplamiento catalítico utilizan catalizadores alternativos y derivados de bencilo también son posibles. Dentro de estos, la reacción Stille, a base de complejos de estaño, o aquellos a base de compuestos de organocinc pueden ser considerados.



Un 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano opcionalmente sustituido es obtenido previamente, por ejemplo de cloruro de bencilo y octametil-bi-dioxaborolano correspondientes en dioxano en la presencia de acetato de potasio y Pt(dppf)Cl_2 ($\text{dppf}=1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferroceno). Este compuesto se une con un 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo, un 6-cloro-3-nitropirazina-2-carbonitrilo opcionalmente sustituidos en la posición 5 o un 5-cloro-2-nitronicotinonitrilo

opcionalmente sustituido en la posición 6 y un catalizador de paladio tal como Pd(dppf)Cl_2 o $\text{Pd(PPh}_3)_4$, una base orgánica tal como trietilamina o un alcoholato, o una base inorgánica tal como carbonato de sodio, potasio o cesio en un solvente tal como tolueno, benceno, THF o dioxano. Las temperaturas de reacción preferidas son de entre 20°C y 100°C. Los productos de estas reacciones corresponden a los derivados de 6-bencil-3-nitropicolinonitrilo, 6-bencil-3-nitropirazin-2-carbonitrilo o 5-bencil-2-nitronicotinonitrilo para los cuales las etapas siguientes de transformación se reproducen del método B1 anterior.

Método B4:

El método B4, presentado en el diagrama 9 siguiente, da acceso a biclos de pirazolopiridina y pirazolopiridinas que presentan funciones de sulfonamida de arilo opcionalmente funcionalizado, con R_1 =alquilo(C_1 - C_6) y particularmente $\text{W}=\text{H}$, alquilo(C_1 - C_6), arilo o bencilo.

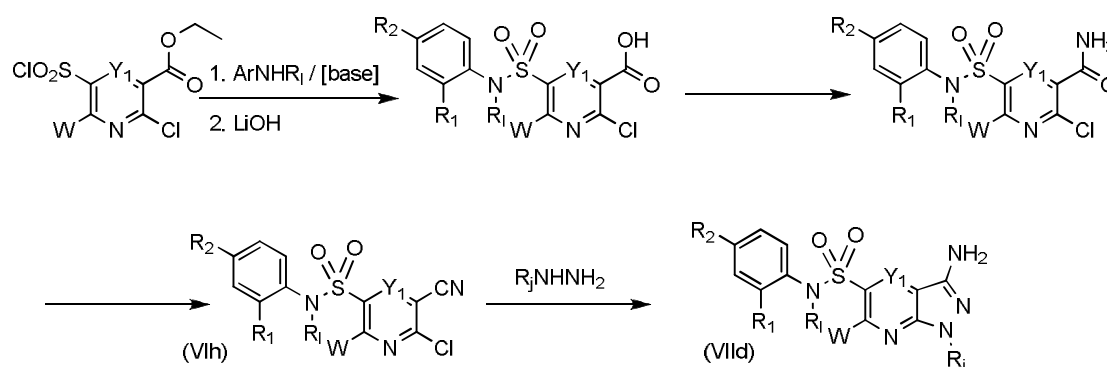


Diagrama 9

Los derivados de 2-cloro-5-(clorosulfonil)nicotinato requeridos para esta secuencia de reacción pueden ser obtenidos de acuerdo con los métodos descritos por Levett P.C. *et al.*, Org. Proc. Res. Dev., 2002, 6(6), 767-772; WO 01/98284 y WO 2008/010964.

La formación de sulfonamidas se lleva por lo general a cabo mediante la mezcla de 2-cloro-5-(clorosulfonil)nicotinato de interés con una anilina primaria o secundaria, opcionalmente funcionalizada, en un solvente aprótico tal como diclorometano, THF, acetona o acetonitrilo en la presencia de una base orgánica tal como trietilamina (NEt_3), piridina o DIPEA. El uso de una base inorgánica tal como carbonato de sodio o potasio también puede ser considerado. Las temperaturas de reacción óptima son entre 0°C y 70°C.

La reacción de saponificación del producto así obtenido, particularmente mediante el uso de hidróxido de litio en una mezcla de THF/agua, da acceso a los ácidos 2-cloro-5-(N-fenilsulfamoil)nicotínicos.

Los ácidos clorhídricos correspondientes se preparan mediante tratamiento con cloruro de tionil en tolueno bajo reflujo o mediante cualquier otro método de deshidrocloración bien conocido por el experto en la materia. La reacción de estos productos intermedios con amonio acuoso hace posible formar 2-cloro-5-(N-fenilsulfamoil)nicotinamidas opcionalmente funcionalizadas que luego se acoplan en una reacción de deshidratación, particularmente mediante el uso de POCl_3 , a una temperatura que varía entre 75°C y 150°C. El uso alternativo de agentes tales como P_2O_5 o anhídrido trifluoroacético y piridina también pueden ser considerados.

Por último, estos derivados de fórmula general (VIh) se hacen reaccionar en la presencia de una hidrazina, funcionalizada o no, en un solvente polar tal como etanol a temperaturas que varían de entre 25°C y 150°C para formar los derivados correspondientes de la general fórmula (VIId).

Método B5:

El método B5, presentado en el diagrama 10 siguiente, da acceso a biclos de pirazolopiridina que presentan funciones de bencil éter funcionalizado opcionalmente particularmente con $\text{W}=\text{H}$, alquilo(C_1 - C_6), arilo o bencilo.

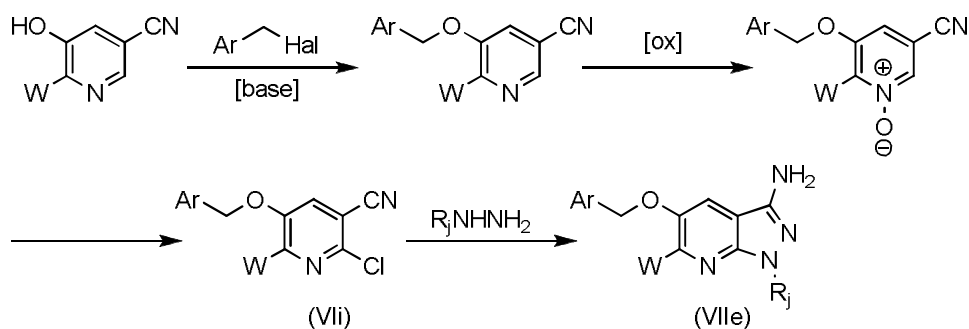


Diagrama 10

El método descrito en lo siguiente está inspirado por el trabajo de J. Baldwin *et al.*, J. Heterocyclic. Chem., 1980, 17(3), 445-448. Los derivados de 5-hidroxinicotinonitrilo, opcionalmente funcionalizados en la posición 6, se alquilan, por lo general mediante el uso de un haluro de bencilo opcionalmente funcionalizado en la presencia de una base. El método preferido requiere del uso de un solvente polar aprótico tal como DMF y una base tal como NaH. Las temperaturas de reacción óptima son de entre 20°C y 100°C. De manera alternativa, los solventes que pueden ser usados incluyen, por ejemplo, THF, DMSO, dioxano, acetonitrilo, diclorometano o acetona y bases tales como ^tBuOK, DIPEA, piridina, trietilamina, DBU o sodio, carbonato de potasio o cesio.

La oxidación del anillo pirida en piridín-N-óxido se lleva a cabo por lo general mediante el uso de m-CPBA en diclorometano a temperatura ambiente. Sin embargo, muchos métodos alternativos pueden ser concebibles, particularmente aquellos a base del uso de percarbonato de sodio y en la presencia de un catalizador de renio, perborato de sodio en la presencia de ácido acético o el complejo de peróxido urea-hidrógeno.

El tratamiento de estos derivados de piridín-N-óxido con oxicloruro de fósforo conduce a la formación de 2-cloronicotinonitrilos correspondientes (VI).

Su reacción bajo calor con hidrazina, funcionalizada o no, en un solvente polar tal como isopropanol o etanol lleva a la formación de bicíclidos de pirazolopiridina (VIIe).

Método B6:

El método B6 presentado en el diagrama 10a siguiente, da acceso a bicíclidos opcionalmente funcionalizados como pirazolopiridina y pirazolopirazina que presentan funciones de sulfonamida inversas, particularmente con W=H, alquilo (C₁-C₆) arilo o bencilo.

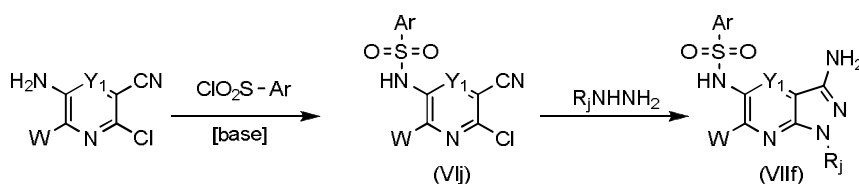


Diagrama 10a

El método descrito a continuación consiste en la formación de una función de sulfonamida a partir de una amina aromática y un haluro de arilsulfonil, o cualquier otro reactivo equivalente, en la presencia de una base, que puede ser opcionalmente introducida como solvente o cosolvente. De manera alternativa, el haluro de arilsulfonil o su equivalente pueden ser generados *in situ*.

Su reacción bajo calor con hidrazina, funcionalizada o no, en un solvente polar tal como isopropanol o etanol lleva a la formación de bicíclidos de pirazolopiridina y pirazolopirazina deseados (VIIf).

Método C:

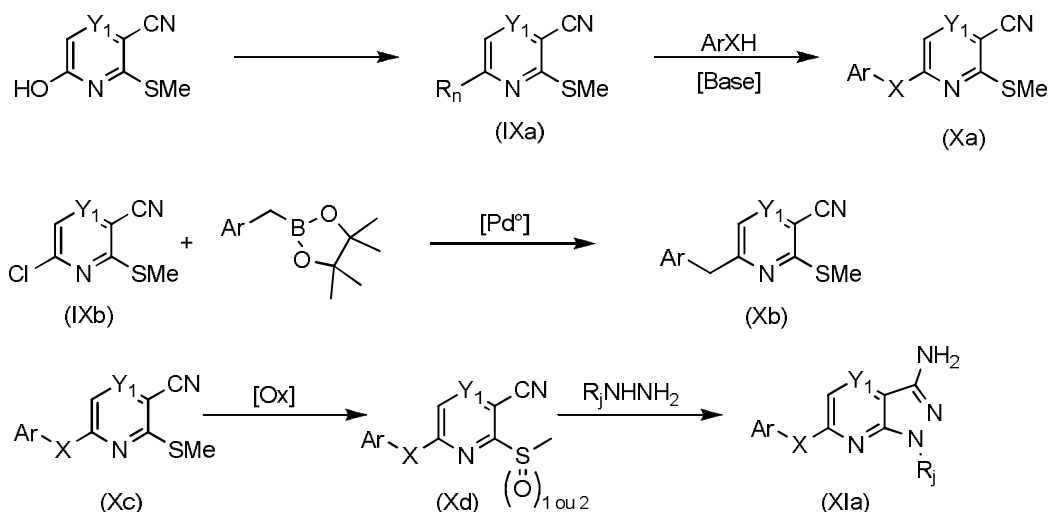
El método C tiene como objeto la preparación de los compuestos de la fórmula general (XI) como se describe en el diagrama 1.

Método C1:

El método C1, presentado en el diagrama 11 siguiente, tiene por objeto la preparación de pirazolopiridinas y

pirazolopirazinas funcionalizadas en la posición 6 con R_n =halógeno, mesilato, tosilato o triflato, $X=O, S, NH$, N- alquilo (C_1-C_6), y opcionalmente CH_2 para (Xc) y (Xd), y el grupo $R_j=H$ o N-protector.

- 5 Este método también puede usarse para llevar a cabo la síntesis de moléculas que comprenden un grupo X diatómico que corresponde particularmente a un grupo ArX que representa: $-ArCH_2NH-$, $-ArCH_2N(R_4)-$, $-ArCH_2O-$, $-ArCH_2S-$, $-ArCH_2CH_2-$, $-ArCHCH-$, o $-ArCC-$.



10 Diagrama 11

6-hidroxi-2-(metiltio)nicotinonitrilos o 5-hidroxi-3-(metiltio) pirazín-2-carbonitrilos se someten a una reacción de deshidrocloración, por lo general en la presencia de oxidocloruro de fósforo, con o sin solvente, a temperaturas que varían entre 70°C y 180°C. Si se usa un solvente, un solvente no polar con alto punto de ebullición tal como tolueno o xileno son preferidos. De manera alternativa, es posible activar 6-hidroxi-2-(metiltio)nicotinonitrilos y 5-hidroxi-3-(metiltio)pirazín-2-carbonitrilos por su derivación en ésteres sulfónicos mediante la formación de los correspondientes tosilatos, mesilatos o triflatos. Si se prefiere esta opción, el uso de cloruro tosilo, mesilo o triflilo en un solvente tal como tolueno, diclorometano, THF, acetonitrilo, acetona o dioxano en la presencia de una base orgánica o inorgánica da acceso a estos derivados.

6-cloro-2(metiltio)nicotinonitrilos y 5-cloro-3-(metiltio)pirazín-2-carbonitrilos respectivamente obtenidos, o sus ésteres sulfónicos análogos de esta opción se prefieren, y luego se hacen reaccionar con un nucleófilo tal como un fenol, una anilina o un tiofenol en el contexto de la sustitución nucleófila aromática. En este caso, la reacción se lleva a cabo en un solvente polar tal como DMSO, DMF, acetona, THF o acetonitrilo, en la presencia de una base tal como *tert*-butilato de potasio o NaH, si es necesario, estas reacciones pueden ser catalizadas por la acción del cobre y también pueden ser llevadas a cabo sin solvente. Por lo general, el protocolo preferido, involucra temperaturas comprendidas entre 20°C y 150°C.

De manera alternativa, el uso de bases orgánicas tal como piridina, diisopropilamina, trietilamina o DBU, o bases inorgánicas tales como carbonato de sodio o potasio también son posibles.

De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (IXb) pueden dar lugar a una reacción de acoplamiento catalítica tal como una reacción Suzuki. En este caso, estos compuestos se unen con 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano también descrito en el método anterior B3, un catalizador de paladio tal como $Pd(dppf)Cl_2$ o $Pd(PPh_3)_4$, una base orgánica tal como trietilamina o un alcoholato, o una base inorgánica tal como carbonato de sodio, potasio o cesio en un solvente tal como tolueno, benceno, THF o dioxano. Las temperaturas de reacción preferidas son de entre 20°C y 100°C.

Los derivados obtenidos mediante uno u otro de estos métodos son entonces oxidados, por lo general mediante el uso de *m*-CPBA u oxona para formar sulfóxidos de metilo o sulfonas de metilo correspondientes. Estos compuestos, a veces obtenidos como mezclas, se usan como en el anillo aminopirazolo de reacción de formación mediante el uso de una hidrazina opcionalmente sustituida en un solvente polar tal como etanol a temperaturas comprendidas entre 25°C y 150°C.

De manera alternativa, es posible modificar la secuencia de reacción, particularmente mediante la inversión de las etapas de síntesis.

Método C2:

El método C2, presentado en el diagrama 12 siguiente, tiene por objeto la preparación de pirazolopiridinas y pirazolopiridazinas funcionalizadas en la posición 6 con X=O, S, NH, N-alquilo(C₁-C₆), o CH₂ y el grupo R_j=H o N-protector.

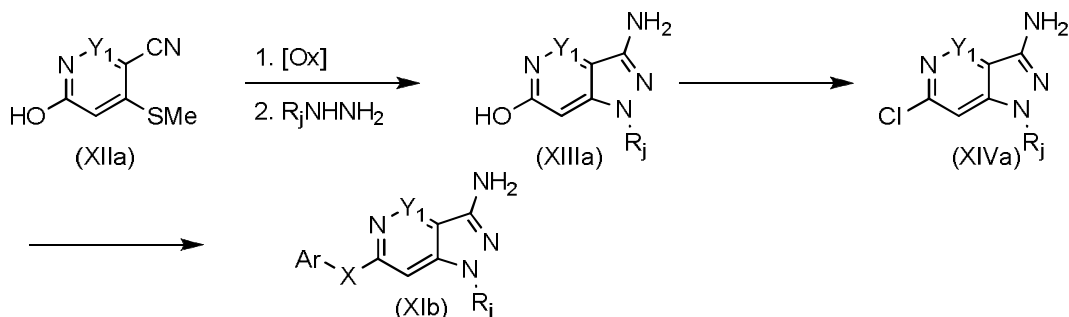


Diagrama 12

6-hidroxi-4-(metiltio)nicotinonitrilo o 6-hidroxi-4-(metiltio)-piridazín-3-carbonitrilo como derivados se oxidan, por lo general mediante el uso de m-CPBA u oxona para formar los sulfóxidos de metilo o sulfonas de metilo correspondientes. Estos compuestos, a veces obtenidos como mezclas, se usan como en la reacción de formación de anillo aminopirazolo mediante el uso de una hidrazina opcionalmente sustituida en un solvente polar tal como etanol a temperaturas comprendidas entre 25°C y 150 °C.

Las pirazolopiridinas y pirazolopiridazinas también obtenidas se someten a una reacción de deshidrocloración, por lo general en la presencia de oxicloruro de fósforo con o sin solvente, a temperaturas comprendidas entre 70°C y 180°C. Si se usa un solvente, un solvente no polar con alto punto de ebullición tal como tolueno o xileno serán preferidos. 6-cloro-pirazolo[4,3-c]piridín-3-amina y 6-cloro-pirazolo[4,3-c]piridazín-3-amina opcionalmente sustituidos respectivamente obtenidos luego se hacen reaccionar con un nucleófilo tal como fenol, una anilina o un teofenol en el contexto de la sustitución nucleófila aromática. En este caso, la reacción se lleva a cabo en un solvente polar tal como DMSO, DMF, acetona, THF o acetonitrilo, en la presencia de una base tal como terc-butilato de potasio o NaH. Si es necesario, estas reacciones pueden ser catalizadas mediante la acción del cobre y también pueden llevarse a cabo sin solvente. Por lo general, el protocolo preferido involucra temperaturas comprendidas entre 20°C y 150°C.

De manera alternativa, el uso de bases orgánicas tales como piridina, diisopropilamina, trietilamina o DBU, o bases inorgánicas tales como carbonato de sodio o potasio también son posibles.

De manera alternativa los compuestos de la fórmula (XIVa) pueden dar lugar a una reacción de acoplamiento catalítica tal como una reacción Suzuki. En este caso, estos compuestos se unen con un 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano opcionalmente sustituido descrito anteriormente en el método anterior B3, un catalizador de paladio tal como Pd(dppf)Cl₂ o Pd(PPh₃)₄, una base orgánica tal como trietilamino o un alcoholato, o una base inorgánica tal como carbonato de sodio, potasio o cesio en un solvente tal como tolueno, benceno, THF o dioxano. Las temperaturas de reacción preferidas son de entre 20°C y 100°C.

Método C3:

El método C3, presentado en el diagrama 12a siguiente, es una variante del método C1 con base en la funcionalización regioselectiva de 2,6-dicloronicotinonitrilo ya sea mediante un nucleófilo amónico tal como un fenato o un teofenato, o mediante un órgano metálico tal como un cloruro de bencilcinc. En el último caso, la reacción se cataliza por ejemplo con un complejo de paladio (II). La transformación del cloronicotinonitrilo así obtenido en pirazolopiridina correspondiente, en el caso en el que Y₁ = CH, se lleva a cabo como se describe anteriormente en el método A1.

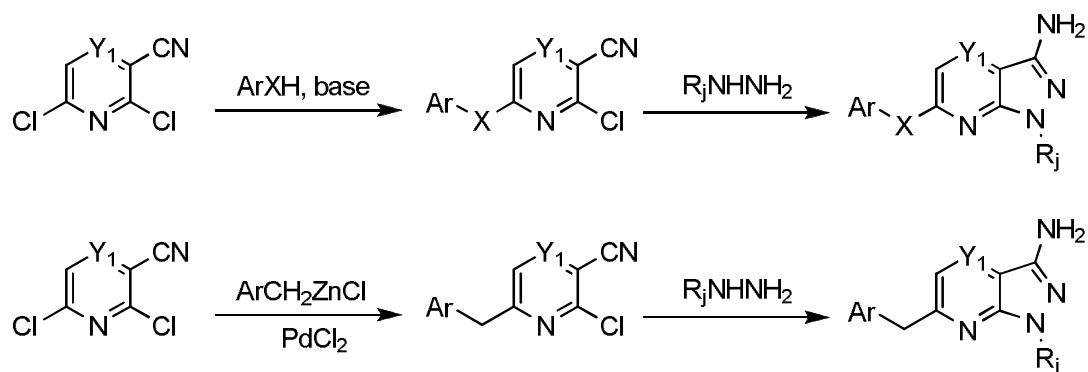


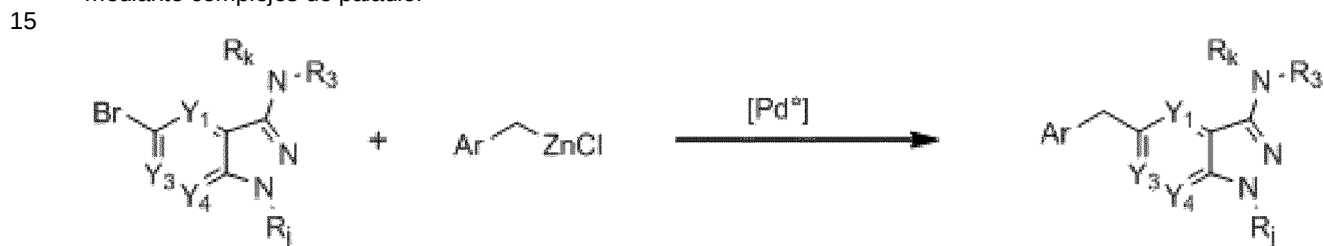
Diagrama 12a

5 Método D:

Estos métodos tienen como objeto la síntesis de compuestos de fórmula general (I) o (VII) mediante el uso de varios métodos de acoplamiento catalítico.

10 Método D1:

El método D1, presentado en el diagrama 13 siguiente, hace uso de la reacción de acoplamiento, como se describe en J.A.C.S., 1984, 106, 158 entre un compuesto organocinc preparado *en lugar* en un bromuro de arilo catalizado mediante complejos de paladio.



R_j = grupo H o N protector

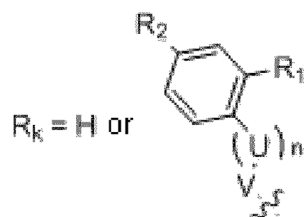


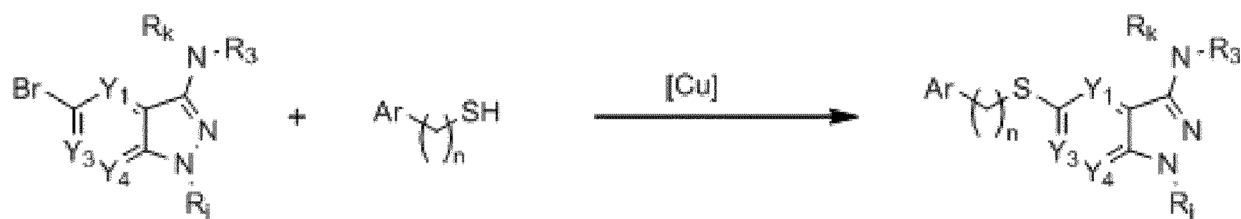
Diagrama 13

20 3-amino-diazaindazoles o 3-amino-azaindazoles opcionalmente sustituidos se unen con cloruro de bencilo de cinc, opcionalmente sustituido, en un solvente polar aprótico tal como THF o dioxano, en la presencia de una cantidad catalítica de un complejo de paladio tal como $(\text{dppf})_2\text{PdCl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre 25°C y 100°C .

25 Método D2:

El método D2, presentado en el diagrama 14 siguiente, hace uso de la reacción de acoplamiento como se describe en Gueiffier A. *et al.*, Tetrahedron, 2006, 62, 6042-6049, entre un tiol, en particular un tiofenol o un benciltiol, y un yodo de arilo catalizado mediante complejos de cobre.

30



R_j = grupo H o N-protector

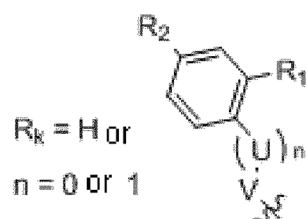
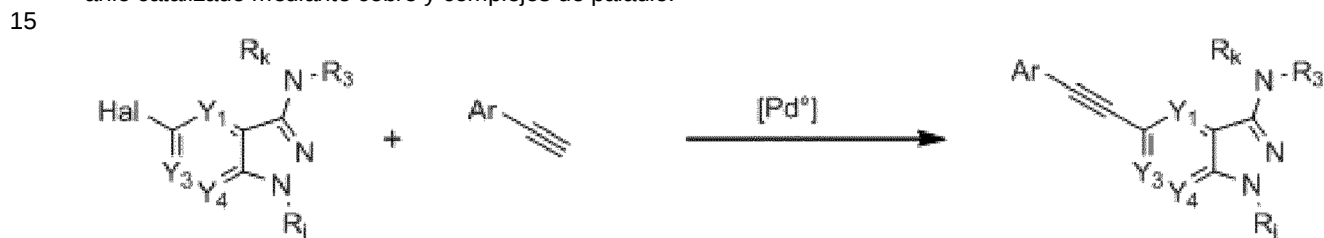


Diagrama 14

- 5 Esta reacción por lo general se lleva a cabo en un solvente polar de alto punto de ebullición tal como 2-propanol en la presencia de una cantidad catalítica de polietilenglicol, una sal de metal tal como yoduro de cobre (CuI) y un exceso de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de calcio o carbonato de sodio. Las temperaturas de reacción por lo general varían entre 50°C y 100° C.

10 *Método D3:*

El método D3, presentado en el diagrama 15 siguiente, hace uso de la reacción de acoplamiento como se describe en Sonogashira, K. *et al.* en *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 4467-4470 entre un derivado de acetileno y un haluro de arilo catalizado mediante cobre y complejos de paladio.



R_j = grupo H o N-protector

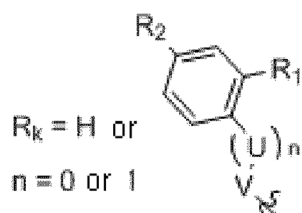


Diagrama 15

- 20 Tal reacción se lleva a cabo por lo general mediante la reacción bajo una atmósfera inerte de un haluro de heteroarilo con una cantidad estequiométrica de un etinilbenceno opcionalmente sustituido en la presencia de una cantidad de un complejo de paladio, por ejemplo PdCl₂(PPh₃)₂ o Pd(PPh₃)₄, una cantidad catalítica de una sal de cobre, por ejemplo CuI, y una base orgánica tal como trietilamina o DIPEA, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio o cesio. El protocolo por lo general involucra temperaturas de reacción comprendidas entre
- 25 20°C y 45°C en solventes que incluyen DMF, THF, dioxano o dietil éter.

Método E:

- 30 Los protocolos del método E tienen como objeto en la funcionalización la amina exocíclica de los anillos aminopirazolo mediante su reacción con un intermediario que presenta una función electrófila, opcionalmente generada *en lugar*, tal como cloruro de ácido, un isocianato, un isotiocianato o un aldehído.

Método E1:

El método E1, presentado en el diagrama 16 siguiente, tiene por objeto la transformación de la función amina exocíclica primaria de los compuestos aminopirazolo en una función amida.

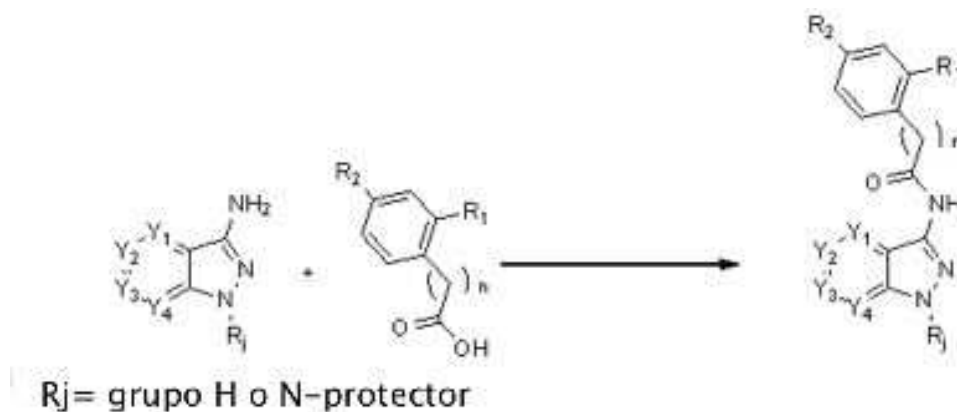


Diagrama 16

Estos compuestos se sintetizan mediante 3-aminopirazolo correspondiente mediante la adición de ácido clorhídrico adecuado preparado previamente mediante el uso de cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un solvente tal como tetrahidrofurano. Estos ácidos clorhídricos pueden ser obtenidos mediante el uso de métodos alternativos, tales como aquellos basados en el uso de tionilo cloruro o oxiclورو de fósforo, bien conocidos por el experto en la materia. La condensación de ácidos clorhídricos en aminopirasoles se lleva a cabo por lo general en un solvente aprótico tal como tetrahidrofurano, tolueno o diclorometano en presencia de una base tal como DIPEA, piridina o trietilamina.

De manera alternativa, el uso de una base como un solvente, en particular piridina, es una posibilidad.

De manera alternativa, este tipo de reacción puede ser conducida en un sistema bifásico de acuerdo con el método bien conocido de Schotten-Baumann.

De manera alternativa, la formación del enlace amida puede ser llevado a cabo a partir de 3-aminopirazolo correspondiente y el ácido de interés mediante el uso de condiciones de acoplamiento peptídicas que utilizan reactivos como HOBt (hidroxibenzotriazol), TBTU (O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato), HATU (2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato), EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) o carbonildiimidazol a una temperatura comprendida entre -20°C y 100°C en un solvente aprótico tal como tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano o cualquier solvente con propiedades similares.

Método E2:

Los derivados caracterizados por la presencia de una amina secundaria en la posición 3 del anillo aminopirazolo se sintetizan mediante la reducción de la reacción de aminación de acuerdo con el diagrama 17 siguiente.

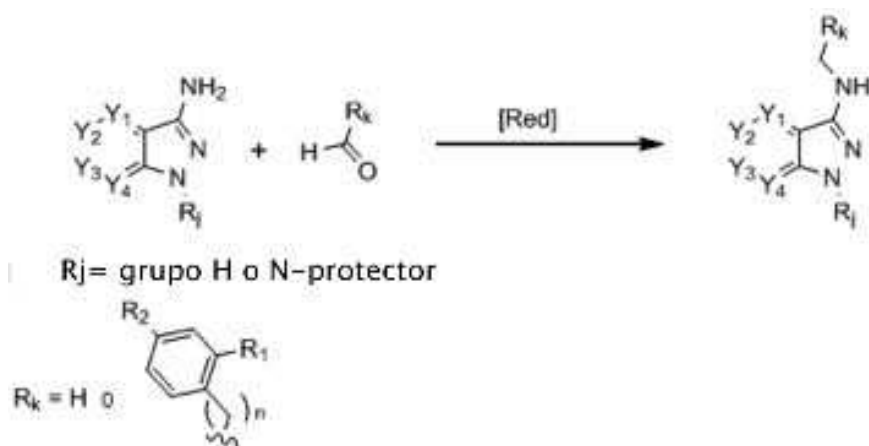


Diagrama 17

5 La reducción de las reacciones de animación se lleva a cabo por lo general mediante la mezcla de cantidades estequiométricas adecuadas de aminopirazolo y aldehído en un solvente tal como DCE (dicloroetano), THF o acetonitrilo, opcionalmente en la presencia de una cantidad de agua, TFA (ácido trifluoroacético) o ácido acético, mediante la adición de fracciones sucesivas de un agente de reducción tal como NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o NaBH_3CN . Estas reacciones se llevan a cabo por lo general a temperatura ambiente.

10 Método E3:

Los derivados que llevan una función 3-ureido o 3-tioureido se obtienen mediante la reacción, presentada en el diagrama 18 siguiente, de un aminopirazolo con un isocianato o isotiocianato obtenidos de acuerdo con los métodos

15 bien conocidos por el experto en la materia.

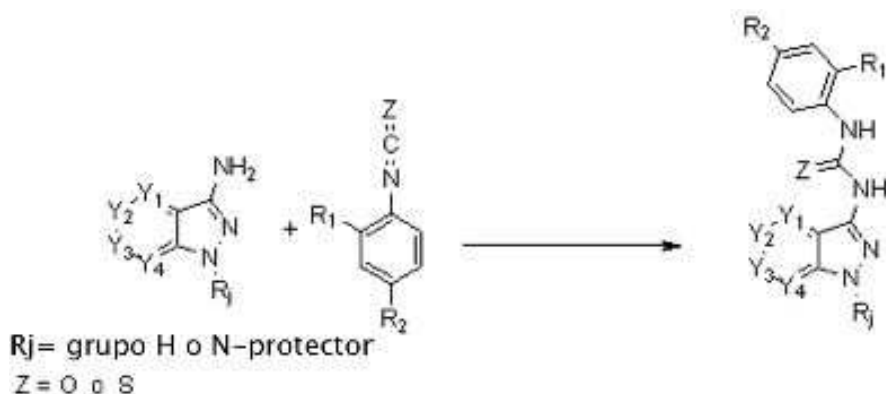


Diagrama 18

20 En una reacción típica, la mezcla de reacción se prepara en un solvente aprótico polar o no polar tal como diclorometano, acetona, DMF, DMA, acetonitrilo, THF o dioxano llevados a cabo a temperaturas que varían entre 20°C y el punto de ebullición del solvente seleccionado. Si es necesario, recurrir a una base orgánica o inorgánica nucleófila débilmente puede ser una prueba si es así de necesario. En este caso, el hidruro de sodio es una opción

25 posible.

Método F: desprotecciones y modificaciones postsintéticas

Método F1: desprotecciones

30 Los grupos de protección trifluoroacetato se extraen mediante la acción de una base orgánica tal como trietilamina o piridina en un solvente polar tal como metanol, etanol o THF a temperaturas de reflujo de los solventes usados.

35 Los grupos de protección terc-butilo o tritilo se llevan a cabo mediante los anillos pirazolo cuando se desplazan mediante la acción de un ácido fuerte, por lo general TFA, en un solvente no polar tal como diclorometano o DCE.

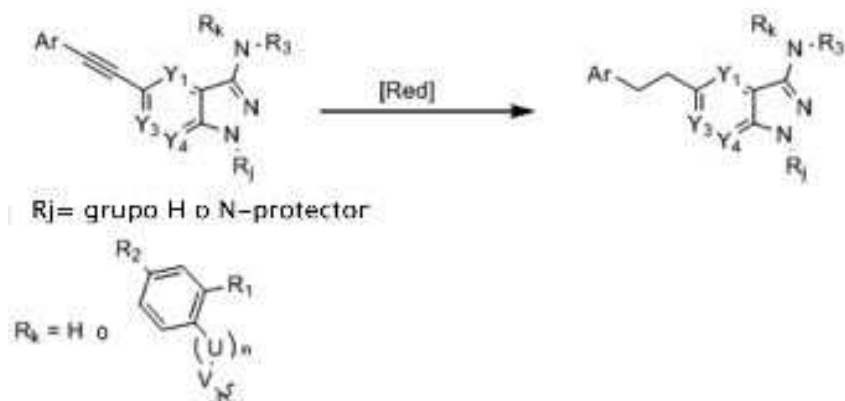
Método F2: reducciones de alquino

Diagrama 19

Las reacciones para reducir los diaril alquinos en diaril alcanos se lleva a cabo por lo general entre hidrogenación catalítica, bajo presión hidrógena, en la presencia de catalizadores tales como PtO_2 , Pt, Pd/C, Ni o Rh. De manera alternativa, el uso de DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio) en la presencia o ausencia de un catalizador tal como Cp_2TiCl_2 es concebible.

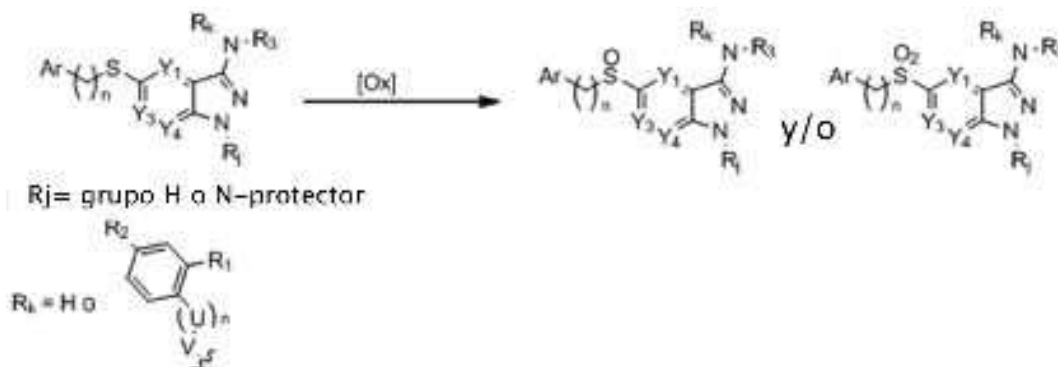
Método F3: oxidación de sulfuros en sulfonas y sulfóxidos

Diagrama 20

Las reacciones de oxidación de los sulfuros y los sulfóxidos se llevan a cabo por lo general mediante el uso de oxona en una mezcla de solventes polares tales como THF/MeOH o DMF/agua. Las temperaturas de reacción óptimas son por lo general entre 25°C y 50°C.

Muchos métodos alternativos están disponibles, y algunos dan la posibilidad de producir derivados semioxidados, principalmente sulfóxidos. Tales métodos alternativos incluyen el uso de m-CPBA, $\text{KMnO}_4/\text{MnO}_2$ en diclorometano, H_2O_2 (30%) en un medio bifásico y la presencia de un catalizador de transferencia de fase o un catalizador en la forma de un complejo de urea (UHP).

El uso combinado de H_2O_2 y los complejos de metal tales como $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ promueve los derivados de oxidación parciales.

Otros métodos conocidos incluyen, por ejemplo el uso de CAN/ NaBrO_3 (CAN=nitrato de amonio cérico).

Los siguientes ejemplos y figuras ilustran la invención sin limitar su alcance de ninguna manera.

Figuras

La figura 1A representa un histograma del efecto de inhibición en hiperalgesia inducida por NGF (latencia de tiempo) del Compuesto 30 administrado a un ratón en varias dosis por vía intraperitoneal.

La figura 1B representa un histograma del efecto inhibitorio en hiperalgesia inducida por NGF (latencia de tiempo) del Compuesto 30 administrado a un ratón en varias dosis vía oral.

La figura 2A representa una gráfica relativa al número de encogimientos por dolor espontáneos después de la administración a una rata vía intraperitoneal del Compuesto 30 en varias dosis.

La figura 2B representa una gráfica relativa a la medición de alodinia mecánica después de administración oral a una rata del Compuesto 30 en varias dosis.

La figura 3A representa un histograma de la puntuación de uso en extremidades como una función del tiempo después de la administración de una solución salina o del Compuesto 30 a una dosis de 2,5 mg/kg.

La figura 3B representa un histograma del encogimiento por dolor evocado por un tacto ligero como una función del tiempo después de la administración de una solución salina o del Compuesto 30 en la dosis de 2,5 mg/kg.

Ejemplos

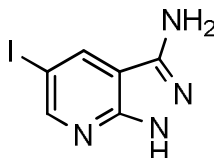
Se usan las siguientes abreviaturas:

DMSO	Dimetilsulfóxido
EI	Impacto de electrones
ES	Electroaspersión
LCMS	Cromatografía líquida - espectrometría de masa
mg	miligramo
ml	mililitro
NMR	resonancia magnética nuclear

I. Síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención

Ejemplos de método A1

Ejemplo 1: 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina



Ejemplo 1a: 2-hidroxi-5-yodonicotinonitrilo

9 g (0,5 eq) de N-yodosuccinimida a temperatura ambiente se añade a una solución de 10 g (83 mmol) de 2-hidroxinicotinonitrilo en 150 ml dimetilformamida de anhídrido. La mezcla de reacción se agita a 60°C. Después de 30 minutos de agitación, 9 g (0,5 eq) de N-yodosuccinimida se añade y luego la mezcla de reacción se agita a 60°C durante 5 horas. El solvente se evapora y el precipitado formado se filtra, enjuaga con agua y con dietil éter y luego se seca bajo vacío para resultar en 18,5 g (90%) de 2-hidroxi-5-yodonicotinonitrilo en la forma de un polvo beis.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 246,93

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,79 (1H, s, OH), 8,36 (1H, d, CH_{arom}), 8,04 (1H, d, CH_{arom}).

Ejemplo 1b: 2-cloro-5-yodonicotinonitrilo

30,7 ml (329 mmol) de oxidocloruro de fósforo a 0°C y 6 gotas de ácido sulfúrico se añaden a 9 g (6,6 mmol) de 2-hidroxi-5-yodonicotinonitrilo. La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en un horno que contiene hielo y un poco de agua, y se forma un precipitado. Se permite que la mezcla se ponga a temperatura ambiente y luego se filtra y enjuaga con agua. El sólido se seca para resultar en 6,8 g (70%) de 2-cloro-5-yodonicotinonitrilo.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 265,45

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,61 (1H, d, CH_{arom}), 9,14 (1H, d, CH_{arom}).

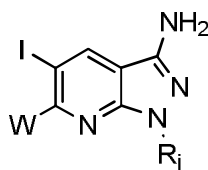
Ejemplo 1: 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

Se añade hidrazina (3,86 ml, 79 mmol) a temperatura ambiente a 7g (26,5 mmol) de una solución de 2-cloro-5-yodonicotinonitrilo en 25 ml de propan-2-ol. La mezcla de reacción se calienta a 85°C durante 7 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. El sólido suspendido se filtra, enjuaga con isopropanol y luego con éter se seca en un horno a 50°C para proporcionar 6 g (87%) de 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 260,95

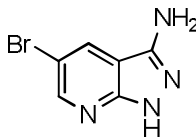
¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,12 (1H, bs, NH), 8,51(1H, d, CH_{arom}), 8,45 (1H, d, CH_{arom}), 5,64 (2H, bs, NH₂).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con el mismo método:



Ej.**	W	R _j	Nombre de compuesto	Resultado	Masa MH ⁺
1-2	H	t-butil	1-terc-butil-5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	68 %	317,05
1-3	Me	H	5-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	93 %	275,02

** ¹H NMR, DMSO-d₆, Ej. 1-2: 8,55 (1H, bs, CH_{arom}), 8,42 (1H, bs, CH_{arom}), 6,33 (1H, bs, CH_{arom}), 1,57 (9H, s, CH₃); 1-3: 11,92 (1H, s, NH), 8,55 (1H, s, CH_{arom}), 5,59 (2H, bs, NH₂), 2,66 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 2: 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina**Ejemplo 2a: 2-metoxi-nicotinonitrilo**

4,98 g (217 mmol) de sodio se añaden a 80 ml de metanol anhidrido. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego 10 g (72,2 mmol) de 2-cloronicotinonitrilo se añaden a 0°C. El medio de reacción se agita a 25°C durante 16 horas. La reacción se añade a 0°C. El medio de reacción se agita a 25°C durante 16 horas. La reacción se hidroliza al añadir lentamente agua a 0°C. Después de regresar a temperatura ambiente, el precipitado obtenido se filtra, enjuaga con agua y luego se seca a 50°C para resultar en 7,85 g (81%) de 2-metoxi-nicotinonitrilo en la forma de un sólido amarillo.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 135,04

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,46-8,48 (1H, dd, CH_{arom}), 8,25-8,27 (1H, dd, CH_{arom}), 7,17-7,20 (1H, dd, CH_{arom}), 3,99 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 2b: 5-bromo-2-metoxi-nicotinonitrilo

12,23 g (149 mmol) de acetato de sodio y luego 7,66 ml (140 mmol) de bromuro a 0°C se añaden a 10 g (74,6 mmol) de una solución de 2-metoxi-nicotinonitrilo en 29 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante la noche. Después de regresar a temperatura ambiente, el medio de reacción se añade a un baño de hielos y el precipitado obtenido se filtra, enjuaga con agua y luego se seca a 50°C para resultar en 11,6 g (73%) de 5-bromo-2-metoxi-nicotinonitrilo en la forma de un sólido blanco.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 214,95

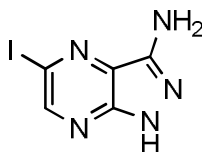
¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,61 (1H, d, CH_{arom}), 8,60 (1H, d, CH_{arom}), 3,98 (3H, s, CH₃)

Ejemplo 2: 5-bromo-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-amina

35 ml (23,47 mmol) de hidrazina se añaden a temperatura ambiente a 5 g (23,47 mmol) de 5-bromo-2-metoxinicotinonitrilo. El medio de reacción se lleva a cabo a 100°C durante 3 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, el precipitado obtenido se filtra, enjuaga con agua y luego se seca a 50°C para producir 3,6 g (72%) de 5-bromo-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-amina en la forma de un sólido amarillo.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 214,05

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,18 (1H, s, NH), 8,38 (1H, d, CH_{arom}), 8,37 (1H, d, CH_{arom}), 5,66 (2H, s, NH).

Ejemplos del método A2**Ejemplo 3: 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina****Ejemplo 3a: metil 3-amino-6-yodopirazin-2-carboxilato**

1,5 equivalentes de N-yodosuccinimida se añaden a temperatura ambiente a 5 g (32,7 mmol) de una solución de metil 3-aminopirazin-2-carboxilato en 25 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se calienta a 65°C durante 1 hora, añadidos junto con 0,5 equivalentes de N-yodosuccinimida y mantenidos a 65°C durante 24 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, el solvente se evapora y luego el producto se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, limpian con 10% de solución de bisulfito de sodio, secada en sulfato de magnesio y concentrada para proporcionar 8 g (88%) de metil 3-amino-6-yodopirazin-2-carboxilato en la forma de un sólido amarillo.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 280

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,50 (1H, s, CH_{arom}), 7,50 (2H, bs, NH₂), 3,20 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 3b: 3-amino-6-yodopirazin-2-carboxamida

30 ml de amonio en agua se añaden bajo agitación magnética a 15 mg (53,8 mmol) de una solución de metil 3-amino-6-yodopirazin-2-carboxilato en 150 ml de metanol. El medio de reacción se agita a 25°C durante 48 horas. Después de la evaporación de los solventes, el precipitado obtenido se filtra, enjuaga con agua y luego se secan a 50°C para proporcionar 12,50 g de 3-amino-6-yodopirazin-2-carboxamida (88%) en la forma de un sólido beis.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 265,02

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,35 (1H, s, CH_{arom}), 7,85 (1H, bs, NH), 7,60 (3H, bs, NH), 3,25 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 3c: N'-(3-ciano-5-yodopirazin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida

13,59 ml (146 mmol) de oxiclورو de fósforo se añaden gota a gota a 0°C a 11 g (41,7 mmol) de una solución de 3-amino-6-yodopirazin-2-carboxamida en 80 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego se vierte en un horno que contiene hielo y un poco de agua. El pH se ajusta a 8 con 1 N de solución de sosa; se forma un precipitado. La mezcla se permite que regrese gradualmente a temperatura ambiente y luego el sólido formado se filtra, enjuaga con agua y se seca a 50°C para proporcionar 10,50 g de N'-(3-ciano-5-yodopirazin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida (84%) en la forma de un sólido beis.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 302,07

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,69 (1H, s, CH_{arom}), 8,67 (1H, s, CH_{etil}), 3,20 (3H, s, CH₃), 3,11 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 3d: 3-amino-6-yodopirazin-2-carbonitrilo

77 ml (77 mmol) de 1 M de solución de ácido clorhídrico N'-(3-ciano-5-yodopirazin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida. El medio de reacción se calienta a 50°C durante 4 horas y luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado formado se filtra, enjuaga con agua y seca a 50°C para proporcionar 6 g (95%) de 3-amino-6-yodopirazin-2-carbonitrilo en la forma de sólido beis.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 247,0

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,49 (1H, s, CH_{arom}), 7,53 (2H, bs, NH_2).

Ejemplo 3e: 3-cloro-6-yodopirazin-2-carbonitrilo

64,3 ml de ácido clorhídrico se añaden a -5°C a 7,7 g (31,3 mmol) de 3-amino-6-yodopirazin-2-carbonitrilo. A esta temperatura, una solución de nitrito de sodio (4,32 g, 62,6 mmol) disuelto en 9 ml de agua se añade a la mezcla de reacción y se agitan durante 4 horas a -50°C y luego a temperatura ambiente durante la noche. Otro equivalente del nitrito de sodio se añade a la mezcla de reacción y el precipitado formado se filtra, enjuaga con agua y seca a 50°C para producir 3,65 g (44%) de 3-cloro-6-yodopirazin-2-carbonitrilo en la forma de sólido beis.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 266,49

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,13 (1H, s, CH_{arom})

Ejemplo 3: 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina

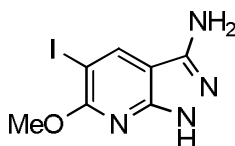
0,74 ml (9,8 mmol) de hidrazina se añaden a 2,6 g (9,80 mmol) de una solución de 3-cloro-6-yodopirazin-2-carbonitrilo en 15 ml de butanol. La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante 5 horas y luego se deja a temperatura ambiente durante la noche. El sólido suspendido se filtra, enjuaga con butanol y luego se seca en un horno a 50°C para proporcionar 2,2 g (86%) de 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina en la forma de un sólido marrón.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 262,02

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,59 (1H, bs, NH), 8,60 (1H, d, CH_{arom}), 5,83 (2H, bs, NH_2).

Ejemplos del método A3

Ejemplo 4: 5-yodo-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina



Ejemplo 4a: etil 5-ciano-2-hidroxi-6-(metiltio)nicotinato

Etil 5-ciano-2-hidroxi-6-(metiltio)nicotinato es obtenido mediante el siguiente procedimiento de Ya. Yu. Yakunin *et al.*, Russian Chemical Bulletin, **1999**, 48(1), 195-6 con un total de producción de 34%.

LCMS (EI, m/z): (M-1) 237,22

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,72 (1H, bs, OH), 8,40 (1H, s, CH_{arom}), 4,29 (2H, q, CH_2), 2,64 (3H, s, CH_3), 1,30 (3H, t, CH_3).

Ejemplo 4b: ácido 5-ciano-2-hidroxi-6-(metiltio)nicotínico

4,16 g (2 eq) de monohidrato de hidróxido de litio se añade a temperatura ambiente a una solución de 11,8 g (49,5 mmol) de etil 5-ciano-2-hidroxi-6-(metiltio)nicotinato en 100 ml de etanol y 100 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 2 horas. El etanol se evapora y 1 N de sosa acuosa se añade. La fase acuosa se lava con etil acetato y luego se vuelve a acidificar mediante la adición de 1 N cloruro de hidrógeno acuoso ($\text{pH}=1$). El precipitado formado se filtra, enjuaga con agua y con dietil éter y luego se seca al vacío para proporcionar 9,9 g (95%) de ácido 5-ciano-2-hidroxi-6-(metiltio)nicotínico en la forma de un polvo marrón.

LCMS (EI, m/z): (M-1) 209,09

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,32 (1H, s, CH_{arom}), 2,61 (3H, s, CH_3).

Ejemplo 4c: 6-hidroxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo

Una solución de 6 g (28,5 mmol) de ácido 5-ciano-2-hidroxi-6-(metiltio)nicotínico en 35 ml de difenil éter se agita a

250°C durante 4 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, 100 ml de ciclohexano se añaden y el medio de reacción se tritura durante 30 minutos. El sólido formado se filtra, enjuaga por completo con ciclohexano y luego se seca bajo vacío para proporcionar 2,87 g (60%) de 6-hidroxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en la forma de polvo marrón.

5 LCMS (EI, m/z): (M+1) 167,12

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,16 (1H, bs, OH), 7,92 (1H, d, CH_{arom}), 6,46 (1H, d, CH_{arom}), 2,59 (3H, s, CH₃).

10 Ejemplo 4d: 6-hidroxi-5-yodo-2-(metiltio)nicotinonitrilo

6 g (1,6 eq) de sulfato de plata y 4,58 g (1,5 eq) de yodo se añaden sucesivamente a una solución de 2 g (12 mmol) de 6-hidroxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 200 ml de etanol. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se filtra y el residuo se enjuaga por completo con metanol. El filtrado se evapora y luego se absorbe en etil acetato. La fase orgánica se lava con agua tres veces, se seca en sulfato de magnesio y evapora para proporcionar 3,18 g (90%) de 6-hidroxi-5-yodo-2-(metiltio)nicotinonitrilo en la forma de un polvo amarillo.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 292,93

20 ¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,96 (1H, bs, OH), 8,38 (1H, s, CH_{arom}), 2,62 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 4e: 5-yodo-6-metoxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo

905 µl (2 eq) de yoduro de metilo y 2,1 g (1,05 eq) de carbonato de plata se añaden sucesivamente a una solución de 2,12 g (7,26 mmol) de 6-hidroxi-5-yodo-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 20 ml de 1,4-dioxano. El medio de reacción se agita a 60°C durante 5 horas. El sólido se filtra y el residuo purificado por cromatografía de columna de sílice (4:6 diclorometano/ciclohexano como eluyente) para proporcionar 1,52 g (68%) de 5-yodo-6-metoxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en la forma de polvo blanco.

30 LCMS (EI, m/z): (M+1) 306,95

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,50 (1H, s, CH_{arom}), 4,04 (3H, s, CH₃), 2,63 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 4f: 5-yodo-6-metoxi-2-(metilsulfinil)nicotinonitrilo

1,42 g (1,1 eq) de 70% de ácido 3-cloroperbenzoico se añaden a una solución de 1,6 g (5,23 mmol) de 5-yodo-6-metoxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 20 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El etil acetato se añade y la fase orgánica se lava con solución de bicarbonato de sodio saturado, secado en sulfato de magnesio, filtrado y evaporado para proporcionar 1,63 g (97%) de 5-yodo-6-metoxi-2-(metilsulfinil)nicotinonitrilo en la forma de un polvo blanco que también puede contener 5-yodo-6-metoxi-2-(metilsulfonil)nicotinonitrilo en pequeñas proporciones (<20%). Si es necesario, la mezcla se usa como en las siguientes etapas.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 322,95

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,86 (1H, s, CH_{arom}), 4,05 (3H, s, CH₃), 2,95 (3H, s, CH₃).

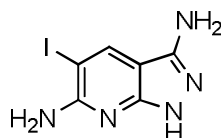
Ejemplo 4: 5-yodo-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

294 µl (1,2 eq) de monohidrato de hidrazina a una solución de 1,63 g (5,05 mmol) de 5-yodo-6-metoxi-2-(metilsulfinil)nicotinonitrilo en 30 ml de 2-propanol. El medio de reacción se agita a 80°C durante 9 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, el sólido formado se filtra, y se enjuaga con 2-propanol para proporcionar 1,14 g (78%) de 5-yodo-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en la forma de un polvo blanco.

55 LCMS (EI, m/z): (M+1) 291,00

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,87 (1H, s, NH), 8,49 (1H, s, CH_{arom}), 5,49 (2H, bs, NH₂), 3,90 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 5: 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina



Ejemplo 5a: 4-metilmorfolino (2,4)-etil-5-amino-2,4-diciano-5-mercaptopenta-2,4-dienoato

4-metilmorfolino (2,4)-etil-5-amino-2,4-diciano-5-mercaptopenta-2,4-dienoato es preparado de acuerdo con el procedimiento descrito por V.D. Dyachenko *et al.*, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2005, 41(4), 503-10 con una producción de 50 %.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,60 (1H, bs, NH), 8,66 (1H, s, CH), 8,33 (1H, bs, NH), 7,43 (1H, bs, NH), 4,08 (2H, q, CH₂), 3,82-4,02 (2H, m, CH₂), 3,55-3,78 (2H, m, CH₂), 3,24-3,42 (2H, m, CH₂), 3,98-3,17 (2H, m, CH₂), 2,81 (3H, s, CH₃), 1,19 (3H, t, CH₃).

Ejemplo 5b: etil 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotinato

2,73 ml (1 eq) de yoduro de metilo se añaden a una solución de 14,2 g (43,8 mmol) de 4-metilmorfolino (2,4)-etil-5-amino-2,4-diciano-5-mercaptopenta-2,4-dienoato en 78 ml de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 75°C durante 20 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, el agua se añade y el sólido formado se filtra y seca bajo vacío para proporcionar 10,31 g (100 %) de etil 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotinato en la forma de un polvo beis.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 238,20

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,25 (1H, s, CH_{arom}), 8,19 (1H, bs, NH), 7,99 (1H, bs, NH), 4,27 (2H, q, CH₂), 2,58 (3H, s, CH₃), 1,31 (3H, t, CH₃).

Ejemplo 5c: Ácido 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotínico

3,08 g (2 eq) de monohidrato de hidróxido de litio se añaden a temperatura ambiente a una solución de 8,7 g (36,7 mmol) de etil 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotinato en 87 ml de etanol y 87 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 2 horas. El etanol se evapora y 1 N de sosa acuosa se añade. La fase acuosa se lava con etil acetato y luego se vuelve a acidificar mediante la adición de 1 N cloruro de hidrógeno acuoso (pH=1). El precipitado formado se filtra, enjuaga con agua y con dietil éter y luego se seca bajo vacío para proporcionar 7,67 g (cuantitativo) de ácido 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotínico en la forma de un polvo marrón.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 210,16

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,28 (1H, bs, CO₂H), 8,21 (1H, s, CH_{arom}), 8,13 (2H, bs, NH₂), 2,57 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 5d: 6-amino-2-(metiltio)nicotinonitrilo

Una solución de 3 g (14,3 mmol) de ácido 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotínico en 30 ml de difenil éter se agita a 255°C durante 60 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, 60 ml de ciclohexano se añaden y el medio de reacción se tritura durante 30 minutos. El sólido formado se filtra y luego se enjuaga por completo con ciclohexano. El sólido se vuelve a disolver en etil acetato y luego la fase orgánica se lava con agua, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y luego se evapora para proporcionar 1,32 g (55%) de 6-amino-2-(metiltio)nicotinonitrilo en la forma de polvo marrón.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 166,13

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,58 (1H, d, CH_{arom}), 7,12 (2H, bs, NH₂), 6,20 (1H, d, CH_{arom}), 2,51 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 5e: 6-amino-5-yodo-2-(metiltio)nicotinonitrilo

3,75 g (1,5 eq) de sulfato de plata y 2,85 g (1,4 eq) de yodo se añaden sucesivamente a una solución de 1,32 g (8,02 mmol) de 6-amino-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 65 ml de etanol. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido se filtra y el residuo se enjuaga por completo con metanol. El filtrado se evapora y se vuelve a disolver en etil acetato. La fase orgánica se lava con agua tres veces, se seca en sulfato de magnesio y se evapora para proporcionar 1,89 g (81%) de 6-amino-5-yodo-2-(metiltio)nicotinonitrilo en la forma de polvo marrón.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 291,99

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,13 (1H, s, CH_{arom}), 7,19 (1H, singlete plano amplio, NH₂), 2,51 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 5f: 6-amino-5-yodo-2-(metilsulfinil)nicotinonitrilo

1,77 g (1,1 eq) de 70% de ácido 3-cloroperbenzoico se añaden a una solución de 1,89 g (6,51 mmol) de 6-amino-5-yodo-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 60 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade etil acetato y la fase orgánica se lava con solución de bicarbonato de sodio saturado, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y evapora para proporcionar 1,5 g (75%) de 6-amino-5-yodo-2-(metilsulfinil)nicotinonitrilo en la forma de un polvo blanco que también puede contener 6-amino-5-yodo-2-(metilsulfonyl)nicotinonitrilo en pequeñas porciones (<20%). Si es necesario, la mezcla se usa como en las etapas siguientes.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 307,98

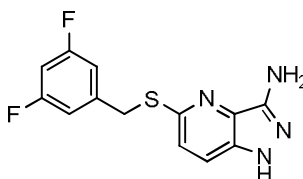
¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,45 (1H, s, CH_{arom}), 7,70 (2H, singlete plano amplio, NH₂), 2,84 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 5: 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina

275 µl (2 eq) de monohidrato de hidrazina se añaden a una solución de 872 mg (2,84 mmol) de 6-amino-5-yodo-2-(metilsulfinil)nicotinonitrilo en 11 ml de 2-propanol. La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 3 horas. El agua se añade y el producto se extrae con etil acetato. La fase orgánica se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo se tritura en un mínimo de diisopropil éter. El sólido se filtra para proporcionar 523 mg (67%) de 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina en la forma de un polvo marrón.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 276,00

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,23 (1H, s, NH), 8,26 (1H, s, CH_{arom}), 6,11 (2H, bs, NH₂), 5,25 (2H, bs, NH₂).

Ejemplos del método B1**Ejemplo 6: 5-(3,5-difluorobenciltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina****Ejemplo 6a: 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo**

2,6-Dicloro-3-nitropiridina (5,18 mmol, 1 g) se mezcla con 5 ml de N-metil-2-pirrolidinona en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se calienta a 180°C durante 15 minutos (6 barras). El producto de reacción crudo se disuelve en etil acetato, se filtra y se lava varias veces utilizando una fase acuosa. La fase orgánica se recoge, se seca en sulfato de magnesio y se seca en concentrado. El producto en bruto por lo tanto se obtiene y se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (heptano/AcOEt) para proporcionar, después de la concentración, 0,62g (65%) de un aceite marrón.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,81 (1H, d, CH_{arom}), 8,18 (1H, d, CH_{arom}).

Ejemplo 6b: 3-nitro-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo

Un equivalente de NaSH:H₂O se añade a una solución de 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo (5,45 mmol, 1 g) en 20 ml de EtOH. El color se vuelve naranja. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto de reacción en bruto luego se concentra, se vuelve a disolver en etil acetato y se extrae varias veces utilizando una fase acuosa ácida (1 N HCl) y luego una fase neutral. La fase orgánica se concentra y el producto de reacción crudo se recristaliza en acetona para proporcionar 0,64 g (79%) de cristales amarillos.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,71 (1H, d, CH_{arom}), 8,27 (1H, d, CH_{arom}).

Ejemplo 6c: 6-(3,5-difluorobenciltio)-3-nitropicolinonitrilo

Una mezcla de 3-nitro-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (4,42 mmol, 1,34g), 3,5-difluorobencilbromuro (8,83 mmol, 1,828 g), y K₂CO₃ (11,04 mmol, 1,525 g) en 5 ml de acetona se calienta a 70°C durante 10 horas y luego se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/heptano) para proporcionar 1,33 g (98%) del producto esperado.

LCMS (ES-): m/z 306 (M-H+).

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,53 (1H, d, CH_{arom}), 7,91 (1H, d, CH_{arom}), 7,21 (2H, m), 7,17 (1H, m), 4,55 (2H, CH₂).

Ejemplo 6d: 3-amino-6-(3,5-difluorobenciltio)picolinamida

Una mezcla de 6-(3,5-difluorobenciltio)-3-nitropicolinonitrilo (0,05 g, 0,163 mmol) y PtO₂ (0,739 mg, 3,25 μmol) en 10 ml de MeOH se coloca bajo agitación a presión atmosférica de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se filtra, la solución se concentra y el residuo entonces obtenido se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/heptano) para proporcionar, después de la concentración, 0,04 g (83%) de cristales blancos.

LCMS (ES+) m/z: 296 (MH+).

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,84 (1H, amplio s, NH), 7,40 (1H, amplio s, NH), 7,14 (1H, d, CH_{arom}), 7,08 (4H, m, CH_{arom}), 6,80 (2H, amplio s, NH₂), 4,43 (2H, s, CH₂).

Ejemplo 6e: 3-amino-6-(3,5-difluorobenciltio)picolinonitrilo

Una mezcla de 3-amino-6-(3,5-difluorobenciltio)picolinoamida (2,37 mmol, 0,7 g) y P₂Cl₅ (9,48 mmol, 1,346 g), 20 ml de tolueno y 1 ml de solvente iónico (1-butil-3-metilimidazolio tetrafluoroborato) se coloca en un reactor de microondas y luego se calienta a 140°C durante 30 minutos. El producto de reacción en bruto luego se concentra bajo presión reducida y los cristales naranja así obtenidos se vuelven a disolver en etil acetato y se lavan utilizando solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca en sulfato de magnesio y luego se concentra para proporcionar 0,7 g de aceite marrón. Este producto de reacción en bruto se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/heptano + 0,1% de NEt₃) para proporcionar, después de concentración, 0,15 g (23%) cristales anaranjados.

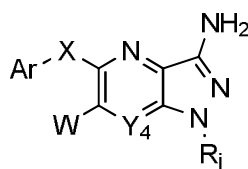
¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,73 (1H, d, CH_{arom}), 7,25 (2H, m, CH_{arom}), 7,18 (1H, m), 6,85 (1H, d), 5,43 (2H, CH₂).

Ejemplo 6: 5-(3,5-difluorobenciltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina

Una solución enfriada a 0°C de NaNO₂ en 3 ml de agua se añade gota a gota a una solución a 0°C de 3-amino-6-(3,5-difluorobenciltio)picolinonitrilo (1,587 mmol, 0,44g) en 15 ml de solución de 6 N HCl. Después de 15 minutos, una solución enfriada a 0°C de SnCl₂·2H₂O diluida en 4 ml de 12 N HCl se añade gota a gota. El medio de reacción luego se agita a 25°C durante 1 hora. La solución se extrae con etil acetato y luego se lava utilizando solución de NaHCO₃ saturada y luego solución de NaCl saturada. La fase orgánica se recoge, se seca en sulfato de magnesio y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/heptano) para proporcionar, después de concentración de las fases orgánicas, 0,07 g (15%) de cristales negros.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,64 (1H, s, NH), 7,63 (1H, d, CH_{arom}), 7,21 (2H, m, CH_{arom}), 7,13 (1H, d, CH_{arom}), 7,04 (1H, m, CH_{arom}), 5,38 (2H, s, NH₂), 4,51 (2H, s, CH₂).

Los siguientes compuestos son obtenidos mediante un método similar:

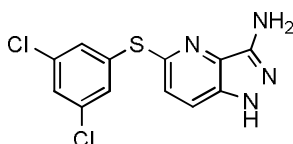


Ej.**	ArX	W	Y ₄	R _j	Nombres de los compuestos	Resultado	Masa MH+
6-2		H	CH	H	5-(2,5-difluorobenciltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	5% 4 etapas	293,0
6-3		H	CH	H	5-(2,5-diclorobenciltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	3% 4 etapas	324,9

** ^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 6-2: 11,65 (1H, s, NH), 7,64 (1H, dd, CH_{arom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,42-7,51 (1H, m, CH_{arom}), 7,20-7,25 (1H, m, CH_{arom}), 7,14 (1H, dd, CH_{arom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,01-7,11 (1H, m, CH_{arom}), 5,37-5,41 (2H, m, NH_2), 4,49 (2H, s), 6-3: 11,65 (1H, s, NH), 7,83 (1H, m, CH_{arom}), 7,61 (1H, dd, CH_{arom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,50 (1H, m, CH_{arom}), 7,28-7,32 (1H, m, CH_{arom}), 7,10 (1H, dd, CH_{arom} , $J=8,8\text{Hz}$), 7,01-7,11 (1H, m, CH_{arom}), 5,42 (2H, s, NH_2), 4,47 (2H, s).

Ejemplos del método B2

Ejemplo 7: 5-(3,5-diclorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina



Ejemplo 7a: 6-(3,5-diclorofeniltio)-3-nitropicolinonitrilo

Una mezcla de 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo (3,70 g, 0,02 mol), 3,5-diclorobencenotiol (3,60 g, 0,02 mol) y K_2CO_3 (5,6 g, 0,04 mol) en 100 ml de acetonitrilo se lleva a cabo a 70°C durante 16 horas (AcOEt/petroleum éter) para proporcionar 5,4 g (80%) de un sólido amarillo.

Ejemplo 7b: 3-amino-6-(3,5-diclorofeniltio)picolinonitrilo

10 ml de HCl concentrado se añaden a una solución de 6-(3,5-diclorofeniltio)-3-nitropicolinonitrilo (3,4 g, 0,01 mol) en 50 ml de metanol bajo agitación. El medio de reacción se pone en reflujo, se añade junto con 1,68 g (0,03 mol) de hierro y se agita durante 10 minutos. Después de regresar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añade junto con 100 ml de etil acetato y 50 ml de agua. El pH se ajusta a 10 utilizando 30% de solución de sosa y la fase orgánica se extrae y luego se seca en sulfato de sodio anhidrido antes de concentrarse. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (etil acetato/petroleum éter) para proporcionar, después de concentración de las fracciones, 2,82 g (91%) de un sólido amarillo.

LCMS (m/e): 296 ($\text{M}+\text{H}^+$). %.

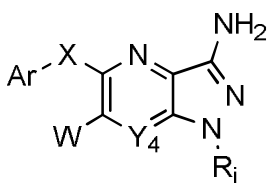
Ejemplo 7: 5-(3,5-diclorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina

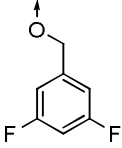
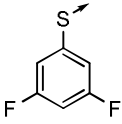
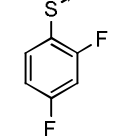
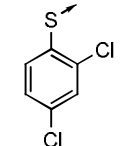
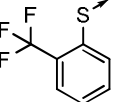
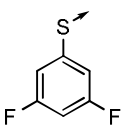
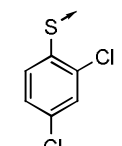
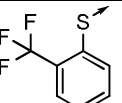
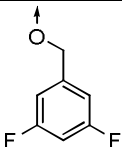
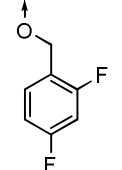
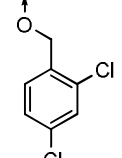
Una solución de 350 mg de NaNO_2 (5,07 mmol) en agua (2 ml) se añade a una solución en agitación de 1,5 g de 3-amino-6-(3,5-diclorofeniltio)picolinonitrilo (5,07 mmol) en 100 ml de 50% de ácido sulfúrico a 0°C . La mezcla se agita durante 20 minutos a $0-5^\circ\text{C}$. Una solución de 2,9 g de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (12,7 mmol, 2,5 eq) en ácido clorhídrico (12 N solución, 10 ml) luego se añade y la solución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido formado se filtra y luego se lava dos veces con 20 ml de agua. El sólido se suspende en 100 ml y el pH se ajusta a 10 mediante la adición de 30% de solución de sosa. La fase orgánica se separa y luego se seca en sulfato de sodio anhidrido antes de concentrarse al vacío. Una luz amarilla se obtiene después de la recristalización en etil acetato (470 mg, 34%).

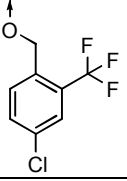
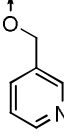
LCMS m/z 311 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,91 (1H, bs, NH), 7,79 (1H, d, CH_{arom}), 7,55 (1H, s, CH_{arom}), 7,36 (2H, s, CH_{arom}), 7,33 (1H, m, CH_{arom}), 5,42 (2H, s, NH_2).

Los siguientes compuestos son obtenidos por un método similar:

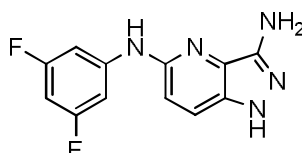


Ej, **	ArX	Y ₄	W	R _j	Nombres de los compuestos	Resultado	Masa MH ⁺
7-1		CH	H	H	5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	28%	277
7-2		CH	H	H	5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	33% 3 etapas	278,9
7-3		CH	H	H	5-(2,4-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	24% 3 etapas	279,0
7-4		CH	H	H	5-(2,4-diclorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	24% 3 etapas	311,0
7-5		CH	H	H	5-(2-(trifluorometil)feniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	17% 3 etapas	311,0
7-6		N	H	H	5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina	6% 7 etapas	279,9
7-7		N	H	H	5-(2,4-diclorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina	4% 7 etapas	311,9
7-8		N	H	H	5-(2-(trifluorometil)feniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina	6% 7 etapas	311,9
7-9		CH	H	H	5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	6% 3 etapas	277,0
7-10		CH	H	H	5-(2,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	3% 3 etapas	277,0
7-11		CH	H	H	5-(2,5-diclorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	32% 3 etapas	309,0

Ej. **	ArX	Y ₄	W	R ₃	Nombres de los compuestos	Resultado	Masa MH ⁺
7-12		CH	H	H	5-(5-cloro-2-(trifluorometil)benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	8% 3 etapas	343,1
7-13		CH	H	H	5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	6% 3 etapas	342,1

** ¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7-1: 11,61 (1H, s large, NH), 7,73 (1H, d, CHarom), 7,24 (2H, m, CHarom), 7,18 (1H, m, CHarom), 6,86 (1H, d, CHarom), 7-2: 11,95 (1H, sl, NH), 7,78 (1H, d, CHarom, J=11,6Hz), 7,33 (1H, d, CHarom, J=11,6Hz), 7,19 (1H, t, CHarom), 7,04 (2H, 2d, CHarom, J=8,8Hz), 5,51 (2H, s, NH₂), 7-3: 11,80 (1H, sl, NH), 7,70 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,60 (1H, t, CHarom), 7,49 (1H, q, CHarom), 7,27-7,33 (1H, m, CHarom), 7,11 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 5,41 (2H, s, NH₂), 7-4: 11,93 (1H, sl, NH), 7,80 (1H, d, CHarom, J=11,6Hz), 7,62 (1H, d, CHarom, J=11,6Hz), 7,40 (1H, dd, CHarom, J=11,2Hz), 7,29 (1H, d, CHarom, J=11,6Hz), 7,1 (1H, s, CHarom), 5,51 (2H, s, NH₂), 7-5: 11,86 (1H, sl, NH), 7,87 (1H, d, CHarom, J=9,6Hz), 7,73 (1H, d, CHarom, J=11,6), 7,50-7,68 (2H, m, CHarom), 7,44 (1H, d, CHarom, J=10,4Hz), 7,11 (1H, d, CHarom, J=11,6Hz), 5,46 (2H, s, NH₂), 7-6: 12,66 (1H, sl, NH), 8,52 (1H, s, CHarom), 7,12-7,20 (1H, m, CHarom), 7,02-7,10 (2H, m, CHarom), 5,90 (2H, s, NH₂), 7-7: 12,70 (1H, s, NH), 8,52 (1H, s, CHarom), 7,60 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,38 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 7,12 (1H, s, CHarom), 5,92 (2H, s, NH₂), 7-8: 12,66 (1H, s, NH), 8,39 (1H, s, CHarom), 7,84 (1H, d, CHarom, J=7,6Hz), 7,58 (1H, t, CHarom), 7,50 (1H, t, CHarom), 7,34 (1H, d, CHarom, J=7,6Hz), 5,87 (2H, s, NH₂), 7-9: 11,57 (1H, s, NH), 7,74 (1H, d, CHarom, J=9Hz), 7,25 (3H, m, CHarom), 6,88 (1H, d, CHarom, J=9Hz), 5,44 (2H, s), 5,08 (2H, s), 7-10: 11,58 (1H, s, NH), 7,73 (1H, d, CHarom, J=12,0Hz), 7,48-7,58 (1H, m, CHarom), 7,21-7,37 (2H, m, CHarom), 6,85 (1H, d, CHarom, J=12,0Hz), 5,44 (2H, s, CH), 5,10 (2H, sl, NH₂), 7-11: 11,60 (1H, sl, NH), 7,70-7,77 (2H, m, CHarom), 7,57 (1H, d, CHarom, J=11,2Hz), 7,40-7,50 (1H, m, CHarom), 6,89 (1H, d, CHarom, J=12,0Hz), 5,48 (2H, s, CH), 5,06 (2H, sl, NH₂), 7-12: 11,60 (1H, sl, NH), 7,91 (1H, s, CHarom), 7,83 (1H, d, CHarom, J=11,2Hz), 7,75 (1H, d, CHarom, J=12,0Hz), 7,66 (1H, d, CHarom, J=9,6Hz), 6,88 (1H, d, CHarom, J=12,0Hz), 5,58 (2H, s, CH), 5,01 (2H, sl, NH₂), 7-13: 11,56 (1H, sl, NH), 8,77 (1H, s, CHarom), 8,55 (1H, s, CHarom), 7,96 (1H, d, CHarom, J=10,4Hz), 7,72 (1H, d, CHarom, J=12,0Hz), 7,42 (1H, dd, CHarom, J=10,0Hz), 6,83 (1H, d, CHarom, J=11,6Hz), 5,45 (2H, s, CH), 5,15 (2H, sl, NH₂).

Ejemplo 8: N5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3,5-diamina



Ejemplo 8a: 6-(3,5-difluorofenilamino)-3-nitropicolinonitrilo

Una mezcla de 6,5 g de 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo (0,065 mol) y 6,2 g de 3,5-difluoroanilina (0,048 mol) en 100 ml de tolueno se calienta a 70°C durante 5 horas. El producto de reacción crudo se diluye en una fracción de etil acetato y se lava utilizando solución de NaCl. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y el residuo purificado mediante cromatografía de gel de sílice (AcOEt/petroleum éter) para proporcionar 3,9 g (33%) de un sólido amarillo.

Ejemplo 8b: 3-amino-6-(3,5-difluorofenilamino)picolinonitrilo

10 ml HCl concentrado se añaden a una solución de 6-(3,5-diclorofeniltio)-3-nitropicolinonitrilo (3,9 g, 0,0141 mol) en 150 ml de etanol bajo agitación. El medio de reacción se pone en reflujo, añadido junto con 2,4 g de hierro (0,0423 mol) y se agita a 80°C durante 1 hora. Después de regresar a 0°C el pH se ajusta a 8 utilizando 1 N de solución de sosa y el medio de reacción se filtra en Celite. La mezcla de reacción se añade junto con 100 ml de etil acetato y 50 ml de metanol. La fase orgánica se extrae y la fase acuosa se extrae varias veces mediante fracciones de etil acetato. Las fases orgánicas se combinan y luego se secan en sulfato de sodio anhidrido antes de concentrarse para proporcionar, después de concentración, 2,3 g (66%) de un sólido marrón.

Ejemplo 8: 5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina

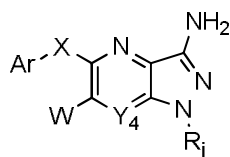
Una solución de 713 mg de NaNO₂ (10,3 mmol) en agua (5 ml) se añade, gota a gota, a una solución en agitación de

2,3 g de 3-amino-6-(3,5-difluorofenilamino)picolinonitrilo (9,4 mmol) en 100 ml de 6 N de ácido clorhídrico a 0°C. La mezcla se agita durante 20 minutos a 0-5°C. Una solución de 5,3 g de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (23,5 mmol, 2,5 eq) en ácido clorhídrico (12 N solución, 30 ml) luego se añade gota a gota y la solución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El medio de reacción luego se enfría a 0°C y se basicifica a un pH de 8 utilizando 30% de solución de sosa. La mezcla se extrae con etil acetato y se lava utilizando solución NaCl y la fase orgánica se seca en sulfato de sodio anhídrido antes de concentrarse bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de sílice (AcOEt). Un sólido amarillo claro es obtenido (530 mg, 22%).

LCMS: m/z 262 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,47 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 6,87 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,60 (m, 1H), 5,09 (s, 2H).

Los siguientes compuestos son obtenidos por un método similar:

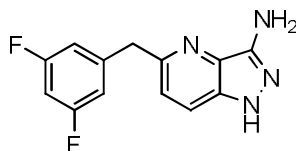


Ej. **	ArX	Y ₄	W	R _j	Nombres de compuesto	Resultado	Masa MH ⁺
8-1		CH	H	H	N-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3,5-diamina	4% 4 etapas	262,0
8-2		CH	H	H	N-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3,5-diamina	9% 4 etapas	294,0

** ^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8-1: 11,46 (1H, s, NH), 8,75-8,82 (2H, m, CHarom), 7,65 (1H, dd, CHarom, $J=9,2$ Hz), 7,19-7,31 (2H, m, CHarom), 6,67-6,63 (1H, sl, CHarom), 5,06 (2H, s, NH₂), 8-2: 11,58 (1H, sl, NH), 8,65 (1H, s, CHarom), 8,35 (1H, s, CHarom), 7,69 (1H, d, CHarom, $J=12,0$ Hz), 7,45 (1H, d, CHarom, $J=11,6$ Hz), 7,24 (1H, d, CHarom, $J=12,0$ Hz), 6,96 (1H, dd, CHarom, $J=11,2$ Hz), 5,03 (2H, sl, NH₂).

Ejemplo de método B3

Ejemplo 9: 5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina



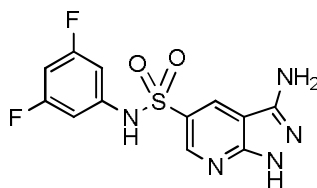
Este compuesto puede ser preparado a partir de los siguientes productos intermedios, de acuerdo con el método B3.

Ejemplo 9a: 2-(3,5-difluorobencil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Ejemplo 9b: 6-(3,5-difluorobencil)-3-nitropicolinonitrilo

Ejemplo 9c: 3-amino-6-(3,5-difluorobencil)picolinonitrilo

Ejemplo de método B4

Ejemplo 10: 3-amino-N-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-sulfonamida**Ejemplo 10a: ácido 5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)nicotínico**

2,74 g (9,64 mmol) de 2-cloro-5-(clorosulfonil)nicotinato de etilo en solución en 20 ml de diclorometano anhídrido se añaden, gota a gota a 0°C, a una mezcla de 623 mg (4,82 mmol) de 3,5-difluoroanilina y 1,68 ml (12,05 mmol) de trietilamina diluida en 10 ml de diclorometano anhídrido. La solución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evapora para proporcionar un sólido marrón claro. El sólido se tritura en 20 ml de metanol, filtrado y luego enjuagado con 3 ml de metanol para proporcionar 2,85 g de un sólido blanco.

Este sólido se vuelve a disolver en 25 ml de tetrahidrofurano y se añade junto con una solución de 0,421 g (10,04 mmol) de hidróxido de monohidrato de litio en 10 ml de agua. La mezcla de reacción se deja bajo agitación durante 3 horas a 35°C y luego se diluye en agua, acidificada con 1 N ácido clorhídrico y se extrae con etil acetato. La fase orgánica se recolecta, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se concentra para proporcionar 1,12 g de ácido 5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)nicotínico en la forma de sólido naranja (producción=67%).

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,91 (1H, s, CH_{arom}), 8,51 (1H, s, CH_{arom}), 7,02 (1H, dd, CH_{arom}), 6,83 (2H, d, CH_{arom}).

Ejemplo 10b: 2-cloro-5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)nicotinamida

0,288 ml (3,87 mmol) de cloruro de tionilo y una gota de DMF se añaden sucesivamente a 0,450 g (1,29 mmol) de ácido 2-cloro-5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)nicotínico en 5 ml de tolueno anhídrido. La mezcla se coloca bajo agitación, a reflujo de tolueno, durante 2 horas. La mezcla de reacción de ácido clorhídrico luego se añade gota a gota a una solución congelada, bajo agitación, de 4,5 ml de 25% de hidróxido de amonio. Una liberación de gas se observa. El medio de reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El medio de reacción se extrae varias veces con el etil acetato. Las fases orgánicas combinadas se secan en sulfato de sodio anhídrido y luego se concentran. 0,315 g de 2-cloro-5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)nicotinamida en la forma de un sólido marrón claro se obtienen (producción=72%).

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,18 (1H, bs, NH), 8,86 (1H, s, CH_{arom}), 8,22 (1H, s, CH_{arom}), 8,21 (1H, bs, NH), 7,98 (1H, bs, NH), 6,96 (1H, dd, CH_{arom}), 6,79 (2H, d, CH_{arom}).

Ejemplo 10c: 6-cloro-5-ciano-N-(3,5-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida

3,4 ml (36,2 mmol) de fosforil cloruro y una gota de ácido sulfúrico concentrado se añaden a 0,315 g (0,906 mmol) de 2-cloro-5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)nicotinamida. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 90°C y luego se añade gota a gota al hielo. El sólido marrón se filtra, se enjuaga con agua y luego se seca al vacío. 0,217 g de 6-cloro-5-ciano-N-(3,5-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida son obtenidos en la forma de un sólido marrón claro (producción=72%).

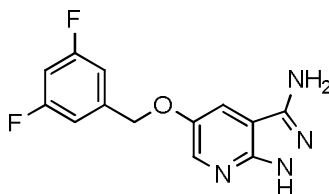
¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,34 (1H, bs, NH), 9,04 (1H, s, CH_{arom}), 8,92 (1H, s, CH_{arom}), 7,03 (1H, dd, CH_{arom}), 6,85 (2H, d, CH_{arom}).

Ejemplo 10: 3-amino-N-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-sulfonamida

0,377 ml (2,63 mmol) de 35% de hidrazina se añade a 0,217 g (0,658 mmol) de 6-cloro-5-ciano-N-(3,5-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida diluida en 6 ml de isopropanol. La solución se calienta a 75°C durante 2 horas. El solvente se evapora para proporcionar 0,214 g de 3-amino-N-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-sulfonamida en la forma de sólido amarillo (resultado=100%).

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,74 (1H, d, CH_{arom}), 8,68 (1H, d, CH_{arom}), 6,88 (1H, dd, CH_{arom}), 6,80 (2H, d, CH_{arom}), 6,04 (2H, bs, NH).

Ejemplos de método B5

Ejemplo 11: 5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

5 Este compuesto puede ser preparado a partir de los siguientes productos intermedios, de acuerdo con el método B5.

Ejemplo 11a: 5-hidroxinicotinonitrilo

10 Una mezcla de 1 g de 5-metoxinicotinonitrilo (7,46 mmol) y 8,62 g de hidroxidocloruro de piridina se calienta a 200°C durante 2 horas. El producto de reacción crudo se diluye en una fracción de agua varias veces con dietil éter. La fase acuosa se basifica mediante la adición de bicarbonato de sodio y luego se extrae de nuevo con dietil éter. La fase orgánica se seca y luego se concentra para proporcionar 850 mg de 5-hidroxinicotinonitrilo (95%) en la forma de un sólido beis.

15 LCMS: m/z 120,94 (M+H⁺).

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 10,79 (s, 1H), 8,46 (s, 1H, CH_{arom.}), 8,42 (s, 1H, CH_{arom.}), 7,60 (s, 1H, CH_{arom.}).

Ejemplo 11b: 5-(3,5-difluorobenciloxi)nicotinonitrilo

20 876 mg (2 eq) de hidruro de sodio se añaden gradualmente a 0°C bajo nitrógeno a una solución de 865 mg de 5-hidroxinicotinonitrilo (7,2 mmol) en 15 ml de dimetilacetamida. La mezcla se agita 10 min a 0°C antes de añadir 2,24 g (1,5 aq) de 3,5-difluorobencil bromuro. La mezcla se coloca bajo agitación durante 2,5 horas adicionales antes de diluirse en una fracción de etil acetato y de lavarse con fracciones acuosas. Las fases orgánicas se aíslan, se secan y concentran. El residuo sólido obtenido se vuelve a cristalizar en metanol para proporcionar 1,1 g (68 % de 5-(3,5-difluorobenciloxi) nicotinonitrilo en la forma de un polvo beis.

30 LCMS: m/z 247,11 (M+H⁺).

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,69 (s, 1H, CH), 8,65 (s, 1H, CH), 8,08 (s, 1H, CH), 7,26 (m, 3H, CH), 5,28 (d, 2H, CH₂).

Ejemplo 11c: 3-ciano-5-(3,5-difluorobenciloxi)piridin 1-oxido

35 224 mg de m-CPBA se añaden a 0°C a una solución de 250 mg de 5-(3,5-difluorobenciloxi)nicotinonitrilo. El medio de reacción se agita durante 20 horas mientras un precipitado se forma progresivamente. Este sólido luego se filtra y se lava para proporcionar 200 mg (75%) de 3-ciano-5-(3,5-difluorobenciloxi)piridin 1-oxido en la forma de polvo blanco.

40 LCMS: m/z 263,06 (M+H⁺).

Ejemplo 11d: 2-cloro-5-(3,5-difluorobenciloxi)nicotinonitrilo

45 Una mezcla de 650 mg de 3-ciano-5-(3,5-difluorobenciloxi)piridin-1-óxido en 2,3 ml de POCl₃ añadidos con pocas gotas de H₂SO₄ se calienta a 110°C durante 1h30. El medio de reacción crudo luego se vierte en hielo y el precipitado formado así se aísla mediante filtración y se seca al vacío para proporcionar 600 mg de un sólido beis en la forma de una mezcla de regioisómeros que comprende principalmente el 2-cloro-5-(3,5-difluorobenciloxi)nicotinonitrilo que se usa sin purificación adicional.

50 LCMS: m/z 281,02 (M+H⁺).

Ejemplo 11: 5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

55 313 mg de hidrato de hidrazina (5 eq) se añade a una solución de 1,6 g de 2-cloro-5-(3,5-difluorobenciloxi)nicotinonitrilo (450 μmol) en 10 ml de propan-2-ol. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 6 horas. Después de regresar a temperatura ambiente que resulta en una precipitación, el medio de reacción crudo se filtra, el sólido se extrae y el filtrado se evapora en seco. Luego se purifica mediante cromatografía en una columna de sílice eludida con una gradiente de etil acetato y metanol, mientras que la mayor parte de la fracción polar es aislada, concentrada y suspendida de nuevo en una pequeña fracción de metanol bajo agitación. El

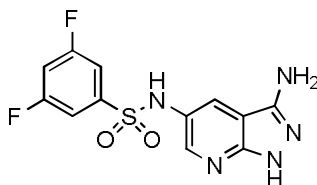
60

sólido entonces obtenido se aísla y se seca para proporcionar 221 mg de 5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en la forma de un sólido beis que se usa sin purificación adicional.

LCMS: m/z 277,07 (M+H⁺).

Ejemplo de método B6

Ejemplo 11bis: N-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3,5-difluorobencen-sulfonamida



Ejemplo 11bis-a: N-(6-cloro-5-cianopiridin-3-il)-3,5-difluorobencen-sulfonamida

1,132 g (5,32 mmol) de 3,5-difluorobencen-1-sulfonil cloruro se añade bajo argón a una solución de 545 mg (3,55 mmol) de 5-amino-2-cloronicotinitrilo en 20 ml de un anhídrido 1:1 mezcla de THF y piridina. El medio de reacción se calienta a 70°C durante 3 horas y se deja 12 horas adicionales bajo agitación a temperatura ambiente. El solvente se evapora en seco y el producto de reacción crudo se vuelve a disolver en etil acetato y se lava con varias fracciones acuosas. La fase orgánica se seca en sulfato de magnesio, se filtra, se concentra y luego se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 784 mg (67%) de N-(6-cloro-5-cianopiridin-3-il)-3,5-difluorobencen-sulfonamida.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,39 (1H, sl, NH), 8,34 (1H, m, CHarom), 8,10 (1H, m, CHarom), 7,67 (1H, m, CHarom), 7,59 (2H, m, CHarom).

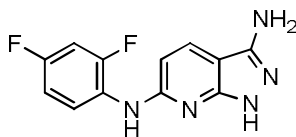
Ejemplo 11bis: N-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3,5-difluorobencen sulfonamida

1,786 g (35,7 mmol) de hidrato de hidrazina se añade bajo argón a una solución de 784 mg (2,38 mmol) de N-(6-cloro-5-cianopiridin-3-il)-3,5-difluorobencen-sulfonamida en 6 ml de etanol. La solución se calienta a 100°C durante 20 horas y luego se enfría a temperatura ambiente. El solvente se evapora para proporcionar 810 mg de N-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3,5-difluorobencen-sulfonamida (100%) que se usa sin purificación adicional en las etapas siguientes.

LCMS: m/z 326,07 (M+H⁺).

Ejemplo de método C1

Ejemplo 12: N6-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina



Este compuesto puede ser preparado a partir de los siguientes productos intermedios, de acuerdo con el método C1.

Ejemplo 12-a: 5-ciano-6-(metiltio)piridin-2-il trifluorometansulfonato

15,26 ml (1,2 eq) de potasio 2-metilpropan-2-olato y luego 9,03 g (1,2 eq) de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamida se añaden en gotas a una solución de 3,5 g (21,06 mmol) de 6-hidroxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 180 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas 45 minutos. El agua se añade y el producto se extrae con etil acetato. La fase orgánica se seca en sulfato de magnesio anhídrido, se filtra y se evapora para proporcionar un sólido naranja. El producto se purifica en una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/diclorometano 5:5) para proporcionar 5,31 g (85%) de 5-ciano-6-(metiltio)piridin-2-il trifluorometansulfonato en la forma de un sólido amarillo.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,57 (1H, d, CH), 7,52 (1H, d, CH), 2,59 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 12-b: 6-(2,4-difluorofenilamino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo

0,81 ml (1,2 eq) de 4-difluoroanilina y 1,53 g (1,4 eq) de cesio(I) carbonato se añaden bajo nitrógeno a una solución de 2 g (6,71 mmol) de 5-ciano-6-(metiltio)piridin-2-il trifluorometanesulfonato en 30 ml de 1,4-dioxano. El medio se desgasifica durante 5 minutos bajo argón antes de añadir 0,25 g (0,06 eq) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil y 0,08 g (0,04 eq) de (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona, complejo de paladio(II). El medio de reacción se agita a 100°C durante 2 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, se añaden etil acetato y solución salina. La fase orgánica se seca en sulfato de magnesio anhidrido, se filtra y se evapora. El residuo obtenido se purifica en cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/etil acetato 8:2 luego 7:3) para proporcionar 1,52 g (82%) de 6-(2,4-difluorofenilamino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo en la forma de un sólido blanco.

LCMS (IE, m/z): (M+1) 278,06.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,57 (1H, s, NH), 7,73-7,86 (2H, m, CH), 7,28-7,44 (1H, m, CH), 7,02-7,18 (1H, m, CH), 6,60 (1H, d, CH), 2,41 (3H, s, CH₃).

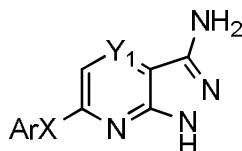
Ejemplo 12: N6-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina

769 mg (3,12 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA) se añaden bajo argón a una solución en agitación de 786 mg (2,83 mmol) de 6-(2,4-difluorofenilamino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 25 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente antes de añadir una fracción de etil acetato y se lava esta fase orgánica con una solución de NaHCO₃ saturada. Las fases orgánicas combinadas se secan en sulfato de magnesio y se evaporan en seco. El producto de reacción crudo se disuelve de nuevo en 10 ml de propanol y 2 equivalentes de hidrocloreuro de hidracina en agua se añaden. La mezcla se calienta a 90°C durante 6 horas antes de diluirse en agua y se extraen con etil acetato. La fase orgánica se seca en sulfato de magnesio y se evapora en seco antes de purificarse con cromatografía en gel de sílice para proporcionar 495 mg de N6-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina en la forma de un sólido amarillo naranja (67%).

LCMS (IE, m/z): (M+1) 262,14.

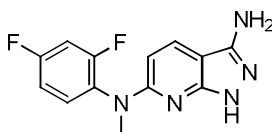
¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,40 (1H, s, NH), 8,76 (1H, s, NH), 8,15 (1H, m, CH), 7,81 (1H, d, CH), 7,28 (1H, m, CH), 7,06 (1H, m, CH), 6,55 (1H, d, CH), 5,24 (2H, s, NH₂).

El siguiente compuesto es obtenido mediante un método similar:



Ej. **	ArX	Y ₁	Nombres de compuestos	Resultado	Masa MH ⁺
12-1		CH	N6-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina	70%	276,15

** ¹H NMR, dmsd-d₆, Ej.: **12-1**: 11,17 (1H, s, NH), 7,66 (1H, d, CH), 7,37 (1H, s, NH), 7,04 (3H, m, CH), 6,24 (1H, d, CH), 5,11 (2H, s, NH₂), 4,52 (2H, s, CH₂).

Ejemplo 12bis: N6-(2,4-difluorofenil)-N6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina**Ejemplo 12bis-a 6-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)-2-(metiltio) nicotinonitrilo**

3,05 ml (5,04 mmol) de potasio 2-metilpropan-2-olato y luego 286 µl (1,8 eq) de yodometano se añaden gota a gota bajo nitrógeno a una solución de 700 mg (2,52 mmol) de 6-(2,4-difluorofenilamino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 20 ml

de *N,N*-dimetilformamida. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y luego 126 μ l (0,8 eq, 2,02 mmol) de yodometano se añaden. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. El agua se añade y el producto se extrae con etil acetato. La fase orgánica se seca en sulfato de magnesio anhidrido, se filtra, y se evapora para proporcionar 660 mg (90%) de 6-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo en la forma de un sólido marrón.

LCMS (IE, m/z): (M+1) 292,09.

^1H NMR: δ H ppm (400 MHz, DMSO): 7,74-7,80 (1H, m, CH), 7,55-7,63 (1H, m, CH), 7,43-7,52 (1H, m, CH), 7,18-7,27 (1H, m, CH), 6,16-6,30 (1H, m, CH), 3,43 (3H, s, CH₃), 2,42 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 12bis: N6-(2,4-difluorofenil)-N6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina

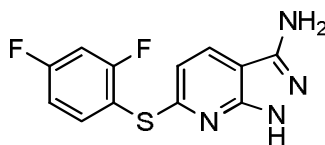
452 mg (1,84 mmol) de mCPBA se añade bajo argón a una solución en agitación de 486 mg (1,67 mmol) de 6-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 15 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita 30 minutos a temperatura ambiente antes de añadir una fracción de etil acetato. El medio de reacción se agita 30 minutos a temperatura ambiente antes de añadir una fracción de etil acetato. La fase orgánica se lava con una solución de NaHCO₃ saturada, se seca en sulfato de magnesio y se evapora en seco. El producto de reacción en bruto se disuelve de nuevo en 6 ml de propanol y 164 μ l (3,38 mmol) de hidrocloreto de hidracina en agua se añade. La mezcla se calienta a 90°C durante 6 horas antes de diluirse en agua y extraerse con etil acetato. La fase orgánica se seca en sulfato de magnesio y se evapora en seco antes de purificarse mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 328 mg de N6-(2,4-difluorofenil)-N6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina en la forma de un sólido amarillo naranja (70%).

LCMS (IE, m/z): (M+1) 276,15.

^1H NMR: δ H ppm (400 MHz, DMSO): 11,41 (1H, s, NH), 7,75 (1H, d, CH), 7,51-7,55 (1H, m, CH), 7,40-7,43 (1H, m, CH), 7,17-7,22 (1H, m, CH), 6,03 (1H, d, CH), 5,23 (2H, s, NH₂), 3,28 (3H, s, CH₃).

Ejemplo de método C3

Ejemplo 12ter: 6-(2,4-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina



Ejemplo 12ter-a: 2-cloro-6-(2,4-difluorofeniltio)nicotinonitrilo

Una solución de 362 mg (1,05 eq) de hidróxido de potasio en 10 ml de etanol se añade, bajo nitrógeno a una solución de 698 μ l (6,16 mmol) de 2,4-difluorobencenetiolo en 30 ml de etanol. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se enfría en hielo antes de añadir una solución de 1,015 g (0,95 eq) de 2,6-dicloronicotinonitrilo en 30 ml de etanol. El medio de reacción se agita durante 2 horas a 0-5°C. 63 ml de una solución 0,1N HCl se añade para detener la reacción. El agua se añade y el resultado se extrae con etil acetato. La fase orgánica se seca en sulfato de magnesio anhidrido, se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/etil acetato 94:6) para proporcionar 1,09 g (66%) de 2-cloro-6-(2,4-difluorofeniltio)-nicotinonitrilo en la forma de un sólido blanco.

LCMS (IE, m/z): (M+1) 282,98.

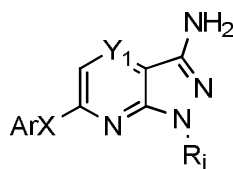
^1H NMR: δ H ppm (400 MHz, DMSO): 8,24 (1H, d, CH), 7,77-7,85 (1H, m, CH), 7,52-7,63 (1H, m, CH), 7,25-7,35 (2H, m, CH), 2,41 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 12ter: 6-(2,4-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

0,561 ml (11,57 mmol) de monohidrato de hidrazina se añaden bajo nitrógeno a una solución en agitación de 1,09 g (3,86 mmol) de 2-cloro-6-(2,4-difluorofeniltio)nicotinonitrilo en 15 ml de propanol. El medio de reacción se calienta a 80°C durante 4 horas. Se obtiene un precipitado cuando el medio de reacción regresa a temperatura ambiente. Este precipitado se filtra y se enjuaga con etanol. El sólido se disuelve en una fracción de etil acetato y se lava con una solución 1N HCl. La fase orgánica se seca en sulfato de magnesio y se evapora en seco para proporcionar 420 mg (39%) de 6-(2,4-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en la forma de un sólido amarillo.

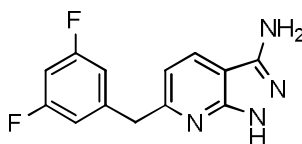
¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,10 (1H, s, NH), 8,11 (1H, d, CH), 7,82-7,89(1H, m, CH), 7,58-7,63 (1H, m, CH), 7,32-7,36 (1H, m, CH), 6,86 (1H, d, CH), 4,59 (2H, s, NH₂).

El siguiente compuesto es obtenido por un método similar:



Ej.**	ArX	Y ₁	R _j	Nombre de compuesto	Resultado	Masa MH ⁺
12ter-1		CH	H	6-(2,4-difluorofenoxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	ND	263,06

Ejemplo 12cuater: 6-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina



17,35 ml de una solución de 0,5M en THF de cloruro de (3,5-difluorobencil)cinc (8,58 mmol) se añaden bajo argón a una solución de 416 mg de cloruro de paladio(II) (510 mmol) y 883 mg de 2,6-dicloronicotinonitrilo (5,1 mmol) en 2 ml de THF anhídrido. La reacción se pone en reflujo durante 7 horas, luego se enfría a temperatura ambiente. Una solución acuosa de sosa A 1N se añade y el producto se extrae con varias fracciones de etil acetato sucesivo. Las fases orgánicas se secan en sulfato de magnesio y se evaporan en seco antes de purificarse con cromatografía en gel de sílice para proporcionar 680 mg de una mezcla de 2-cloro-6-(3,5-difluorobencil)-nicotinonitrilo y subproductos cuando se usa sin purificación adicional en la etapa siguiente.

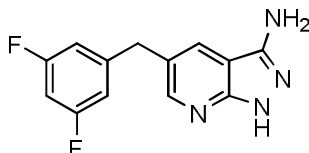
La mezcla previa se disuelve en 10 ml de isopropanol bajo agitación y 750 µl de 35% de hidrato de hidracina se añaden. La solución se calienta a 80°C durante 4 horas. El solvente se evapora en seco y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 9:1) para proporcionar 290 mg de 6-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (64%).

LCMS (IE, m/z): (M+1) 261,16.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,82 (1H, s, NH), 8,01 (1H, d, CH), 6,99-7,04 (3H, m, CH), 6,91 (1H, d, CH), 5,49 (2H, s, NH₂), 4,12 (2H, s, CH₂).

Ejemplo de método D1:

Ejemplo 13: 5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina



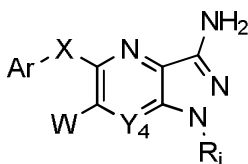
0,575 g (0,704 mmol) de (dppf)₂PdCl₂·CH₂Cl₂ y 28 ml (14,08 mmol) de cloruro de 3,5-difluorobencil cinc (II) se añaden a 1,5 g (7,04 mmol) de una solución de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en 10 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 18 horas. Después de regresar a temperatura ambiente, la reacción se hidroliza al añadir lentamente agua a 0°C. Después de la filtración del precipitado formado, el sólido se enjuaga con tetrahidrofurano y el filtrado acuoso se extrae varias veces con etil acetato. Las fases orgánicas se combinan, se secan en sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de sílice (95:4,5:0,5 y luego 95:1 diclorometano/metanol/amonio como eluyente) para proporcionar

1,7 g (93%) de 5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en la forma de un sólido beis.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 261,41.

- 5 ^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,87 (1H, s, NH), 8,31 (1H, d, CH_{arom}), 7,92 (1H, d, CH_{arom}), 6,98-7,08 (3H, m, CH_{arom}), 5,47 (2H, s, NH), 4,04 (2H, s, CH_2).

Los siguientes compuestos se obtienen mediante un método similar:



10

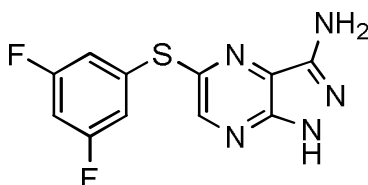
Ej. **	ArX	Y ₄	W	R _j	Nombres de compuestos	Resultado	Masa MH ⁺
13-1		CH	H	H	5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	8% 4 etapas	261,1
13-2		N	H	H	5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina	21% 3 etapas	262,1

- 15 ** ^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13-1: 11,61 (1H, sl, NH), 7,65 (1H, d, CH_{arom} , J=11,6Hz), 7,20 (1H, d, CH_{arom} , J=11,2Hz), 6,95-7,10 (3H, m, CH_{arom}), 5,32 (2H, sl, NH₂), 4,18 (2H, s, CH_2), 13-2: 12,31 (1H, sl, NH), 8,44 (1H, s, CH_{arom}), 7,03-7,08 (3H, m, CH_{arom}), 5,61 (2H, sl, NH₂), 4,25 (2H, s, CH_2).

Ejemplos de método D2

Ejemplo 14: 5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina

20

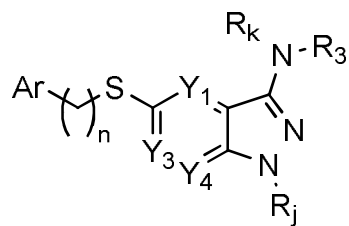


- 25 0,7 g (2,68 mmol) de 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina, 0,74 g (5,36 mmol) de carbonato de potasio anhidrido y 0,10 g de yoduro de cobre (0,536 mmol) se mezclan en una pipeta de fondo redondo de 50 ml. 15 ml de propan-2-ol, 0,01 g (0,2 mmol) de polietilenglicol y 0,43 g (2,95 mmol) de 3,5-difluorotiofenol se añaden después. La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 2 horas. El solvente se evapora y el sólido formado se filtra, se enjuaga con agua y luego con pentano y se seca en un horno a 50°C para proporcionar 0,75 g (100%) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina en la forma de un sólido marrón.

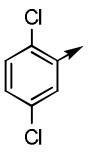
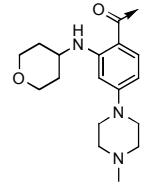
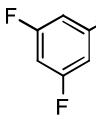
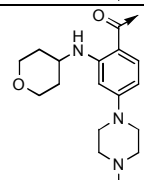
- 30 LCMS (EI, m/z): (M+1) 280,03.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,65 (1H, bs, NH), 8,52 (1H, s, CH_{arom}), 7,18 (1H, t, CH_{arom}), 7,05-7,18 (2H, m, CH_{arom}), 5,89 (2H, s, NH).

- 35 Los siguientes derivados se obtuvieron de acuerdo con el mismo método:

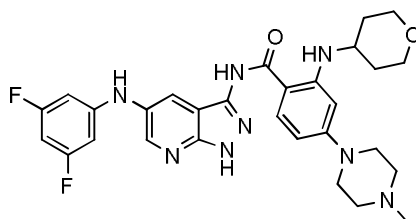


Ej.**	Ar	R _k	n	Y ₁ , Y ₃ , Y ₄	R ₃	R _j	Nombre de compuesto	Resultado	Masa MH ⁺
14-1		H	0	CH, CH, N	H	H	2-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iltio)benzamida	ND	ND
14-2			0	CH, CH, N	H	H	N-(5-(3,5-dimetilfeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	ND	ND
14-3		H	0	CH, CH, N	H	H	5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	45%	(M+1) 279,28
14-4		H	0	CH, C-OMe, N	H	H	5-(2,5-diclorofeniltio)-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	80%	ND
14-5		H	0	CH, C-NH ₂ , N	H	H	5-(2,5-diclorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina	35%	ND
14-6		H	0	CH, CH, N	H	^t Bu	1-terc-butil-5-(3,5-difluorobenciltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	ND	(M+1) 293,08
14-7		H	0	CH, CMe, N	H	H	5-(3,5-difluorofeniltio)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	ND	(M+1) 293,06
14-8		H	0	CH, C-OMe, N	H	H	5-(3,5-difluorofeniltio)-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	28%	(M+1) 610,30
14-9		H	0	CH, CH, N	H	^t Bu	1-terc-butil-5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	79%	(M+1) 335,26

Ej.**	Ar	R _k	n	Y ₁ , Y ₃ , Y ₄	R ₃	R _j	Nombre de compuesto	Resultado	Masa MH ⁺
14-10			0	CH, CH, N	H	H	N-(5-(2,5-diclorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	31%	(M+1) 612,37
14-11			0	CH, C-NH ₂ , N	H	H	N-(6-amino-5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	68%	ND

** ¹H NMR, DMSO-d₆, Ej.: 14-3: 12,65 (1H, bs, NH), 8,52 (1H, s, CH_{arom}), 7,18 (1H, t, CH_{arom}), 7,05-7,18 (2H, m, CH_{arom}), 5,89 (2H, s, NH), 14-6: 8,21 (2H, bs, CH_{arom}), 7,07 (1H, m, CH_{arom}), 6,90 (2H, m, CH_{arom}), 6,27 (2H, bs, NH), 4,03 (2H, s, CH), 1,63 (9H, s, CH), 14-7: 12,16 (1H, bs, NH), 8,39 (1H, s, CH_{arom}), 7,00-7,08 (1H, m, CH_{arom}), 6,64-6,72 (2H, m, CH_{arom}), 5,73 (2H, bs, NH₂), 2,54 (3H, s, CH₃), 14-9: 8,51 (1H, bs, CH_{arom}), 8,35 (1H, bs, CH_{arom}), 7,02 (1H, m, CH_{arom}), 6,72 (2H, bs, CH_{arom}), 6,52 (2H, bs, NH), 1,67 (9H, s, CH). (ND: no determinado).

Ejemplo 14bis: N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.



Una solución de 225 mg de N-(5-yodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (0,25 mmol), 36 mg de difluoroanilina (0,275 mmol), 19 mg de R-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,030 mmol), 11 mg (0,013 mmol) de tris(dibencilideneacetona) dipaladio(0) y 75 mg (0,75 mmol) de terc-butoxido de sodio en 10 ml de THF se pone a reflujo bajo argón durante la noche. El medio de reacción se enfría, se extrae con etil acetato y se lava con agua. La fase orgánica se seca en sulfato de magnesio y se purifica con cromatografía en gel de sílice para proporcionar N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida que se usa en la etapa siguiente sin purificación adicional.

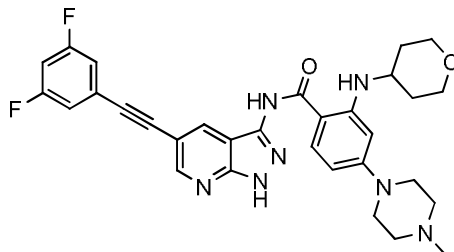
El producto así obtenido se disuelve en 10 ml de diclorometano a 0°C y 56 mg (0,5 mmol) de TFA se añaden. El medio de reacción se agita durante 4 horas. El agua se añade y el pH del medio de reacción se ajusta a 7 con una solución de NaHCO₃. La fase acuosa se recoge, se basifica (pH 9-10) con una solución de K₂CO₃ concentrada y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se recoge, se seca en sulfato de magnesio y se seca para proporcionar el concentrado de 40 mg de N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

LCMS (IE, m/z): (M+1) 562,12.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,45 (1H, sl, NH), 10,47 (1H, sl, NH), 8,65 (1H, s, CH_{arom}), 8,55 (1H, s, CH_{arom}), 8,14 (1H, d, NH), 7,77 (1H, d, CH_{arom}), 7,26 (2H, m, CH_{arom}), 7,05 (1H, m, CH_{arom}), 6,25 (1H, d, CH_{arom}), 6,14 (1H, s, NH), 6,77 (1H, s, NH), 3,82-3,84 (2H, dt, CH), 3,72 (1H, m, CH), 3,47-3,52 (2H, m, CH), 3,28-3,34 (4H, m, CH), 2,43 (4H, m, CH), 2,23 (3H, s, CH₃), 1,94-1,97 (2H, m, CH), 1,37-1,39 (2H, m, CH).

Ejemplos de método D3:

Ejemplo 15: N-(5-((3,5-difluorofenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida

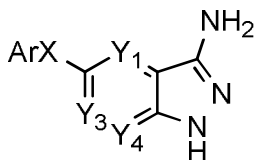


0,94 mg (0,926 mmol) de trietilamina se añaden a 400 mg (0,712 mmol) de N-(5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, 67,8 mg (0,356 mmol) de CuI, y 50 mg (0,071 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ bajo argón en 12 ml de dioxano anhídrido bajo agitación. La reacción se calienta durante 3,5 horas a 100°C. La mezcla de reacción se diluye con 30 ml de agua y se concentra. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar 152 mg de N-(5-((3,5-difluorofenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en la forma de un sólido amarillo (resultado=37%).

LCMS (EI, m/z): (M+1) 572,17.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,57 (1H, bs, NH), 10,56 (1H, bs, NH), 8,68 (1H, s, CH_{arom}), 8,43 (1H, s, CH_{arom}), 8,13 (1H, d, NH), 7,80 (1H, d, CH_{arom}), 7,38 (2H, m, CH_{arom}), 6,27 (1H, d, CH_{arom}), 6,15 (1H, d, CH_{arom}), 3,84-3,82 (2H, dt, CH), 3,70 (1H, m, CH), 3,45-3,50 (2H, m, CH), 3,21-3,33 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,28 (3H, s, CH₃), 1,94-1,97 (2H, m, CH), 1,37-1,39 (2H, m, CH).

El siguiente derivado fue obtenido de acuerdo con el mismo método:

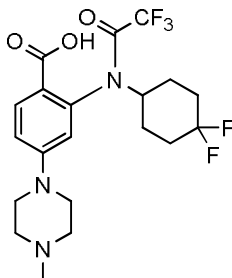


Ej. **	ArX	Y ₁ , Y ₃ , Y ₄	Nombre de compuesto	Resultado	Masa MH+
15-1		N, CH, N	5-((3,5-difluorofenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina	6% 6 etapas	272,1

** ¹H NMR, dmsd-d₆, Ej.: 15-1: 12,71 (1H, sl, NH), 8,66 (1H, s, CH_{arom}), 7,40-7,47 (3H, m, CH_{arom}), 6,01 (2H, sl, NH₂).

Ejemplos del método E

Los protocolos que comprenden el método E buscan funcionalizar la amina exocíclica de los anillos aminopirazol mediante su reacción con un intermediario que presenta una función electrófila, opcionalmente generada *in situ*, tal como ácido clorhídrico, isocianato, isotiocianato o aldeído.

Preparación de los productos intermedios de reacción**Ejemplo 16: ácido 2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzoico****Ejemplo 16a: terc-butil 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoato**

Este compuesto fue previamente descrito en el documento WO 2008/74749.

5,28 ml (47,6 mmol) de 1-metilpiperazin se añaden a 4,1 g (17 mmol) de *terc*-butil 4-fluoro-2-nitrobenzoato. La mezcla de reacción se agita sin solvente durante 5 horas. 150 ml de agua se añaden a la mezcla de reacción y se agita durante 24 horas. El precipitado formado se filtra, se enjuaga con agua y se seca bajo vacío para proporcionar 4,9 g (90%) de *terc*-butil 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoato en la forma de un sólido amarillo.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 322,37.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,69 (1H, d, CH_{arom}), 7,30 (1H, d, CH_{arom}), 7,20 (1H, dd, CH_{arom}), 3,38 (4H, m, CH), 2,40 (4H, m, CH), 2,22 (3H, s, CH₃), 1,45 (9H, s, CH₃).

Ejemplo 16b: terc-butil 2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato

Este compuesto fue previamente descrito en el documento WO 2008/74749.

0,160 g (1,500 mmol) de paladio en carbono (10%) y 15,19 ml (150 mmol) de ciclohexano se añaden a una solución de 4,82 g (15 mmol) de *terc*-butil 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoato en 100 ml de etanol. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 80°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtra y luego se enjuaga con etanol para proporcionar 4,2 g (resultado=96%) de *terc*-butil 2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato en la forma de un sólido amarillo.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 292,39.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,44 (1H, d, CH_{arom}), 6,40 (2H, bs, NH₂), 6,19 (1H, dd, CH_{arom}), 6,12 (1H, d, CH_{arom}), 3,17 (4H, m, CH), 2,40 (4H, m, CH), 2,22 (3H, s, CH₃), 1,49 (9H, s, CH₃).

Ejemplo 16c: terc-butil 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato

1,045 ml (13,57 mmol) de ácido trifluoroacético, 1 g (7,46 mmol) de 4,4-difluorociclohexanona y 2,158 g (8,20 mmol) de tetrametilamonio triacetoxiborohidruro se añaden a 1,521 g (5,22 mmol) de *terc*-butil 2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato disuelto en 60 ml de diclorometano. La reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se evapora y luego el producto de reacción en bruto se vuelve a disolver en 30 ml de etil acetato. La solución se lava sucesivamente con solución de 0,5 M HCl, solución de sosa 0,5 M y finalmente con una solución de NaHCO₃. La fase orgánica se seca en sulfato de sodio, se filtra y se concentra para obtener 2,2 g de *terc*-butil 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato en la forma de una goma marrón claro (resultado=72%).

LCMS (EI, m/z): (M+1) 410,3.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,73 (1H, bs, NH), 7,58 (1H, m, CH_{arom}), 7,77 (1H, m, CH_{arom}), 6,09 (1H, bs, CH_{arom}), 3,37 (4H, m, CH), 3,27 (4H, m, CH), 2,47 (4H, m, CH), 2,25 (3H, s, CH), 1,99 (4H, s, CH), 1,40 (9H, s, CH).

Ejemplo 16d: terc-butil 2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato

0,99 ml (6,98 mmol) de anhídrido trifluoroacético y 1,12 ml (8,06 mmol) de trietilamina se añaden a 2,2 g (5,3 mmol) de *terc*-butil 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato disuelto en 40 ml de diclorometano. La reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evapora y luego el producto de reacción en bruto se absorbe en 30 ml de etil acetato. La solución se lava con solución de NaHCO₃. La fase

orgánica se seca en sulfato de sodio, se filtra y se concentra para obtener 2,5 g de terc-butil 2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato en la forma de una goma marrón claro (resultado=92%).

5 LCMS (EI, m/z): (M+1) 506,26.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,84 (1H, m, CH_{arom}), 7,09 (1H, m, CH_{arom}), 6,89 (1H, bs, CH_{arom}), 3,45-3,39 (8H, m, CH), 2,83 (4H, m, CH), 2,20 (4H, m, CH), 2,05 (3H, s, CH), 1,46 (9H, s, CH).

10 **Ejemplo 16: Ácido 2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico**

7,62 ml (99 mmol) de ácido trifluoroacético se añaden a 2,5 g (4,95 mmol) de terc-butil 2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato disuelto en 30 ml de diclorometano. La reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evapora y luego el producto de reacción
15 crudo se vuelve a disolver en etil éter y el solvente se evapora de nuevo. Esta operación se repite tres veces hasta que se obtiene un sólido marrón claro. 2,2 g de ácido 2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico en la forma de una sal trifluoroacética es obtenida (resultado=79%).

LCMS (EI, m/z): (M+1) 450,1.

20 ^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 10,01 (1H, bs, OH), 7,92 (1H, m, CH_{arom}), 7,13 (1H, m, CH_{arom}), 7,01 (1H, bs, CH_{arom}), 4,39 (1H, m, CH), 3,12-3,52 (8H, m, CH), 2,86 (3H, s, CH), 1,75-2,0 (8H, m, CH).

Los siguientes compuestos también son obtenidos mediante este método:

25 **Ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoico.**

Este compuesto fue previamente descrito en los documentos WO 2008/74749, WO 2009/13126 y WO 2010/69966.

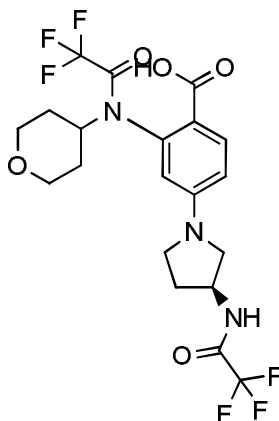
30 LCMS (EI, m/z): (M+1) 416,40.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,60 (1H, bs, OH), 10,08 (1H, bs, OH), 7,90 (1H, d, CH_{arom}), 7,13 (1H, dd, CH_{arom}), 6,90 (1H, d, CH_{arom}), 4,40 (1H, m, CH), 4,10 (2H, m, CH), 3,70-3,90 (2H, m, CH), 3,59-3,62 (4H, m, CH), 3,30-3,32 (4H, m, CH), 2,87 (3H, s, CH_3), 1,87-1,98 (1H, m, CH), 1,59-1,60 (1H, m, CH), 1,00-1,54 (2H, m, CH).

35 **Ácido 4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoico.**

Este compuesto fue previamente descrito en el documento WO 2009/13126 y WO 2008/74749.

40 **Ejemplo 17: Ácido (S)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)-4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidin-1-il)benzoico**



45 **Ejemplo 17a: terc-butil (S)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoato**

Este compuesto fue obtenido mediante el ejemplo de reproducción 16d utilizando terc-butil (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato.

50

Ejemplo 17b: Ácido (S)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoico

19,7 ml (25 eq) de ácido trifluoroacético se añaden a una solución de 4,72 g (10,23 mmol) de *tert*-butilo (S)-4-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoato en 100 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 horas. Los solventes se evaporan y el residuo se vuelve a disolver en dietil éter y se tritura hasta que se obtiene un sólido. El sólido formado se filtra y se seca bajo vacío para proporcionar 4,3 g (100%) de un polvo amarillo de ácido (S)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoico en la forma de una sal de ácido trifluoroacético.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 306,22.

Ejemplo 17: Ácido (S)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)-4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidin-1-il)benzoico

1,74 ml (3,5 eq) de trietilamina y 1,6 ml (2,1 eq) de anhídrido trifluoroacético se añaden a una solución de 1,5 g (3,58 mmol) de ácido (S)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoico en la forma de una sal de ácido trifluoroacético en 40 ml de diclorometano a 0°C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El agua (10 ml) se añade gota a gota y luego la fase orgánica se lava con solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (96:4 diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar 250 mg (14%) de ácido (S)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)-4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidin-1-il)benzoico en la forma de un polvo amarillo.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 498,07.

Ejemplo 18: Ácido 2-(2-fluoroetoxi)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico

Este compuesto puede prepararse a partir de los siguientes productos intermedios.

Ejemplo 18a: *tert*-butil 4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)benzoato**Ejemplo 18b: *tert*-butil 2-(2-fluoroetoxi)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato**

El siguiente compuesto también fue obtenido mediante este método:

Ácido 2-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)benzoico.

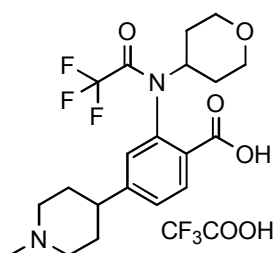
Ejemplo 19: Ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(2-fluoroetil)-acetamido)-benzoico

Este compuesto puede ser preparado a partir de los siguientes productos intermedios.

Ejemplo 19a: *tert*-butil 4-fluoro-2-(2-fluoroetilamino)benzoato**Ejemplo 19b: *tert*-butil 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-N-(2-fluoroetil)acetamido)benzoato****Ejemplo 19c: *tert*-butil 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(2-fluoroetil)-acetamido)-benzoato**

El siguiente compuesto también fue obtenido mediante este método:

Ácido 4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(2-fluoroetil)acetamido)benzoico.

Ejemplo 20: Hidrotrifluoroacetato de ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoico

Este compuesto puede ser preparado a partir de los siguientes productos intermedios.

Ejemplo 20a: terc-butil 2-nitro-4-(piridin-4-il)benzoato

1,67 g de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (2,38 mmol) y 15,8 g de carbonato de sodio (149 mmol) se añaden a una solución de 18 g de terc-butil 4-bromo-2-nitrobenzoato (59,6 mmol) y 10,98 g de ácido de piridin-4-ilborónico (89 mmol) en una mezcla de 200 ml de dimetoxietano y 100 ml de agua. El medio de reacción se calienta a 100°C durante 24 horas y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/AcOEt: 100:0 a 70:30, 30 min). El producto se aísla en la forma de un aceite que se cristaliza para proporcionar 14,64 g (82%) de cristales.

MS (m/z): (M+1) 301,0.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,73 (2H, d, CH_{arom}, J=6,0Hz), 8,44 (1H, s, CH_{arom}), 8,24 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,0Hz), 7,97 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 7,85 (2H, dd, CH_{arom}, J=4,4Hz), 1,54 (9H, s).

Ejemplo 20b: Yoduro de 4-(4-(terc-butoxicarbonil)-3-nitrofenil)-1-metilpiridinio

7,55 ml de yodometano (121 mmol) se añaden a una solución de 16,2 g de terc-butil 2-nitro-4-(piridin-4-il)benzoato (60,6 mmol) en 20 ml de acetona. El medio de reacción se calienta a 60°C durante 4 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración en seco, 27 g de cristales naranjas se aíslan (100%).

MS (m/z): (M+1) 315,0.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,14 (2H, d, CH_{arom}, J=6,4Hz), 8,71 (1H, s, CH_{arom}), 8,63 (2H, d, CH_{arom}, J=6,4Hz), 8,47 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,0Hz), 8,08 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 4,37 (3H, s, CH), 1,54 (9H, s).

Ejemplo 20c: terc-butil 2-amino-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoato

0,48 g de óxido de platino (IV) (2,12 mmol) se añaden a una solución de 26,8 g de yoduro de 4-(4-(terc-butoxicarbonil)-3-nitrofenil)-1-metilpiridinio (60,6 mmol) en 200 ml de metanol colocado en un reactor hecho con acero inoxidable. El medio de reacción se lleva bajo 5 bar de hidrógeno durante 24 horas. El catalizador se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar 24,8 g (98%) de cristales blancos.

MS (m/z): (M+1) 291,1.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,18 (1H, s, HI), 7,60 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 6,54-6,40 (3H, m, CH_{arom}), 6,39 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 3,48-3,53 (2H, m, CH), 3,06 (2H, t, CH), 2,81 (3H, s, CH), 2,60-2,70 (1H, m, CH), 1,89-1,97 (2H, m, CH), 1,70-1,80 (2H, m, CH), 1,52 (9H, s).

Ejemplo 20d: terc-butil 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzoato

7,18 ml de ácido 2,2,2-trifluoroacético (93 mmol), 4,11 mg de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (44,5 mmol) y luego 14,5 g de tetrametilamonio triacetoxiborohidruro (53,8 mmol) se añaden sucesivamente a una solución de 15 g de terc-butil 2-amino-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoato en 200 ml de diclorometano bajo agitación. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se establecen con una solución de sosa 1N. La fase orgánica se aísla, se seca en sulfato de magnesio y luego se concentra en seco. El residuo siempre contiene HI. Entonces se establece en diclorometano y se lava con 100 ml de una solución de sosa 1H. La fase orgánica se decanta, se seca en sulfato de magnesio y se concentra en seco para proporcionar 14,6 g de un sólido amarillo (resultado cuantitativo).

MS (m/z): (M+1) 375,2.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,69 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,63 (1H, d, CH_{arom}, J=7,6Hz), 6,65 (1H, s, CH_{arom}), 6,44 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,4Hz), 3,74-3,86 (2H, m, CH), 3,66-3,71 (1H, m, CH), 3,51 (2H, t, CH), 3,05-3,12 (2H, m, CH), 2,6-2,5 (1H, m, CH), 2,42 (3H, s, CH), 2,30-2,40 (2H, m, CH), 1,89-1,97 (2H, m, CH), 1,64-1,77 (4H, m, CH), 1,52 (9H, s), 1,33-1,45 (2H, m, CH).

Ejemplo 20e: terc-butil 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoato

6,35 ml de trietilamino y 5,50 ml de anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (39,6 mmol) se añaden a una solución de 11,4 g de terc-butil 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzoato (30,4 mmol) en 240 ml de diclorometano bajo agitación. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1h y luego 100 ml de agua se añaden gota a gota. La fase orgánica se decanta, se seca en sulfato de magnesio y se concentra en seco. El residuo se establece en una mezcla de etanol/dietil éter para proporcionar un sólido que se filtra en un disco frito y 12,06 g de cristales blancos se aíslan. El filtrado se concentra (4,5 g) y luego se purifica mediante cromatografía

flash en sílice (CH₂Cl₂/meOH: 95:5 a 90:10, 20 min). El producto obtenido se vuelve a cristalizar en dietil éter para proporcionar 1,04 g de cristales blancos adicionales (resultado global= 74%).

MS (m/z): (M+1) 471,1.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,45 (1H, sl, NH⁺), 7,96 (1H, d, CHarom, J=8Hz), 7,51 (1H, d, CHarom, J=8Hz), 7,31 (1H, s, CHarom), 4,6-4,5 (1H, m, CH), 3,90-3,75 (2H, m, CH), 3,5-3,35 (4H, m, CH), 3,1-2,85 (3H, m, CH), 2,79 (3H, s, CH₃), 2,1-1,95 (3H, 3, CH), 1,9-1,75 (2H, m, CH), 1,55-1,40 (11H, m), 1,0-0,85 (1H, m, CH).

Ejemplo 20: Hidrotrifluoroacetato de ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoico.

6,33 ml de ácido 2,2,2-trifluoroacético (82 mmol) se añaden bajo agitación a una solución de 3,2 g de terc-butil 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoato (5,47 mmol) (en forma de una sal de ácido trifluoroacético) en 30 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego se evapora bajo presión reducida. El residuo se establece en etanol y el sólido blanco formado se filtra en un disco frito para proporcionar 1,61 g (53%) de cristales blancos.

MS (m/z): (M+1) 415,1.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,39 (1H, sl, COOH), 9,46 (1H, sl, COOH du TFA), 7,99 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,49 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,30 (1H, s, CHarom), 4,53 (1H, m, CH), 3,74-3,86 (2H, m, CH), 3,35-3,45 (5H, m, CH), 2,90-3,01 (3H, m, CH), 2,76 (3H, s, CH), 1,65-2,04 (5H, m, CH), 1,44-1,54 (2H, m, CH).

Ejemplo 21: 1-(4-isotiocianatofenil)-4-metilpiperazina

Este compuesto fue preparado mediante la adaptación del método descrito en EP1215208.

El siguiente compuesto también fue obtenido mediante este método:

Terc-butil 2-isotiocianato-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilcarbamato.

Ejemplo 22: terc-butil 2-isocianato-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilcarbamato

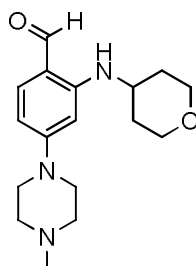
Este compuesto puede ser preparado a partir de los siguientes productos intermedios.

Ejemplo 22a: terc-butil 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrofenilcarbamato

Ejemplo 22b: terc-butil 2-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilcarbamato

Ejemplo 22: terc-butil 2-isocianato-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilcarbamato

Ejemplo 23: 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzaldehído



Ejemplo 23a: (4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)fenil)metanol

500 mg (1,060 mmol) de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoico disuelto en 5 ml de tetrahidrofurano se añaden a 0°C a una suspensión de 201 mg (5,30 mmol) de LiAlH₄ en 9 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y luego, gota a gota, 200 µl de agua, luego 200 µl de solución de sosa (15% en peso) y finalmente 1 ml de agua se añaden. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se filtra y se enjuaga con tetrahidrofurano. El filtrado se concentra para proporcionar 250 mg (resultado=77%) de (4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)fenil)metanol en la forma de un sólido blanco.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 306,14.

¹H NMR: δ_H ppm (400 MHz, DMSO): 6,85 (1H, d, CH_{arom}), 6,20 (1H, d, CH_{arom}), 6,10 (1H, d, CH_{arom}), 4,95 (1H, bs, OH), 4,87 (1H, d, NH), 4,37 (2H, d, CH₂), 3,83-3,86 (2H, m, CH), 3,56 (1H, m, CH), 3,46-3,56 (3H, m, CH), 3,45 (1H, m, CH), 3,05-3,07 (4H, m, CH), 2,41-2,44 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH₃), 1,89-1,92 (2H, m, CH).

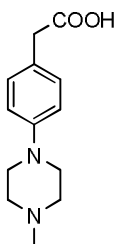
Ejemplo 23: 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzaldehído

85 mg (0,982 mmol) de dióxido de manganeso se añaden a temperatura ambiente a una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenilmetanol (100 mg, 0,327 mmol) en una mezcla de etil acetato (10 ml) y diclorometano (9 ml). La mezcla de reacción se dispone en un baño ultrasónico durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtra, los solventes se evaporan y el producto en bruto se purifica mediante cromatografía para proporcionar 50,0 mg (resultado=50,3%) de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzaldehído en la forma de un sólido blanco.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 304,19.

¹H NMR: δ_H ppm (400 MHz, DMSO): 9,43 (1H, d, CH), 7,32 (1H, d, CH_{arom}), 6,36 (1H, d, CH_{arom}), 6,08 (1H, d, CH_{arom}), 3,94-3,99 (2H, m, CH), 3,77 (1H, m, CH), 3,61-3,63 (2H, m, CH), 3,42-3,45 (4H, m, CH), 2,57-2,60 (4H, m, CH), 2,36 (3H, s, CH₃), 2,04-2,08 (2H, m, CH), 1,51-1,60 (2H, m, CH).

Ejemplo 24: Ácido 2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acético



Ejemplo 24a: 2,2,2-tricloro-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)etanol

1,0 ml (10,00 mmol) de ácido trifluoroacético y, en pequeñas porciones, 1,854 g (10 mmol) de sodio 2,2,2-tricloroacetato se añaden a temperatura ambiente a una solución de 1,362 g (6,67 mmol) de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehído en 13,5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. El solvente se concentra y el producto de reacción en bruto se extrae con etil acetato. La fase orgánica se lava utilizando solución de bicarbonato de sodio saturada. Las fases orgánicas se combinan, se secan en sulfato de magnesio y luego se concentran para proporcionar 1,760 g (resultado=82%) de 2,2,2-tricloro-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)etanol en la forma de un sólido blanco.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 324,04.

¹H NMR: δ_H ppm (400 MHz, DMSO): 7,41 (2H, d, CH_{arom}), 7,02 (1H, bs, OH), 6,90 (2H, d, CH_{arom}), 5,08 (1H, bs, CH), 3,14-3,16 (4H, m, CH), 2,42-2,47 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 24: Ácido 2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acético

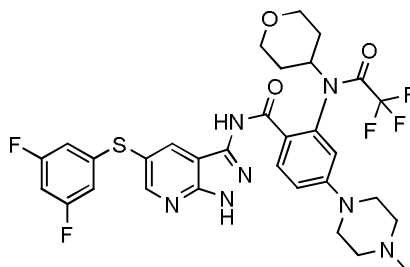
0,559 g (14,77 mmol) de borohidruro de sodio se añaden rápidamente a 2,294 g (7,35 mmol) de dibencil diseleniuro en 28 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. 2,266 g (7 mmol) de 2,2,2-tricloro-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)etanol y 1,680 g (42,0 mmol) de hidróxido de sodio se añaden después. La mezcla de reacción se agita a 35°C durante 24 horas. El solvente se concentra y el producto en bruto extraído con etil acetato después de añadir una fase acuosa de pH 5. Las fases orgánicas se combinan, se secan en sulfato de magnesio y luego se concentran para proporcionar ácido 2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acético que se usa sin purificación adicional.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 235,294.

Ejemplo 25: Ácido 2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrofenil)acético

Este compuesto puede ser preparado a partir de los siguientes productos intermedios.

Ejemplo 25a: dietil 2-(4-fluoro-2-nitrofenil)malonato

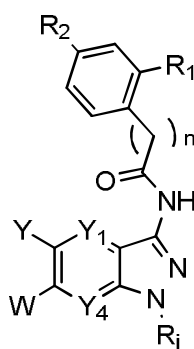
Ejemplo 25b: dietil 2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrofenil)malonato**Ejemplo de método E1:****Ejemplo 26: N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida**

0,95 ml (11,21 mmol) de cloruro de oxalil y 2 gotas de dimetilformamida anhídrida se añaden a 2,97 g (5,61 mmol) de una solución de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoico en 95 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Los solventes se evaporan, el sólido formado se establece en tolueno y el solvente evaporado. Esta operación se repite tres veces hasta que un sólido blanco es obtenido. El ácido clorhídrico se disuelve en 35 ml de tetrahydrofurano anhídrido a -20°C y luego la solución formada se añade a una solución que contiene 1,56 g (5,61 mmol) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina y 3,71 ml (21,30 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina en 30 ml de tetrahydrofurano anhídrido. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a -20°C y luego durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra y se enjuaga con tetrahydrofurano y agua y luego se seca para proporcionar 2 g (53%) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida.

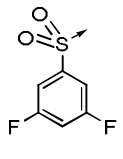
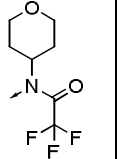
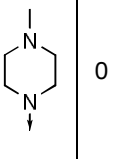
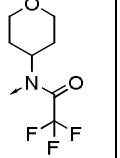
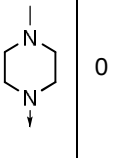
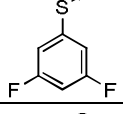
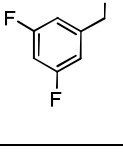
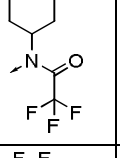
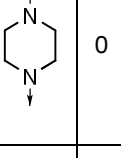
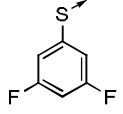
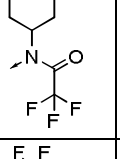
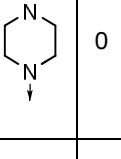
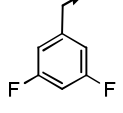
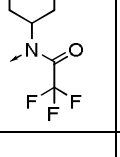
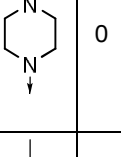
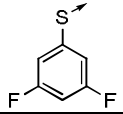
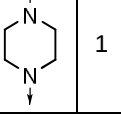
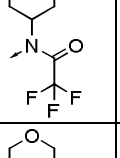
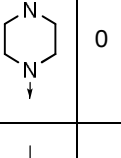
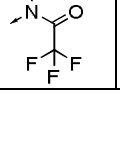
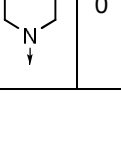
LCMS (EI, m/z): (M+1) 676,20.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,66 (1H, bs, NH), 11,08 (1H, bs, NH), 8,61 (1H, s, CH_{arom}), 8,46 (1H, s, CH_{arom}), 7,83 (1H, d, CH_{arom}), 7,05-7,10 (2H, m, CH_{arom}), 6,83-6,89 (3H, m, CH_{arom}), 4,39-4,44 (1H, m, CH), 3,83-3,85 (1H, m, CH), 3,69-3,72 (1H, m, CH), 3,59-3,62 (1H, m, CH), 3,30-3,32 (4H, m, CH₂), 2,30-2,44 (4H, m, CH₂), 2,27 (3H, s, CH₃), 1,87-1,90 (1H, m, CH), 1,59-1,60 (1H, m, CH), 1,49-1,50 (1H, m, CH), 1,20-1,40 (1H, m, CH).

Los siguientes derivados se obtuvieron de acuerdo con el mismo método:

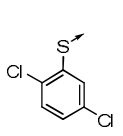
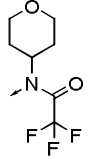
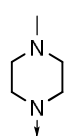
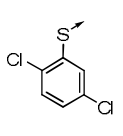
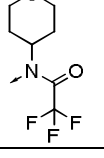
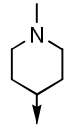
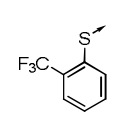
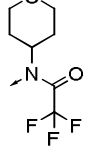
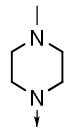
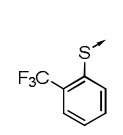
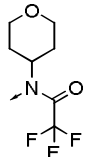
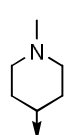
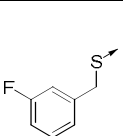
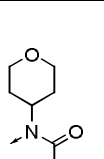
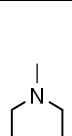
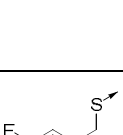
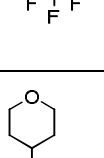
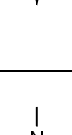
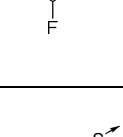
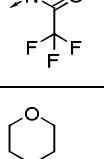
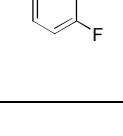
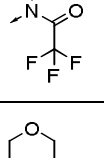
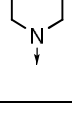
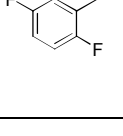
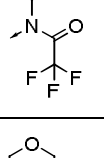


Ej.**	Y	R ₁	R ₂	n	W	R _j	Y ₁ , Y ₄	Nombres de compuestos	Resultado	Masa MH ⁺
26-1				0	H	H	CH, N	N-(5-(2-carbamoylpheniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.

Ej.**	Y	R ₁	R ₂	n	W	R _j	Y ₁ , Y ₄	Nombres de compuestos	Resultado	Masa MH ⁺
26-2				0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-3	I			0	H	H	CH, N	N-(5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-4		H	NO ₂	1	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-2-(4-nitrofenil)acetamida	NO DETERM.	442,21
26-5				0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-difluorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-6				0	H	H	CH, N	2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-7				0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-difluorobencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	22%	676,2
26-8		H		1	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acetamida	NO DETERM.	495,17
26-9	I			0	OMe	H	CH, N	N-(5-yodo-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	688,18
26-10	I			0	NH ₂	H	CH, N	N-(6-amino-5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	673,06

Ej.**	Y	R ₁	R ₂	n	W	R _j	Y ₁ , Y ₄	Nombres de compuestos	Resultado	Masa MH ⁺
26-11				1	H	H	CH, N	(S)-N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)-4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidin-1-il)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-12		H		0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida	46%	481,38
26-13				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorobencilo)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	35%	658,1
26-14				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorobencilooxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	63%	674,1
26-15				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorobencilooxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	673,1
26-16				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorobencilooxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	62%	674,2
26-17				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorobencilooxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	673,3
26-18				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorobencilooxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-19				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorobencilooxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.

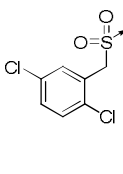
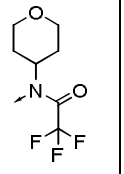
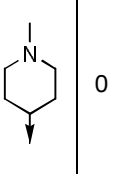
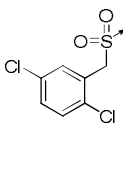
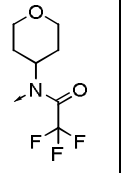
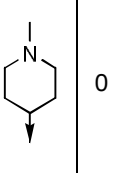
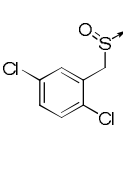
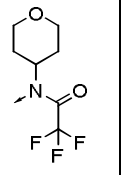
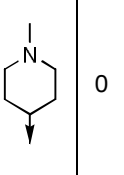
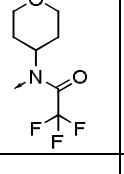
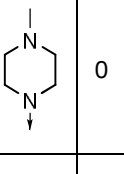
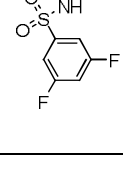
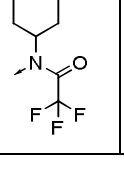
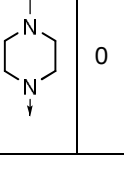
Ej.**	Y	R ₁	R ₂	n	W	R _j	Y ₁ , Y ₄	Nombres de compuestos	Resultado	Masa MH ⁺
26-20				0	H	H	N, CH	N-(5-(5-cloro-2-(trifluorometil)benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	55%	740,2
26-21				0	H	H	N, CH	N-(5-(5-cloro-2-(trifluorometil)benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	739,3
26-22				0	H	H	N, CH	4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(5-(piridina-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	90%	639,2
26-23				0	H	H	N, CH	4-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(5-(piridina-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	638,2
26-24				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-25				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	50%	NO DETERM.
26-26				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-27				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-28				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diclorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-29				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diclorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.

Ej.**	Y	R ₁	R ₂	n	W	R _j	Y ₁ , Y ₄	Nombres de compuestos	Resultado	Masa MH ⁺
26-30				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-31				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-32				0	H	H	N, CH	4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-N-(5-(2-(trifluorometil)feniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-33				0	H	H	N, CH	4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-N-(5-(2-(trifluorometil)feniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-34				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorobencilotio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-35				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorobencilotio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	73%	NO DETERM.
26-36				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorobencilotio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-37				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorobencilotio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-38				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorobencilotio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.

Ej.**	Y	R ₁	R ₂	n	W	R _j	Y ₁ , Y ₄	Nombres de compuestos	Resultado	Masa MH ⁺
26-39				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorobencilotio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-40				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	79%	659,2
26-41				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	658,2
26-42				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	659,2
26-43				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	658,2
26-44				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	26%	691,2
26-45				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	98%	692,2
26-46				0	H	H	N, N	N-(5-(3,5-difluorobencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-47				0	H	H	N, N	N-(5-(3,5-difluorobencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.

Ej.**	Y	R ₁	R ₂	n	W	R _j	Y ₁ , Y ₄	Nombres de compuestos	Resultado	Masa MH ⁺
26-48				0	H	H	N, N	N-(5-((3,5-difluorofenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-49				0	H	H	N, N	N-(5-((3,5-difluorofenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-50				0	H	H	N, N	N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	43%	693,2
26-51				0	H	H	N, N	N-(5-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-52				0	H	H	N, CH	4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-N-(5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)benzamida	66%	709,1
26-53				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	28%	708,2
26-54				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	74%	707,2
26-55				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-56				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.

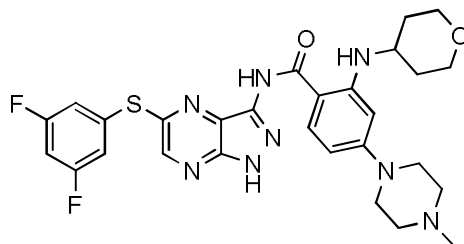
Ej.**	Y	R ₁	R ₂	n	W	R _j	Y ₁ , Y ₄	Nombres de compuestos	Resultado	Masa MH ⁺
26-57				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-58				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-59				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-60				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
26-61				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorobencilosulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	94%	NO DETERM.
26-62				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorobencilosulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	99%	NO DETERM.
26-63				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorobencilosulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	60%	NO DETERM.
26-64				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorobencilosulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	36%	NO DETERM.
26-65				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorobencilosulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.

Ej.**	Y	R ₁	R ₂	n	W	R _j	Y ₁ , Y ₄	Nombres de compuestos	Resultado	Masa MH ⁺
26-66				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	52%	NO DETERM.
26-67				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	90%	NO DETERM.
26-68				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	50%	NO DETERM.
26-69	I			0	H	C(Ph) ₃	CH, N	N-(5-yodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	67%	900,23
26-70				0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	11%	NO DETERM.

** ¹H NMR, dmso-d₆, Ej.: 26-4: 13,64 (1H, sl, NH), 11,26 (1H, sl, NH), 8,68 (1H, d, CH_{arom}), 8,58 (1H, d, CH_{arom}), 8,20 (2H, d, CH_{arom}), 7,64 (2H, d, CH_{arom}), 7,03 (1H, m, CH_{arom}), 6,78 (2H, m, CH_{arom}), 3,95 (2H, m, CH₂), 26-8: 13,59 (1H, sl, NH), 11,05 (1H, sl, NH), 8,68 (1H, d, CH_{arom}), 8,57 (1H, d, CH_{arom}), 7,19 (2H, d, CH_{arom}), 6,99-7,08 (1H, m, CH_{arom}), 6,88 (2H, d, CH_{arom}), 6,75-6,79 (2H, m, CH_{arom}), 3,61 (2H, m, CH₂), 3,07-3,09 (4H, m, CH), 2,41-2,44 (4H, m, CH), 2,20 (3H, s, CH₃), 26-9: 13,17 (1H, sl, NH), 10,90 (1H, sl, NH), 8,55 (1H, s, CH_{arom}), 7,79 (1H, d, CH_{arom}), 7,07 (1H, dd, CH_{arom}), 6,90 (1H, d, CH_{arom}), 4,40-4,50 (1H, m, CH), 3,96 (3H, s, CH₃), 3,82-3,89 (1H, m, CH), 3,74-3,80 (1H, m, CH), 3,34-3,41 (2H, m, CH), 3,28-3,33 (4H, m, 2*CH₂), 2,43-2,47 (4H, m, 2*CH₂), 2,23 (3H, s, CH₃), 1,85-1,92 (1H, m, CH), 1,58-1,63 (1H, m, CH), 1,45-1,53 (1H, m, CH), 1,22-1,33 (1H, m, CH), 26-10: 12,48 (1H, sl, NH), 10,72 (1H, sl, NH), 8,30 (1H, s, CH_{arom}), 7,77 (1H, d, CH_{arom}), 7,06 (1H, dd, CH_{arom}), 6,88 (1H, d, CH_{arom}), 6,40 (2H, sl, NH₂), 4,40-4,50 (1H, m, CH), 3,82-3,89 (1H, m, CH), 3,74-3,80 (1H, m, CH), 3,34-3,41 (2H, m, CH), 3,28-3,33 (4H, m, 2*CH₂), 2,43-2,47 (4H, m, 2*CH₂), 2,23 (3H, s, CH₃), 1,85-1,92 (1H, m, CH), 1,58-1,65 (1H, m, CH), 1,45-1,55 (1H, m, CH), 1,22-1,34 (1H, m, CH), (NO DETERM.: no determinado), 26-14: 12,99 (1H, sl, NH), 10,25 (1H, s, NH), 7,96 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,90-7,80 (1H, m, CH_{arom}), 7,23-7,16 (3H, m, CH_{arom}), 7,12-7,08 (1H, m, CH_{arom}), 6,96 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,87 (1H, s, CH_{arom}), 5,31 (2H, s), 4,49-4,42 (1H, m), 3,86-3,75 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,37 (1H, m), 3,35 (4H, s), 2,42 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,90-1,75 (2H, m), 1,53-1,49 (1H, m), 1,31-1,25 (1H, m), 26-16: 13,00 (1H, s, NH), 10,27 (1H, s, NH), 7,95 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,89-7,84 (1H, m, CH_{arom}), 7,50-7,40 (1H, m, CH_{arom}), 7,35-7,20 (2H, m, CH_{arom}), 7,12-7,09 (1H, m, CH_{arom}), 6,94 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,87 (1H, s, CH_{arom}), 5,30 (2H, s), 4,52-4,43 (1H, m), 3,85-3,75 (2H, m), 3,46-3,43 (1H, m), 3,36 (5H, s), 2,45 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,92-1,82 (2H, m), 1,60-1,52 (1H, m), 1,33-1,26 (1H, m), 26-20: 13,01 (1H, s, NH), 10,22 (1H, s, NH), 7,97 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,90-7,78 (3H, m, CH_{arom}), 7,68-7,64 (1H, m, CH_{arom}), 7,12-7,08 (1H, m, CH_{arom}), 6,97 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,85 (1H, s, CH_{arom}), 5,43 (2H, s), 4,45-4,40 (1H, m), 3,86-3,70 (2H, m), 3,46-3,42 (1H, m), 3,30-3,28 (5H, m), 2,46 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,90 (1H, d, J=11,2Hz), 1,77 (1H, d, J=11,2Hz), 1,58-1,50 (1H, m), 1,30-1,20 (1H, m).

En ciertos casos, el producto principal de estas reacciones corresponde al producto disustituido caracterizado por la funcionalización del anillo de pirazol. En estos casos, este producto se aísla y se transforma en un producto monosustituido por tratamiento con una base como se describe a continuación.

Ejemplo 27: N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-H-pirazolo[3,4-b]pirazina-3-il)-4-(4-metilpiperazina-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida



Ejemplo 27a: N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-(4-(4-metilpiperazina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoilo)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-3-il)-4-(4-metilpiperazina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida

Se añaden 1,51 ml (17,90 mmol) de cloruro de oxalilo y 2 gotas de dimetilformamida anhidra a 4,74 g (8,95 mmol) de una solución de 4-(4-metilpiperazina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)ácido benzoico en 60 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan, el sólido formado se recogió en tolueno y el disolvente se evapora; esta operación se repitió tres veces hasta que se obtiene un sólido blanco.

Se añade el cloruro de ácido a 0°C en pequeñas fracciones de 1 g (3,58 mmol) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-3-amino disuelto en 15 ml de piridina. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (90:10 diclorometano/metanol y luego 90:9:1 y luego 90:5:5 de diclorometano/metanol/amonio como eluyente) para resultar en N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-(4-(4-metilpiperazina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoilo)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-3-il)-4-(4-metilpiperazina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 1074,64.

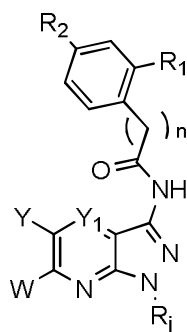
Ejemplo 27: N-(5-(3, 5-difluorofeniltio)-1-H-pirazolo[3,4-b]pirazina-3-il)-4-(4-metilpiperazina-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

Se añadieron 0,27 ml (1,95 mmol) de trietilamina a 0,21 g (0,19 mmol) de una solución de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-(4-(4-metilpiperazina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoilo)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-3-il)-4-(4-metilpiperazina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida en 5 ml de metanol. El medio de reacción se calienta a 65°C durante 4 horas, y luego durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, se extrajo el producto varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con la solución de bicarbonato de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (95:4:1 diclorometano/metanol/amonio como eluyente) para resultar en 0,065 g (57%) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-H-pirazolo[3,4-b]pirazina-3-il)-4-(4-metilpiperazina-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de un sólido amarillo.

LCMS (EI, m/z): (M-1) 579,21.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,95 (1H, bs, NH), 10,25 (1H, bs, NH), 8,62 (1H, s, CH_{arom}), 8,27 (1H, d, NH), 7,80 (1H, d, CH_{arom}), 7,17-7,27 (3H, m, CH_{arom}), 6,27 (1H, d, CH_{arom}), 6,12 (1H, d, CH_{arom}), 3,79-3,82 (2H, m, CH), 3,67 (1H, m, CH), 3,45-3,50 (2H, m, CH), 3,26-3,29 (4H, m, CH), 2,42-2,44 (4H, m, CH), 2,22 (3H, s, CH₃), 1,90-1,93 (2H, m, CH), 1,31-1,36 (2H, m, CH).

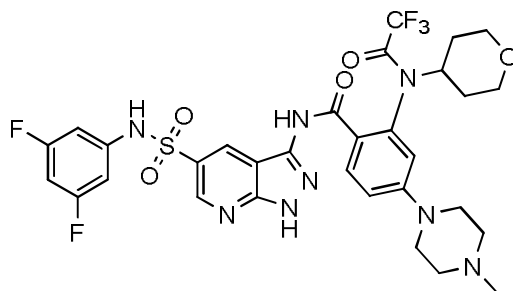
Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método:



Ej. **	Y	R ₁	R ₂	Y ₁	n	W	R _j	Nombres del compuesto	Resultado	Masa
27-1				CH	0	H	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	18,6%	(M+H) 612,13
27-2				N	0	H	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfinil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	NO DETERM.	(M+Na) 619,6
27-3				N	0	H	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	NO DETERM.	(M+H) 613,5
27-4	H			CH	0		H	N-(6-(3,5-difluorobencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	24%	(M+H) 562,00
27-5	H			CH	0		H	N-(6-(3,5-difluorobenciloamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	NO DETERM.	(M-H) 275,1

5 Las reacciones llevadas a cabo en piridina a menudo hacen posible modificar la distribución regioisómera de los productos. El siguiente ejemplo es característico de una reacción de este tipo.

Ejemplo 27-bis: N-(5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida



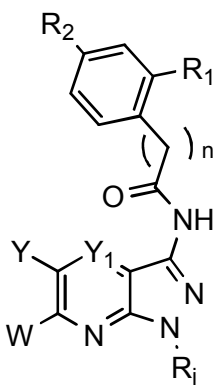
10

Se añaden 0,224 ml (2,63 mmol) de cloruro de oxalilo y 2 gotas de dimetilformamida anhidra 0,697 g (1,316 mmol) de una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)ácido benzoico en

20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan, el sólido formado se redissuelve en tolueno y se evapora el disolvente. Esta operación se repite tres veces hasta que se obtiene un sólido blanco.

- 5 El cloruro de ácido se disuelve en 5 ml de piridina anhidra y luego la solución formada se añade a una solución de 0,214 g (0,658 mmol) de 3-amino-N-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-sulfonamida en 5 ml de piridina a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 0°C, y luego durante la noche a temperatura ambiente. La piridina se evapora y el producto de reacción crudo se redissuelve en tolueno y después se concentró en seco. La mezcla de reacción se diluye con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtró y se concentró y el producto crudo se utiliza directamente en la reacción de desprotección sin purificación o caracterización.
- 10

Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método:

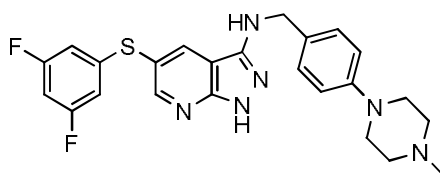


15

Ej.**		R ₁	R ₂	Y ₁	n	W	R _j	Nombres del compuesto	Resultado	Masa
27bis-1	H			CH	0		H	N-(6-(2,4-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	676,18 (M+H)
27bis-2	H			CH	0		H	N-(6-(2,4-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	28%	657,13 (M-H)
27bis-3	H			CH	0		H	N-(6-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	NO DETERM.	671,05 (M-H)

Ejemplo del método E2:

- 20 **Ejemplo 28: 5-(3,5-difluorofeniltio)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)bencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina**



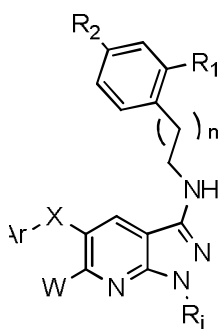
- 25 Se añadió 41,5 µl de ácido trifluoroacético (0,539 mmol) y, en pequeñas fracciones, se añaden 129 mg (0,611 mmol) de triacetoxiborohidruído a una solución de 100 mg (0,35 mmol) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-

amina y 81 mg (0,395 mmol) de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehído en 20 ml de una 1:1 mezcla de diclorometano y tetrahidrofurano. El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió una fracción adicional de 125 µl de ácido trifluoroacético y 388 mg de triacetoxiborohidruro de sodio y el medio de reacción se agita durante 24 horas adicionales. El disolvente se concentró y el medio de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó usando una solución de bicarbonato de sodio saturado. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron para producir un aceite de color amarillo. Una trituración de este aceite en metanol conduce al aislamiento de 135 mg de un sólido amarillo.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 467,57.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,43 (1H, bs, NH), 8,49 (1H, d, CH_{arom}), 8,47 (1H, d, CH_{arom}), 7,25 (2H, d, CH_{arom}), 7,03-7,08 (1H, m, CH_{arom}), 6,89 (2H, d, CH_{arom}), 6,76-6,77 (3H, m, NH no determ. CH_{arom}), 4,34 (2H, d, CH), 3,08 (4H, m, CH), 2,44 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH₃).

Los siguientes compuestos se obtuvieron por el mismo método:

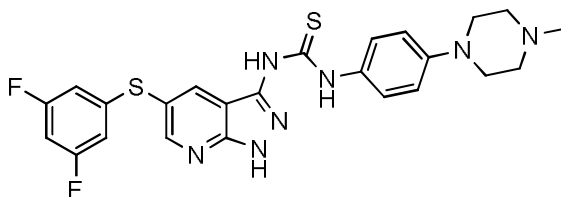


Ej.**	ArX	R ₁	R ₂	n	W	R _j	Nombre del compuesto	Resultado	Masa MH ⁺
28-1		NO ₂		0	H	H	5-(3,5-difluorofeniltio)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina	91%	512,16

¹H NMR, DMSO-d₆, Ej.: 28-1: 12,43 (1H, bs, NH), 8,49 (1H, d, CH_{arom}), 8,47 (1H, d, CH_{arom}), 7,51 (1H, d, CH_{arom}), 7,45 (1H, m, CH_{arom}), 7,27 (1H, m, CH_{arom}), 7,03-7,08 (1H, m, CH_{arom}), 7,00 (1H, t, NH), 6,77-6,80 (2H, m, CH_{arom}), 4,63 (2H, d, CH), 3,19-3,21 (4H, m, CH), 2,42-2,45 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH₃).

Ejemplo del método E3

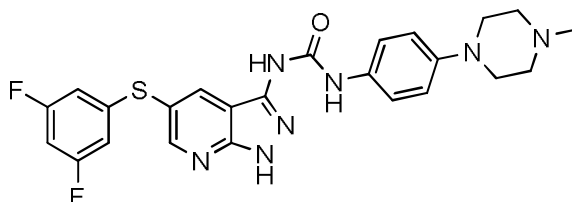
Ejemplo 29: 1-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)tiourea



Se añaden 0,507 g (2,17 mmol) de 1-(4-isotiocianatofenil)-4-metilpiperazina en 25°C a 0,540 g (2,17 mmol) de 3,5-difluorofeniltio-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina disuelta en 12 ml de dimetilacetamida anhidra. La mezcla se deja en agitación durante 15 horas a 85°C. La reacción se trata mediante la adición de 20 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto se purifica por cromatografía sobre sílice (15:1 diclorometano/metanol como eluyente) para resultar en 0,156 g (resultado=15%) de 1-(1-*tert*-butil-5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)tiourea en forma de un sólido de color marrón claro.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 512,08.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,69 (1H, bs, NH), 11,50 (1H, bs, NH), 11,19 (1H, bs, NH), 8,96 (1H, d, CH_{arom}), 8,66 (1H, d, CH_{arom}), 7,41 (2H, d, CH_{arom}), 7,10 (1H, ddd, CH_{arom}), 6,95 (2H, d, CH_{arom}), 6,89 (2H, bd, CH_{arom}), 3,13-3,16 (4H, m, CH), 2,45-2,47 (4H, m, CH), 2,23 (3H, s, CH₃).

Ejemplo 29-bis: 1-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea

Se añaden 0,048 g (1,19 mmol) de hidruro de sodio a 0°C a 0,200 g (0,598 mmol) de 1-*terc*-butil-5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina disuelto en 10 ml de dimetilacetamida anhidra. La reacción se dejó bajo agitación durante 10 minutos. A continuación se añade 0,130 g (0,598 mmol) de 1-(4-isocianatofenil)-4-metilpiperazina a 0°C. La mezcla se deja en agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se trata mediante la adición de 20 ml de agua gota a gota a 0°C y luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto se purifica por cromatografía de sílice para resultar en 0,150 g (resultado=45%) de 1-(1-*terc*-butil-5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea en forma de un sólido de color marrón claro.

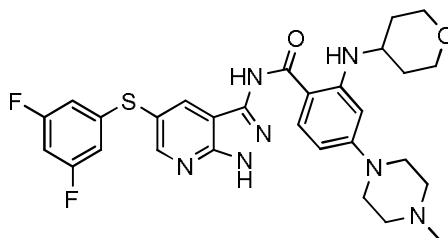
LCMS (EI, m/z): (M+1) 552,21.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,92 (1H, bs, NH), 8,58 (1H, bs, NH), 8,51 (1H, bs, CH_{arom}), 8,30 (1H, bs, CH_{arom}), 7,31 (2H, d, CH_{arom}), 7,05 (1H, m, CH_{arom}), 6,83-6,85 (2H, m, CH_{arom}), 3,03-3,08 (4H, m, CH), 2,45-2,48 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH), 1,76 (9H, s, CH).

Una solución de 0,150 g (0,272 mmol) de 1-(1-*terc*-butil-5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea disuelta en 20 ml de TFA (ácido trifluoroacético) se somete a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el producto en bruto de la reacción se diluye con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El sólido obtenido se trituró en metanol, se filtró y se secó. Se obtuvo 110 mg (82%) de 1-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea en forma de un sólido beis.

LCMS (EI, m/z): (M+1): 496,06.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 10,85 (1H, bs, NH), 9,57 (1H, bs, NH), 8,57 (1H, bs, CH_{arom}), 8,30 (1H, bs, CH_{arom}), 7,39 (2H, d, CH_{arom}), 6,99 (1H, m, CH_{arom}), 6,89 (2H, d, CH_{arom}), 6,70 (2H, bd, CH_{arom}), 3,03-3,08 (4H, m, CH), 2,45-2,48 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH).

Ejemplos del método F**Ejemplos del método F1: desprotección****Ejemplo 30: N-(5-(3, 5-difluorofeniltio)-1-H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida**

Se añaden 9,08 ml (65,1 mmol) de trietilamina a 2 g (2,96 mmol) de una solución de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida en 65 ml de metanol. El medio de reacción se calienta a 65°C durante 2 horas, y luego durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtró, se enjuagó con pentano, con agua y luego con éter dietílico, y luego se secó al vacío para resultar en 0,73 g (43%) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de un sólido blanco.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 580,23.

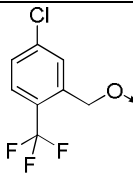
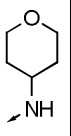
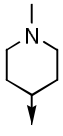
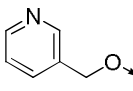
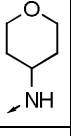
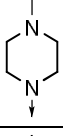
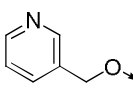
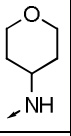
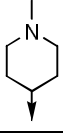
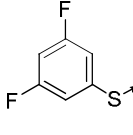
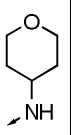
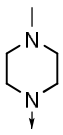
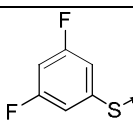
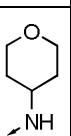
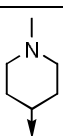
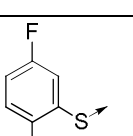
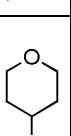
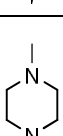
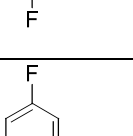
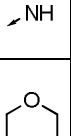
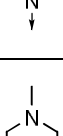
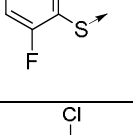
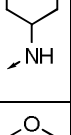
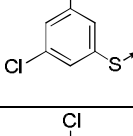
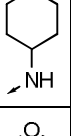
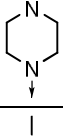
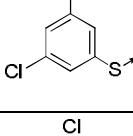
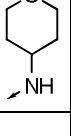
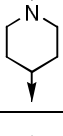
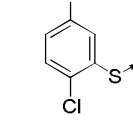
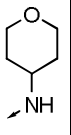
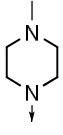
¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,59 (1H, bs, NH), 10,56 (1H, bs, NH), 8,61 (1H, s, CH_{arom}), 8,50 (1H, s,

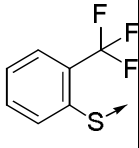
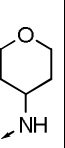
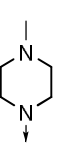
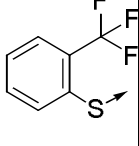
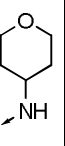
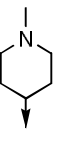
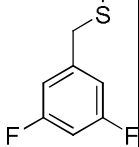
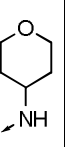
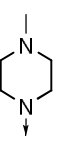
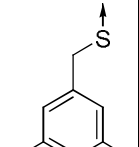
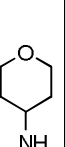
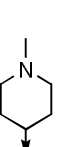
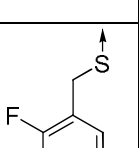
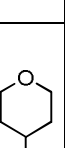
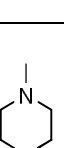
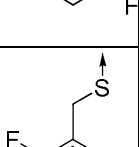
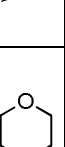
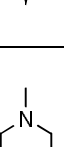
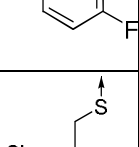
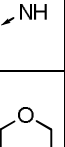
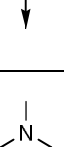
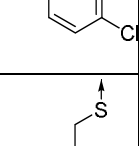
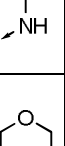
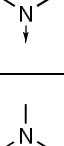
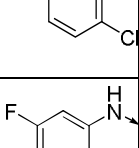
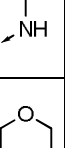
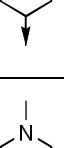
CH_{arom}), 8,17 (1H, d, NH), 7,80 (1H, d, CH_{arom}), 7,07 (1H, m, CH_{arom}), 6,86 (2H, m, CH_{arom}), 6,23 (1H, d, CH_{arom}), 6,13 (1H, d, CH_{arom}), 3,79-3,82 (2H, dt, CH), 3,60 (1H, m, CH), 3,45-3,50 (2H, m, CH), 3,21-3,33 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,22 (3H, s, CH₃), 1,91-1,94 (2H, m, CH), 1,35-1,38 (2H, m, CH).

5 Los siguientes derivados se obtuvieron de acuerdo con el mismo método:

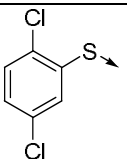
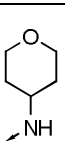
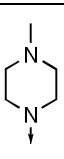
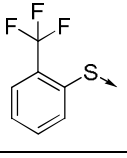
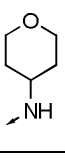
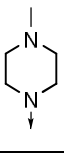
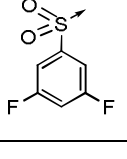
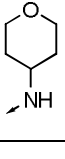
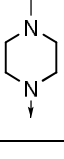
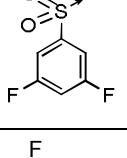
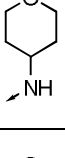
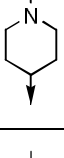
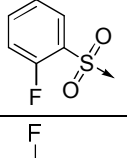
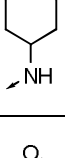
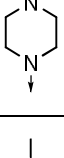
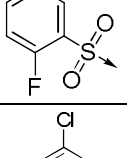
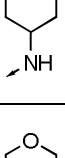
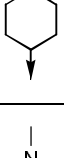
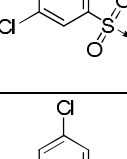
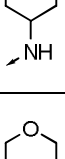
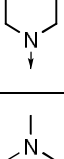
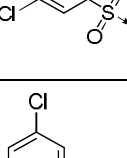
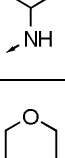
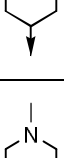
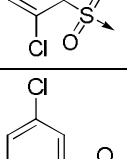
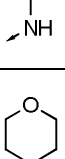
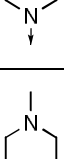
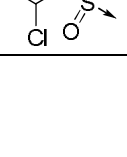
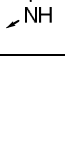
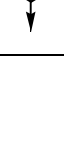
Ej. **	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ , Y ₂ , Y ₃ , Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Resultado	Masa
30-1				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(2-carbamoylfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
30-2	I			n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
30-3				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	NO DETERM.	(M+1) 626,14
30-4				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	2-(4,4-difluorocyclohexilamino)-N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida	NO DETERM.	NO DETERM.
30-5				n=0	CO	CH, CXAr, CO Me, N	H	N-(5-(3,5-difluorofenil)-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	NO DETERM.	610,20
30-6	I			n=0	CO	CH, CXAr, CO Me, N	H	N-(5-yodo-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	NO DETERM.	592,12
30-7	I			n=0	CO	CH, CXAr, CNH ₂ , N	H	N-(6-amino-5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	NO DETERM.	(M-1) 574,87
30-8				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoyl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	30% (2 etapas)	(M+1) 627,20
30-9				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorobencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	20%	(M+1) 562,42
30-10				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorobencilotio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	20,6%	(M+1) 594,11

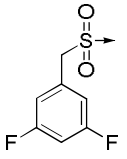
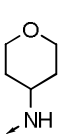
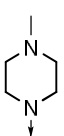
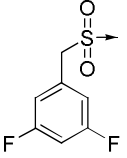
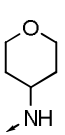
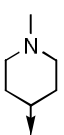
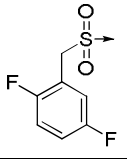
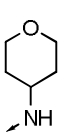
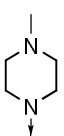
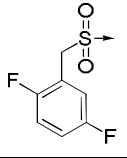
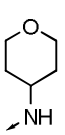
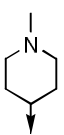
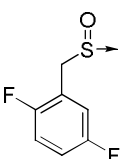
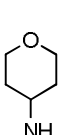
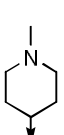
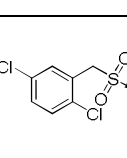
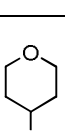
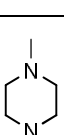
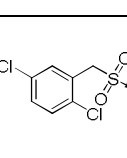
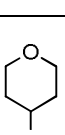
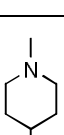
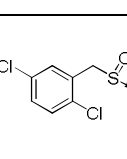
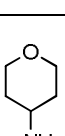
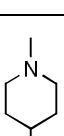
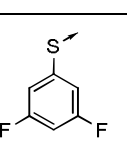
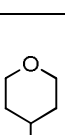
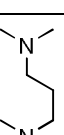
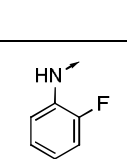
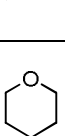
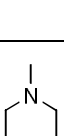
Ej.**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Resultado	Masa
30-11				n=0	CO	CH,CXAr,CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	59,4 % (2 etapas)	(M+1) 579,11
30-12				n=0	CO	CH,CXAr,CCH 3,N	H	N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	45%	(M+1) 579,11
30-13				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorobencilo)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	70%	562,27
30-14				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorobencilooxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	55%	578,27
30-15				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorobencilooxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	49% 2 etapas	577,27
30-16				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorobencilooxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	61%	578,27
30-17				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorobencilooxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	54% 2 etapas	577,27
30-18				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	10% 2 etapas	610,01
30-19				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	40% 2 etapas	609,03
30-20				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(5-cloro-2-(trifluorometil)benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	64%	644,24

Ej.**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Resultado	Masa
30-21				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(5-cloro-2-(trifluorometil)benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	39% 2 etapas	643,24
30-22				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(5-(piridina-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	30%	543,28
30-23				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	4-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(5-(piridina-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	67% 2 etapas	542,29
30-24				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorofenilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	65% 2 etapas	580,23
30-25				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorofenilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	56% 2 etapas	579,23
30-26				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	27% 2 etapas	580,23
30-27				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	54% 2 etapas	579,23
30-28				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-diclorofenilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	31% 2 etapas	612,17
30-29				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-diclorofenilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	43% 2 etapas	611,17
30-30				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorofenilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	31% 2 etapas	612,20
30-31				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorofenilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	57% 2 etapas	611,18

Ej.**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Resultado	Masa
30-32				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-(5-(2-(trifluorometil)feniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)benzamida	38% 2 etapas	612,24
30-33				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-(5-(2-(trifluorometil)feniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)benzamida	57% 2 etapas	611,24
30-34				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorobencilotio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	21% 2 etapas	594,25
30-35				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorobencilotio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	91%	593,25
30-36				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorobencilotio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida 2,2,2-trifluoroacetato	86% 2 etapas	594,25
30-37				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorobencilotio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	55% 2 etapas	593,25
30-38				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencilotio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	24% 2 etapas	626,19
30-39				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencilotio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	50% 2 etapas	625,19
30-40				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	70%	563,27

Ej.**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Resultado	Masa
30-41				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	27% 2 etapas	562,27
30-42				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	37% 2 etapas	563,27
30-43				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	41% 2 etapas	562,27
30-44				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	74%	595,21
30-45				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	33%	594,21
30-46				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorobencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	12% 2 etapas	563,07
30-47				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorobencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	15% 2 etapas	562,04
30-48				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-((3,5-difluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	12% 2 etapas	589,24
30-49				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-((3,5-difluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	16% 2 etapas	572,07
30-50				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	27%	597,26

Ej.**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Resultado	Masa
30-51				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-(2,5-diclorofenil)tio)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	23% 2 etapas	613,16
30-52				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-(5-(2-(trifluorometil)fenil)tio)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)benzamida	64%	613,23
30-53				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	64%	612,22
30-54				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	48%	611,22
30-55				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	50% 2 etapas	612,22
30-56				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	28% 2 etapas	611,22
30-57				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-diclorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	29% 2 etapas	644,16
30-58				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-diclorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	28% 2 etapas	643,17
30-59				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	21% 2 etapas	644,16
30-60				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	36% 2 etapas	643,17

Ej.**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Resultado	Masa
30-61				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	66%	626,24
30-62				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	67%	625,24
30-63				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	74%	626,24
30-64				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	58%	625,24
30-65				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida 2,2,2-trifluoroacetato	31% 2 etapas	629,24
30-66				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	55%	658,18
30-67				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	57%	657,18
30-68				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	20%	641,19
30-69				n=0	CO	CH, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	57%	596,26
30-70				n=0	CO	CH, CH, ArXC, N	H	N-(6-(2,4-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	33%	561,19 (M-1)

Ej.**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Resultado	Masa
30-71				n=0	CO	CH, CH, ArXC, N	H	N-(6-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	NO DETERM.	577,26 (M+1)
30-72				n=0	CO	CH, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	74%	627,19 (M+1)
30-73				n=0	CO	CH, CH, ArXC, N	H	N-(6-(2,4-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	42 % (2 etapas)	(M+1) 580,23

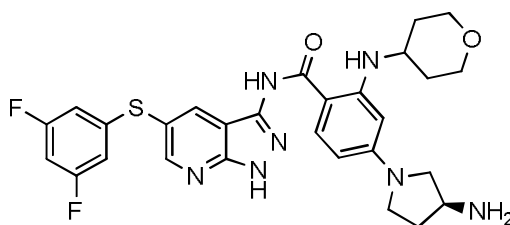
** ¹H NMR, DMSO-d₆, Ej.: 30-3: 13,86 (1H, bs, NH), 10,70 (1H, bs, NH), 8,67 (2H, bs, CH_{arom}), 8,10 (1H, d, NH), 7,77 (1H, d, CH_{arom}), 7,22 (1H, m, CH_{arom}), 6,95 (2H, d, CH_{arom}), 6,26 (1H, d, CH_{arom}), 6,16 (1H, bs, CH_{arom}), 4,85 (2H, bs, CH), 3,82-3,86 (2H, dt, CH), 3,70 (1H, m, CH), 3,47-3,53 (2H, m, CH), 3,28-3,32 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,20 (3H, s, CH₃), 1,94-1,98 (2H, m, CH), 1,34-1,41 (2H, m, CH); 30-5: 13,25 (1H, bs, NH), 10,48 (1H, bs, NH), 8,42 (1H, s, CH_{arom}), 8,11 (1H, d, NH), 7,76 (1H, d, CH_{arom}), 7,00-7,10 (1H, m, CH_{arom}), 6,79-6,87 (2H, m, CH_{arom}), 6,23 (1H, dd, CH_{arom}), 6,12 (1H, d, CH_{arom}), 3,94 (3H, s, CH₃), 3,75-3,83 (2H, m, CH), 3,63-3,71 (1H, m, CH), 3,42-3,52 (2H, m, CH), 3,22-3,32 (4H, m, 2*CH₂), 2,36-2,48 (4H, m, 2*CH₂), 2,22 (3H, s, CH₃), 1,88-1,97 (2H, m, CH), 1,32-1,42 (2H, m, CH), 30-6: 13,10 (1H, bs, NH), 10,38 (1H, bs, NH), 8,56 (1H, s, CH_{arom}), 8,12 (1H, d, NH), 7,75 (1H, d, CH_{arom}), 6,23 (1H, dd, CH_{arom}), 6,14 (1H, d, CH_{arom}), 3,97 (3H, s, CH₃), 3,80-3,86 (2H, m, CH), 3,62-3,74 (1H, m, CH), 3,40-3,55 (2H, m, CH), 3,22-3,32 (4H, m, 2*CH₂), 2,36-2,48 (4H, m, 2*CH₂), 2,23 (3H, s, CH₃), 1,90-1,99 (2H, m, CH), 1,32-1,45 (2H, m, CH), 30-7: 12,43 (1H, bs, NH), 10,22 (1H, bs, NH), 8,32 (1H, s, CH_{arom}), 8,13 (1H, d, NH), 7,73 (1H, d, CH_{arom}), 6,37 (2H, bs, NH₂), 6,22 (1H, dd, CH_{arom}), 6,13 (1H, d, CH_{arom}), 3,78-3,86 (2H, m, CH), 3,65-3,74 (1H, m, CH), 3,44-3,54 (2H, m, CH), 3,22-3,32 (4H, m, 2*CH₂), 2,36-2,48 (4H, m, 2*CH₂), 2,23 (3H, s, CH₃), 1,90-1,99 (2H, m, CH), 1,32-1,45 (2H, m, CH), 30-8: 13,79 (1H, bs, NH), 10,91 (1H, bs, NH), 10,69 (1H, bs, NH), 8,83 (1H, s, CH_{arom}), 8,76 (1H, s, CH_{arom}), 8,18 (1H, d, NH), 7,80 (1H, d, CH_{arom}), 6,82-6,75 (3H, m, CH_{arom}), 6,26 (1H, d, CH_{arom}), 6,15 (1H, d, CH_{arom}), 3,87-3,82 (2H, dt, CH), 3,72 (1H, m, CH), 3,54-3,47 (2H, m, CH), 3,32-3,29 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,28 (3H, s, CH₃), 1,97-1,95 (2H, m, CH), 1,43-1,36 (2H, m, CH), 30-13: 12,99 (1H, s, NH), 9,92 (1H, s, NH), 8,38 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,92 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,84 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,32 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,07-7,00 (3H, m, CH_{arom}), 6,26 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 4,21 (2H, s), 3,82-3,76 (2H, m), 3,69-3,63 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,46 (4H, s), 2,25 (3H, s), 2,00-1,90 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m), 30-14: 12,96 (1H, sl, NH), 9,84 (1H, s, NH), 8,34 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,96 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,81 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,25 (1H, s, CH_{arom}), 7,23 (1H, s, CH_{arom}), 7,17 (1H, t, CH_{arom}), 6,96 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,25 (1H, d, CH_{arom}, J=7,6Hz), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 5,35 (2H, s), 3,82-3,77 (2H, m), 3,67 (1H, sl), 3,46 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,50 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,93-1,88 (2H, m), 1,35-1,25 (2H, m), 30-15: 13,01 (1H, sl, NH), 10,11 (1H, sl, NH), 7,99 (1H, sl, NH), 7,97 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,84 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,25-7,14 (3H, m, CH_{arom}), 6,97 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,67 (1H, sl, CH_{arom}), 6,51 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 5,35 (2H, s, CH_{arom}), 3,83-3,78 (2H, m), 3,68-3,63 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,00-1,87 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,34-1,28 (2H, m), 30-16: 12,95 (1H, sl, NH), 9,85 (1H, s, NH), 8,33 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,95 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,81 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,48 (1H, q, CH_{arom}), 7,31-7,20 (2H, m, CH_{arom}), 6,93 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,25 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 5,35 (2H, s), 3,81-3,76 (2H, m), 3,68 (1H, sl), 3,47 (2H, t), 3,26 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,94-1,88 (2H, m), 1,36-1,27 (2H, m), 30-17: 13,06 (1H, sl, NH), 10,12 (1H, sl, NH), 7,93 (1H, sl, NH), 7,86 (2H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,51-7,44 (1H, m, CH_{arom}), 7,30-7,20 (2H, m, CH_{arom}), 6,90 (1H, sl, CH_{arom}), 6,64 (1H, sl, CH_{arom}), 6,49 (1H, sl, CH_{arom}), 5,37 (2H, s, CH_{arom}), 3,83-3,76 (2H, m), 3,68-3,63 (1H, m), 3,46 (2H, t), 2,86 (2H, d, J=10,4Hz), 2,44-2,38 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,99-1,90 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,40-1,30 (2H, m), 30-18: 12,94 (1H, sl, NH), 9,81 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, CH_{arom}, J=7,7Hz), 7,96 (1H, d, CH_{arom}, J=9Hz), 7,81 (1H, d, CH_{arom}, J=9Hz), 7,71 (1H, d, NH), 7,51 (1H, d, CH_{arom}, J=8,6Hz), 7,43 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,6Hz), 6,97 (1H, d, CH_{arom}, J=8,6Hz), 6,24 (1H, d, CH_{arom}, J=8,9Hz), 6,13 (1H, s, CH_{arom}), 5,39 (2H, s), 3,82-3,74 (2H, m), 3,72-3,62 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,28-3,22 (4H, m), 2,46-2,40 (4H, m), 2,22 (3H, s), 1,95-1,87 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m), 30-19: 13,01 (1H, sl, NH), 10,09 (1H, s, NH), 7,97 (2H, d, CH_{arom}, J=9Hz), 7,83 (1H, d, CH_{arom}, J=8,2Hz), 7,71 (1H, dd, NH), 7,50 (1H, d, CH_{arom}, J=7,4Hz), 7,43 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,6Hz), 6,98 (1H, d, CH_{arom}, J=9Hz), 6,67 (1H, s, CH_{arom}), 6,51 (1H, d, CH_{arom}, J=8,2Hz), 5,38 (2H, s), 3,84-3,75 (2H, m), 3,72-3,62 (1H, m), 3,46 (2H, t), 2,86 (2H, d), 2,43 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,99-1,88 (4H, m), 1,74-1,64 (4H, m), 1,38-1,26 (2H, m), 30-20: 12,97 (1H, sl, NH), 9,82 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, NH,

J=8,0Hz), 7,97 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,87 (1H, s, CHarom), 7,80-7,76 (2H, m, CHarom), 7,64 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 6,96 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,24 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CHarom), 5,47 (2H, s), 3,81-3,76 (2H, m), 3,66 (1H, sl), 3,46 (2H, t), 3,26 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,93-1,88 (2H, m), 1,35-1,25 (2H, m), 30-21: 13,03 (1H, s, NH), 10,08 (1H, s, NH), 8,00-7,95 (2H, m, CHarom), 7,87-7,75 (3H, m, CHarom), 7,63 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 6,97 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,67 (1H, s, CHarom), 6,51 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 5,47 (2H, s, CHarom), 3,83-3,76 (2H, m), 3,68-3,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=10,4Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,00-1,87 (4H, m), 1,74-1,65 (4H, m), 1,36-1,25 (2H, m), 30-22: 12,93 (1H, s, NH), 9,86 (1H, s, NH), 8,70 (1H, s, CHarom), 8,51 (1H, dd, CHarom, J=5,2Hz), 8,38 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 7,96-7,90 (2H, m, CHarom), 7,84 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,73-7,33 (1H, m, CHarom), 6,91 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,27 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,15 (1H, s, CHarom), 5,35 (2H, s), 3,83-3,77 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (4H, s), 2,59 (4H, s), 2,34 (3H, s), 1,95-1,88 (2H, m), 1,40-1,28 (2H, m), 30-23: 13,03 (1H, s, NH), 10,17 (1H, s, NH), 8,70 (1H, s, CHarom), 8,52 (1H, dd, CHarom, J=4,8Hz), 8,06 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,96 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,94-7,88 (2H, m, CHarom), 7,37-7,34 (1H, m, CHarom), 6,93 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,69 (1H, s, CHarom), 6,52 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 5,36 (2H, s, CHarom), 3,83-3,79 (2H, m), 3,68-3,64 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,25-3,15 (2H, m), 2,65-2,55 (3H, m), 2,54 (3H, s), 2,00-1,85 (6H, m), 1,41-1,28 (2H, m), 30-24: 13,21 (1H, s, NH), 10,00 (1H, s, NH), 8,30 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 8,00 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,79 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,33 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,26-7,16 (3H, m, CHarom), 6,24 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CHarom), 4,06-3,99 (2H, m), 3,67 (1H, sl), 3,47 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,47 (4H, s), 2,25 (3H, s), 1,94-1,88 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m), 30-25: 13,26 (1H, s, NH), 10,28 (1H, s, NH), 8,02 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,97 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,83 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 7,34 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,27-7,17 (3H, m, CHarom), 6,68 (1H, s, CHarom), 6,51 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 3,85-3,78 (2H, m), 3,71-3,65 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,48-2,40 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,98-1,88 (4H, m), 1,74-1,66 (4H, m), 1,36-1,27 (2H, m), 30-26: 13,12 (1H, s, NH), 9,95 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,93 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,79 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,73 (1H, t, CHarom), 7,52-7,40 (2H, m, CHarom), 7,12 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,25 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CHarom), 3,83-3,77 (2H, m), 3,69 (1H, sl), 3,48 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,27 (3H, s), 1,96-1,89 (2H, m), 1,37-1,27 (2H, m), 30-27: 13,17 (1H, s, NH), 10,21 (1H, s, NH), 7,99-7,92 (2H, m, CHarom et NH), 7,81 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,77-7,70 (1H, m, CHarom), 7,51-7,40 (2H, m, CHarom), 7,13 (1H, dd, CHarom, J=8,8Hz), 6,69 (1H, s, CHarom), 6,51 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 3,85-3,78 (2H, m), 3,72-3,67 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,47-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,96-1,87 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,38-1,28 (2H, m), 30-28: 13,31 (1H, sl, NH), 9,95 (1H, sl, NH), 8,31 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,99 (1H, d, CHarom, J=7,6Hz), 7,78 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,58-7,49 (3H, m, CHarom), 7,31 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,24 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,10 (1H, s, CHarom), 3,83-3,76 (2H, m), 3,70-3,60 (1H, m), 3,45 (2H, t), 3,21 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,94-1,86 (2H, m), 1,38-1,28 (2H, m), 30-29: 13,26 (1H, s, NH), 10,25 (1H, s, NH), 8,01 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,94 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,82 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,59-7,54 (3H, m, CHarom), 7,32 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,67 (1H, s, CHarom), 6,54 (1H, d, CHarom, J=7,6Hz), 3,84-3,78 (2H, m), 3,71-3,62 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,41 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,96-1,90 (4H, m), 1,74-1,68 (4H, m), 1,34-1,27 (2H, m), 30-30: 13,23 (1H, s, NH), 9,98 (1H, d, s, NH), 8,29 (1H, d, s, NH), 8,01 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,79 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,62 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,52 (1H, s, CHarom), 7,44 (1H, d, CHarom, J=7,6Hz), 7,24 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 6,25 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 6,12 (1H, s, CHarom), 3,82-3,75 (2H, m), 3,73-3,67 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,27 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,95-1,87 (2H, m), 1,35-1,28 (2H, m), 30-31: 13,28 (1H, s, NH), 10,25 (1H, s, NH), 8,02 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,95 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,81 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 7,61 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,56 (1H, s, CHarom), 7,43 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 7,25 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,68 (1H, s, CHarom), 6,51 (1H, d, CHarom, J=7,2 Hz), 3,84-3,78 (2H, m), 3,69-3,61 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,47-2,41 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,00-1,90 (4H, m), 1,76-1,69 (4H, m), 1,40-1,30 (2H, m), 30-32: 13,16 (1H, s, NH), 9,95 (1H, s, NH), 8,33 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 7,93 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,89 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,79 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,70-7,63 (2H, m, CHarom), 7,60 (1H, t, CHarom), 6,97 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,25 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,14 (1H, s, CHarom), 3,83-3,78 (2H, m), 3,68 (1H, sl), 3,48 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,95-1,90 (2H, m), 1,38-1,28 (2H, m), 30-33: 13,21 (1H, s, NH), 10,22 (1H, s, NH), 7,99 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,94 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,89 (1H, d, CHarom, J=7,2Hz), 7,82 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,71-7,57 (3H, m, CHarom), 6,98 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,69 (1H, s, CHarom), 6,52 (1H, d, CHarom, J=8,0 Hz), 3,85-3,79 (2H, m), 3,72-3,62 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,47-2,41 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,00-1,90 (4H, m), 1,76-1,69 (4H, m), 1,40-1,30 (2H, m), 30-34: 13,07 (1H, s, NH), 10,11 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,90-7,85 (2H, m, CHarom), 7,22 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,19 (1H, s, CHarom), 7,17 (1H, s, CHarom), 7,03 (1H, t, CHarom), 6,30 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 6,19 (1H, s, CHarom), 4,43 (2H, s), 4,02 (2H, sl), 3,80-3,74 (2H, m), 3,67 (1H, sl), 3,44 (2H, t), 3,10 (4H, s), 2,84 (3H, s), 1,89-1,84 (2H, m), 1,30-1,14 (4H, m), 30-35: 13,08 (1H, s, NH), 10,28 (1H, s, NH), 7,96 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,88 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,86 (1H, d, CHarom, J=6,8Hz), 7,22 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,18 (1H, s, CHarom), 7,17 (1H, s, CHarom), 7,02 (1H, t, CHarom), 6,66 (1H, s, CHarom), 6,51 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 4,43 (2H, s), 3,80-3,74 (2H, m), 3,64 (1H, sl), 3,44 (2H, t), 2,89-2,84 (2H, m), 2,43 (1H, sl), 2,20 (3H, s), 1,98-1,95 (2H, m), 1,89-1,84 (2H, m), 1,72-1,69 (4H, m), 1,29-1,20 (2H, m), 30-36: 13,10 (1H, sl, NH), 10,11 (1H, s, NH), 9,73 (1H, sl, COOH), 8,34 (1H, sl, NH), 7,92-7,86 (2H, m, CHarom), 7,47-7,40 (1H, m, CHarom), 7,23 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,20-7,13 (1H, m, CHarom), 7,11-7,05 (1H, m, CHarom), 6,31 (1H, dd, CHarom, J=9,2Hz), 6,20 (1H, s, CHarom), 4,41 (2H, s), 4,04 (2H, d, J=8,8Hz), 3,81-3,75 (2H, m), 3,70-3,66 (1H, m), 3,51 (2H, d, J=11,2Hz), 3,44 (2H, t), 3,16-2,97 (4H, m), 2,87 (3H, s), 1,91-1,84 (2H, m), 1,34-1,22 (2H, m), 30-37: 13,09 (1H, s, NH), 10,29 (1H, s, NH), 7,97 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,90-7,86 (2H, m, CHarom), 7,47-7,41 (1H, m, CHarom), 7,23 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,19-7,13 (1H, m, CHarom), 7,11-7,05 (1H, m, CHarom), 6,67 (1H, s, CHarom), 6,52 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 4,41 (2H, s), 3,79-3,74 (2H, m), 3,66-3,62 (1H, m), 3,44 (2H, t), 2,86 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,19 (3H, s),

2,00-1,85 (4H, m), 1,74-1,65 (4H, m), 1,33-1,23 (2H, m), 30-38: 13,02 (1H, s, NH), 10,04 (1H, s, NH), 8,28 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 7,88-7,84 (2H, m, CHarom), 7,74 (1H, s, CHarom), 7,43 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,29 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 7,22 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,25 (1H, dd, CHarom, J=9,2Hz), 6,12 (1H, s, CHarom), 4,50 (2H, s), 3,78-3,74 (2H, m), 3,66-3,62 (1H, m), 3,44 (2H, t), 3,26 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,91-1,84 (2H, m), 1,35-1,23 (2H, m), 30-39: 13,09 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, NH), 8,28 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 7,90 (2H, d, CHarom), 7,74 (1H, s, CHarom), 7,43 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,29 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 7,25 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,67 (1H, s, CHarom), 6,54 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 4,51 (2H, s), 3,79-3,76 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 3,44 (2H, t), 2,95-2,92 (2H, m), 2,52-2,51 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,13-2,01 (2H, m), 1,90-1,87 (2H, m), 1,77-1,69 (4H, m), 1,32-1,24 (2H, m), 30-40: 12,77 (1H, s, NH), 9,86 (1H, s, NH), 9,60 (1H, s, NH), 8,40 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,86 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,83 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,56 (2H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,93 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,55 (1H, t, CHarom), 6,23 (1H, dd, CHarom, J=9,2Hz), 6,13 (1H, s, CHarom), 3,82-3,75 (2H, m), 3,69-3,61 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,27 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,96-1,88 (2H, m), 1,38-1,26 (2H, m), 30-41: 12,85 (1H, sl, NH), 10,13 (1H, s, NH), 9,62 (1H, s, NH), 8,03 (1H, d, NH, J=7,2Hz), 7,90-7,84 (2H, m, CHarom), 7,57 (2H, dd, CHarom, J=10,4Hz), 6,95 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,68 (1H, s, CHarom), 6,60-6,50 (2H, m, CHarom), 3,83-3,78 (2H, m), 3,68-3,63 (1H, m), 3,46 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,00-1,92 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,37-1,27 (2H, m), 30-42: 12,77 (1H, s, NH), 9,87 (1H, s, NH), 9,02 (1H, s, NH), 8,80-8,72 (1H, m, CHarom), 8,41 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,86 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,83 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,28 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,22-7,15 (1H, m, CHarom), 6,63-6,57 (1H, m, CHarom), 6,23 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CHarom), 3,83-3,75 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,27 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,95-1,88 (2H, m), 1,39-1,26 (2H, m), 30-43: 12,84 (1H, s, NH), 10,13 (1H, s, NH), 9,05 (1H, sl, NH), 8,81-8,74 (1H, m, CHarom), 8,05 (1H, d, NH, J=7,2Hz), 7,89-7,84 (2H, m, CHarom), 7,30 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,23-7,15 (1H, m, CHarom), 6,67 (1H, s, CHarom), 6,64-6,58 (1H, m, CHarom), 6,51 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 3,83-3,76 (2H, m), 3,68-3,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,89 (2H, d, J=10,8Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,01-1,91 (4H, m), 1,74-1,66 (4H, m), 1,38-1,27 (2H, m), 30-44: 12,80 (1H, s, NH), 10,16 (1H, s, NH), 8,89 (1H, s, CHarom), 8,52 (1H, s, NH), 8,34 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,89 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,81 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,41 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,35 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,89 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 6,21 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,11 (1H, s, CHarom), 3,83-3,75 (2H, m), 3,66-3,60 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,25 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,95-1,87 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m), 30-45: 12,86 (1H, s, NH), 10,10 (1H, s, NH), 8,91 (1H, s, CHarom), 8,54 (1H, s, NH), 8,00 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,90 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,85 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 7,41 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,37 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,88 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 6,64 (1H, s, CHarom), 6,48 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 3,83-3,77 (2H, m), 3,67-3,60 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,88 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,38 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,00-1,87 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,37-1,26 (2H, m), 30-46: 13,74 (1H, sl, NH), 10,14 (1H, s, NH), 8,62 (1H, s, CHarom), 8,33 (1H, d, NH), 7,81 (1H, d, CHarom, J=8,7Hz), 7,12-7,03 (3H, m, CHarom), 6,26 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CHarom), 4,31 (2H, s), 4,14-4,07 (4H, m), 3,68 (1H, sl), 3,28 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,92 (2H, d, J=12,4Hz), 1,38-1,26 (2H, m), 30-47: 13,80 (1H, sl, NH), 10,41 (1H, s, NH), 8,64 (1H, s, CHarom), 8,02 (1H, d, NH), 7,85 (1H, d, CHarom, J=8,1Hz), 7,12-7,03 (3H, m, CHarom), 6,69 (1H, s, CHarom), 6,52 (1H, d, CHarom, J=8,1Hz), 4,30 (2H, s), 3,81 (2H, d, J=11,1Hz), 3,68 (1H, sl), 3,48 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=10,5Hz), 2,47-2,39 (1H, sl), 2,19 (3H, s), 2-1,88 (4H, m), 1,76-1,66 (4H, m), 1,39-1,27 (2H, m), 30-48: 13,99 (1H, sl, NH), 10,17 (1H, s, NH), 8,34 (1H, s, CHarom), 8,29 (1H, dl, NH), 7,78 (1H, d, CHarom, J=8,9Hz), 7,54-7,41 (3H, m, CHarom), 6,07 (1H, d, CHarom, J=8,9Hz), 5,87 (1H, s, CHarom), 3,82 (2H, dl), 3,62 (1H, sl), 3,51-3,37 (4H, m), 2,97 (3H, s), 2,28-2,19 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2-1,90 (2H, m), 1,71-1,61 (2H, m), 1,42-1,28 (2H, m), 30-49: 14,06 (1H, sl, NH), 10,56 (1H, s, NH), 8,85 (1H, s, CHarom), 7,97 (1H, sl, NH), 7,85 (1H, d, CHarom, J=8,1Hz), 7,50-7,40 (3H, m, CHarom), 6,71 (1H, s, CHarom), 6,54 (1H, d, CHarom, J=8,1Hz), 3,83-3,76 (2H, m), 3,70 (1H, sl), 3,48 (2H, t), 2,88 (2H, d, J=10,6Hz), 2,48-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,01-1,89 (4H, m), 1,76-1,66 (4H, m), 1,40-1,28 (2H, m), 30-50: 13,94 (1H, sl, NH), 10,11 (1H, sl, NH), 8,59 (1H, s, CHarom), 8,30 (1H, sl, NH), 7,76 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,27-7,13 (3H, m, CHarom), 6,04 (1H, dd, CHarom, J=9,2Hz), 5,85 (1H, s, CHarom), 3,87-3,76 (2H, m), 3,66-3,55 (1H, m), 3,49-3,26 (4H, m), 2,96 (3H, s), 2,22 (2H, t), 2,14 (6H, s), 1,97-1,89 (2H, m), 1,69-1,60 (2H, q), 1,40-1,28 (2H, m), 30-51: 13,95 (1H, sl, NH), 10,17 (1H, sl, NH), 8,54 (1H, s, CHarom), 8,28 (1H, sl, NH), 7,78 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,59 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,42-7,38 (2H, m, CHarom), 6,23 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 6,11 (1H, s, CHarom), 3,82-3,77 (2H, m), 3,66 (1H, sl), 3,46 (2H, t), 3,26 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,92-1,88 (2H, m), 1,34-1,24 (2H, m), 30-52: 13,97 (1H, sl, NH), 10,20 (1H, s, NH), 8,38 (1H, s, CHarom), 8,27 (1H, d, NH), 7,88 (1H, d, CHarom, J=7,2Hz), 7,78 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,66-7,55 (3H, m, CHarom), 6,26 (1H, dd, CHarom, J=9,2Hz), 6,13 (1H, s, CHarom), 3,85-3,76 (2H, m), 3,75-3,63 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,37-3,26 (4H, m), 2,61-2,52 (4H, m), 2,32 (3H, sl), 1,96-1,88 (2H, m), 1,39-1,26 (2H, m), 30-53: 13,64 (1H, s, NH), 10,20 (1H, s, NH), 8,30 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,23 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 8,19 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,81 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,75-7,65 (3H, m, CHarom), 6,28 (1H, dd, CHarom, J=8,8Hz), 6,14 (1H, s, CHarom), 3,83-3,77 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,95-1,89 (2H, m), 1,38-1,26 (2H, m), 30-54: 13,64 (1H, sl, NH), 10,48 (1H, sl, NH), 8,32 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,19 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,91 (1H, sl, NH), 7,85 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,77-7,65 (3H, m, CHarom), 6,71 (1H, s, CHarom), 6,54 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 3,86-3,80 (2H, m), 3,71-3,64 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,89 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,00-1,90 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,38-1,27 (2H, m), 30-55: 13,64 (1H, s, NH), 10,16 (1H, s, NH), 8,29 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,24 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 8,17 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,09 (1H, t, CHarom), 7,88-7,85 (1H, m, CHarom), 7,81 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,67 (1H, q, CHarom), 6,28 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,14 (1H, s, CHarom), 3,83-3,75 (2H, m), 3,72-3,67 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,96-1,89 (2H, m), 1,35-1,28 (2H, m), 30-56: 13,67 (1H, s, NH), 10,43 (1H, s, NH), 8,31 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,18 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,13-8,05 (1H, m, CHarom), 7,92 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,90-7,82 (2H, m, CHarom), 7,66 (1H, q, CHarom), 6,71 (1H, s, CHarom),

6,54 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 3,85-3,80 (2H, m), 3,73-3,65 (1H, m), 3,49 (2H, t), 2,89 (2H, d, J=11,2Hz), 2,48-2,42 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,99-1,90 (4H, m), 1,76-1,68 (4H, m), 1,37-1,27 (2H, m), 30-57: 13,66 (1H, s, NH), 10,17 (1H, s, NH), 8,30 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,24-8,16 (2H, m, CHarom et NH), 8,03-7,97 (3H, m, CHarom), 7,81 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,28 (1H, d, CHarom, J=7,2Hz), 6,14 (1H, s, CHarom), 3,83-3,77 (2H, m), 3,71-3,67 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,96-1,89 (2H, m), 1,34-1,28 (2H, m), 30-58: 13,71 (1H, s, NH), 10,45 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 8,22 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,02-7,96 (3H, m, CHarom), 7,86-7,81 (1H, m, NH), 7,83 (1H, d, CHarom), 6,71 (1H, s, CHarom), 6,54 (1H, d, CHarom, J=7,6Hz), 3,85-3,78 (2H, m), 3,72-3,65 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,88 (2H, d, J=11,2Hz), 2,48-2,44 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,97-1,87 (4H, m), 1,76-1,70 (4H, m), 1,36-1,28 (2H, m), 30-59: 13,69 (1H, s, NH), 10,04 (1H, s, NH), 8,34 (1H, d, NH, J=8,8Hz), 8,26-8,16 (3H, m, CHarom), 7,81 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 7,74 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,66 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 6,24 (1H, dd, CHarom, J=9,2Hz), 6,10 (1H, s, CHarom), 3,82-3,76 (2H, m), 3,68-3,62 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,27 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,93-1,86 (2H, m), 1,31-1,21 (2H, m), 30-60: 13,74 (1H, s, NH), 10,31 (1H, s, NH), 8,35 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,25 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,21 (1H, s, CHarom), 7,85 (1H, d, NH, J=7,2Hz), 7,81 (1H, dd, CHarom, J=8,8Hz), 7,76 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 7,66 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,67 (1H, s, CHarom), 6,50 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 3,85-3,78 (2H, m), 3,68-3,62 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,46-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,97-1,87 (4H, m), 1,75-1,67 (4H, m), 1,32-1,24 (2H, m), 30-61: 13,61 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, NH), 8,71 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 8,21 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,87 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,80 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,17 (1H, t, CHarom), 7,05-7,02 (2H, m, CHarom), 6,29 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,14 (1H, s, CHarom), 4,93 (2H, s), 3,74-3,68 (3H, m), 3,43 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,28 (3H, s), 1,90-1,84 (2H, m), 1,28-1,20 (2H, m), 30-62: 13,67 (1H, sl, NH), 10,59 (1H, s, NH), 8,23 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,10 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,92 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 7,82 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,17 (1H, t, CHarom), 7,05-7,02 (2H, m, CHarom), 6,71 (1H, s, CHarom), 6,56 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 4,94 (2H, s), 3,77-3,70 (3H, m), 3,43 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,98-1,91 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 1,75-1,67 (4H, m), 1,30-1,20 (2H, m), 30-63: 13,63 (1H, sl, NH), 10,28 (1H, s, NH), 8,37 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 8,24 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,88-7,82 (2H, m, CHarom), 7,24-7,17 (3H, m, CHarom), 6,29 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,14 (1H, s, CHarom), 4,87 (2H, s), 3,75-3,70 (3H, m), 3,43 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,45 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,90-1,85 (2H, m), 1,32-1,20 (2H, m), 30-64: 13,69 (1H, sl, NH), 10,55 (1H, s, NH), 8,26 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,05 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,90 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,86 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,24-7,15 (3H, m, CHarom), 6,70 (1H, s, CHarom), 6,56 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 4,88 (2H, s), 3,80-3,65 (3H, m), 3,43 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,46-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,00-1,86 (4H, m), 1,75-1,67 (4H, m), 1,29-1,23 (2H, m), 30-65: 13,49 (1H, sl, NH), 10,45 (1H, s, NH), 9,31 (1H, sl, COOH), 8,21 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,06 (1H, sl, NH), 7,92 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,57 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,17-7,11 (2H, m, CHarom), 6,96-6,91 (1H, m, CHarom), 6,67 (1H, s, CHarom), 6,53 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 4,51 (1H, d, J=13,2Hz), 4,20 (1H, d, J=13,2Hz), 3,81-3,76 (2H, m), 3,71-3,62 (1H, m), 3,56-3,41 (4H, m), 3,08 (2H, t), 2,83 (3H, s), 2,45-2,40 (1H, m), 2,07-2,00 (2H, m), 1,95-1,86 (4H, m), 1,41-1,29 (2H, m), 30-66: 13,62 (1H, sl, NH), 10,22 (1H, sl, NH), 8,36 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 8,23 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,85 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,80 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,48 (1H, s, CHarom), 7,45-7,37 (2H, m, CHarom), 6,29 (1H, d, CHarom, J=7,2Hz), 6,14 (1H, s, CHarom), 4,97 (2H, s), 3,76-3,70 (3H, m), 3,44 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,91-1,86 (2H, m), 1,30-1,24 (2H, m), 30-67: 13,67 (1H, sl, NH), 10,49 (1H, s, NH), 8,25 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,02 (1H, d, NH, J=7,2Hz), 7,89 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 7,82 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,49 (1H, t, CHarom), 7,45-7,35 (2H, m, CHarom), 6,70 (1H, s, CHarom), 6,56 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 4,97 (2H, s), 3,78-3,64 (3H, m), 3,44 (2H, t), 2,88 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,98-1,86 (4H, m), 1,76-1,66 (4H, m), 1,32-1,22 (2H, m), 30-68: 13,46 (1H, s, NH), 10,36 (1H, s, NH), 8,21 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,00 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,86 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,59 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,43-7,33 (2H, m, CHarom), 7,28 (1H, s, CHarom), 6,69 (1H, s, CHarom), 6,54 (1H, d, CHarom, J=7,6Hz), 4,58 (1H, d, J=12,8Hz), 4,30 (1H, d, J=12,8Hz), 3,78-3,75 (2H, m), 3,70-3,65 (1H, m), 3,46 (2H, t), 2,92-2,88 (2H, m), 2,45-2,40 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,05-1,95 (2H, m), 1,93-1,89 (2H, m), 1,77-1,70 (4H, m), 1,34-1,24 (2H, m). (ND: no determinado).

Ejemplo 30-bis: (S)-4-(3-aminopirrolidina-1-il)-N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida



Se añaden 876 μ l (20 eq) de trietlamina a una solución de 238 mg (0,314 mmol) de (S)-N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)-4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidin-1-il)benzamida en 6 ml de metanol. El medio de reacción se agita a 65°C durante 4 horas. Después de volver a temperatura ambiente, se añaden 8 ml de n-butanol y 260 mg (6 eq) de carbonato de potasio. El medio de reacción se agita a 80°C durante 24 horas. Después de volver a temperatura ambiente, los disolventes se evaporan, se añade agua y se extrae el producto con diclorometano. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en gel de

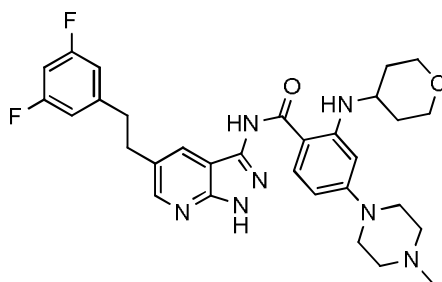
sílice (8:2 diclorometano/metanol como eluyente) para resultar en 87 mg (resultado =49%) de (S)-4-(3-aminopirrolidina-1-il)-N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-3-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de un polvo marrón.

5 LCMS (EI, m/z): (M+1) 566,24.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 10,46 (1H, bs, NH), 8,60 (1H, s, CH_{arom}), 8,50 (1H, s, CH_{arom}), 8,26 (1H, d, NH), 7,78 (1H, d, CH_{arom}), 7,08 (1H, t, CH_{arom}), 6,86 (2H, d, CH_{arom}), 5,86 (1H, dd, CH_{arom}), 5,71 (1H, d, CH_{arom}), 3,80-3,88 (2H, m, CH), 3,63-3,70 (2H, m, CH), 3,40-3,55 (5H, m, CH), 3,01-3,08 (1H, m, CH), 2,08-2,13 (1H, m, CH), 1,92-1,99 (2H, m, CH₃), 1,76-1,82 (1H, m, CH), 1,30-1,41 (2H, m, CH_{piranone}).

Ejemplos del método F2: reducción

15 **Ejemplo 31:** N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida

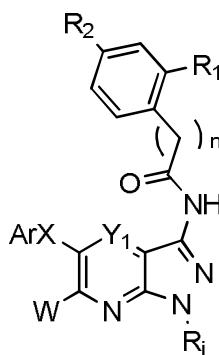


20 Se añade 10 mg de 10% Pd/C a 100 mg (0,175 mmol) de N-(5-((3,5-difluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en solución en una mezcla de 10 ml de tetrahydrofurano y 5 ml de metanol antes de colocar el medio de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite y se concentró. Se aisló 62 mg (resultado=60%) de N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de un sólido blanco.

25 LCMS (EI, m/z): (M+1) 576,23.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,14 (1H, bs, NH), 10,32 (1H, bs, NH), 8,40 (1H, d, CH_{arom}), 8,22 (1H, d, NH), 7,96 (1H, d, CH_{arom}), 7,80 (1H, d, CH_{arom}), 7,03-6,98 (3H, m, CH_{arom}), 6,23 (1H, d, CH_{arom}), 6,16 (1H, bs, CH_{arom}), 3,84-3,81 (2H, dt, CH), 3,70 (1H, m, CH), 3,52-3,46 (2H, m, CH), 3,04-2,93 (4H, m, CH), 2,59-2,69 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,38 (3H, s, CH₃), 1,96-1,93 (2H, m, CH), 1,40-1,33 (2H, m, CH).

El siguiente derivado se obtuvo de acuerdo con el mismo método:

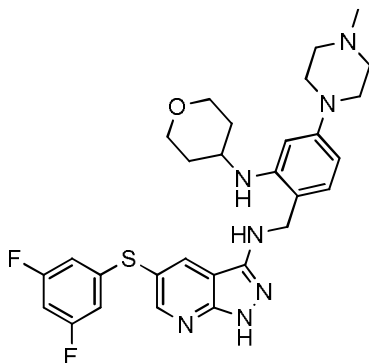


35

Ej.**	ArX	R ₁	R ₂	Y ₁	n	W	R _j	Nombres del compuesto	Resultado	Masa
31-1				N	0	H	H	N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	47%	577,07 (M+H)

** ^1H NMR, $\text{dms}\text{-d}_6$, Ej.: 31-1: 13,68 (1H, sl, NH), 10,11 (1H, s, NH), 8,52 (1H, s, CH_{arom}), 8,35 (1H, dl, NH), 7,82 (1H, d, CH_{arom} , $J=9\text{Hz}$), 7,05-6,97 (3H, m, CH_{arom}), 6,27 (1H, dd, CH_{arom}), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 3,83-3,76 (2H, m), 3,74-3,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,32-3,20 (6H, m), 3,07 (2H, dd), 2,44 (4H, dd), 2,23 (3H, s), 1,91 (2H, d), 1,38-1,27 (2H, m).

Ejemplo 32: 5-(3,5-difluorofeniltio)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)bencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amino



Se añaden 100 mg (0,173 mmol) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazina-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en pequeñas fracciones, a una solución de 19,64 mg (0,518 mmol) de LiAlH_4 en 3 ml de tetrahidrofurano anhidrico bajo argón a 0°C . La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 15 horas. A continuación se añade una porción adicional de 20 mg de LiAlH_4 y el medio de reacción se agita a 90°C durante 5 horas. Entonces se añade 45 μl de agua a 0°C a la mezcla de reacción, seguido de 45 μl de hidróxido de sodio (15% wt) y finalmente, 120 μl de agua. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 1 hora y después se filtró sobre Dicalite. Después de la evaporación de los disolventes, el producto en bruto se purifica por cromatografía. Se obtienen 16,80 mg (17%) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)bencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amino en forma de un sólido amarillo.

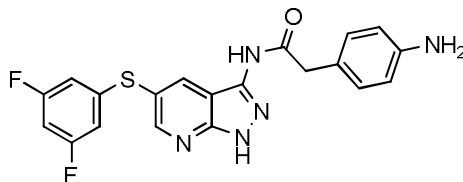
LCMS (EI, m/z): ($M+1$) 566,68.

^1H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,57 (1H, bs, NH), 8,45 (2H, d, CH_{arom}), 6,97-7,06 (2H, m, CH_{arom}), 6,73-6,75 (2H, m, CH_{arom}), 6,65 (1H, t, NH), 6,13-6,19 (2H, m, CH_{arom}), 4,98 (1H, d, NH), 4,30 (2H, m, CH_2), 3,73-3,77 (2H, m, CH), 3,60 (1H, m, CH), 3,45-3,50 (2H, m, CH), 3,04 (4H, m, CH), 2,42 (4H, m, CH), 2,18 (3H, s, CH_3), 1,80-1,83 (2H, m, CH), 1,27-1,32 (2H, m, CH).

Los siguientes derivados se obtuvieron de acuerdo con el mismo método:

Ej.**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombres del compuesto	Resultado	Masa
32-1				$n=0$	CH_2	N,ArXC,CH,N	H	5-(3,5-difluorofeniltio)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)bencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amino	1%	567,3

Ejemplo 33: 2-(4-aminofenil)-N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)acetamida



Una solución de 152 mg (2,72 mmol) de hierro y 70 mg (1,3 mmol) de cloruro amónico en 100 μl de agua se añade a una solución de 0,24g (0,544 mmol) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-2-(4-nitrofenil)acetamida en 10 ml de una mezcla 2:1 de etanol/agua. Se añaden varias gotas de ácido acético a esta mezcla y se calienta a 60°C durante 4 horas. Después del enfriamiento y concentración de los disolventes, el producto en bruto de la reacción se extrae con acetato de etilo y se lava con solución saturada de bicarbonato sódico. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron. El

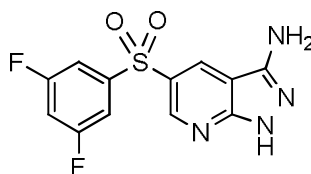
producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH) para resultar en 11 mg (4%) de 2-(4-aminofenil)-N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il) acetamida en forma de un sólido marrón.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 412,09.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,60 (1H, bs, NH), 10,96 (1H, bs, NH), 8,68 (1H, d, CH_{arom}), 8,55 (1H, d, CH_{arom}), 7,06 (1H, m, CH_{arom}), 6,98 (2H, d, CH_{arom}), 6,79 (2H, m, CH_{arom}), 6,50 (2H, m, CH_{arom}), 4,92 (2H, s, NH), 3,51 (2H, m, CH₂).

Ejemplos del método F3: oxidación de sulfuros

Ejemplo 34: 5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina

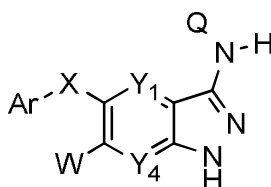


Se añade una solución de 663 mg (1,078 mmol) de oxona en 1,1 ml de agua a una solución de 300 mg (1,078 mmol) de 5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina en 10 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y metanol a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se añade una porción adicional de 663 mg de oxona a 0°C y el medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los disolventes se evaporaron y el medio de reacción se diluye con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄ y luego se concentró para resultar en 340 mg (81%) de 5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina en forma de un sólido amarillo.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 311,03.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,72 (1H, bs, NH), 8,92 (1H, d, CH_{arom}), 8,84 (1H, d, CH_{arom}), 7,89-8,01 (1H, d, CH_{arom}), 7,62-7,80 (2H, m, CH_{arom}), 6,06 (2H, bs, NH).

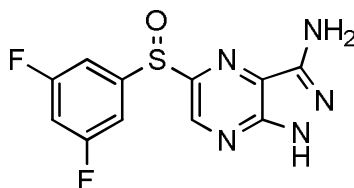
Los siguientes compuestos también se obtuvieron por este método:



Ej.**	ArX	Q	Y ₁ , Y ₄	W	Nombre del compuesto	Resultado	Masa MH ⁺
34-2		H	CH, N	H	5-(3,5-difluorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina	NO DETERM.	(M+1) 325,07
34-3			N, CH	H	tert-butil 5-(3,5-diclorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-ilcarbamato	NO DETERM.	NO DETERM.

** ¹H NMR, DMSO-d₆, Ej.: 33-2: 12,64 (1H, bs, NH), 8,56 (1H, d, CH_{arom}), 8,49 (1H, d, CH_{arom}), 7,24 (1H, ddd, CH_{arom}), 6,94 (2H, bd, CH_{arom}), 6,03 (2H, bs, NH), 4,80 (2H, s, CH). (no determinado).

Alternativamente, puede llevarse a cabo una etapa de protección antes de la reacción de oxidación, seguida por una etapa de desprotección que puede conducir a la preparación de las sulfonas o sulfóxidos correspondientes.

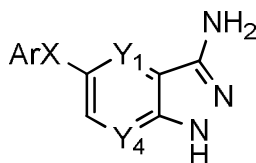
Ejemplo 34-bis: 5-(3,5-difluorofenilsulfinil)-1H-pirazolo[4,3-b]pirazin-3-amina

5 Se añaden 0,55 ml de trietilamina y 22 mg de 4-dimetilaminopiridina bajo argón a una solución de 500 mg (1,790 mmol) de 5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina en 10 ml de tetrahidrofurano. Se agitó la solución a 0°C y se añadió 0,915 ml de dicarbonato de di-ter c-butil y el medio de reacción se agitó durante la noche. Una fracción acuosa se añade al medio de reacción que se extrae después con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío para proporcionar un producto bruto que se utiliza en la etapa de oxidación sin purificación adicional.

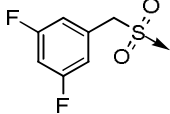
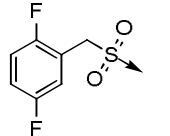
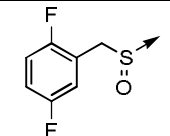
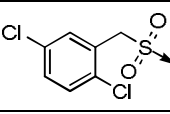
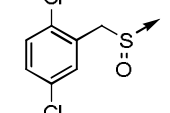
15 El producto bruto obtenido se disuelve en 10 ml de 1:1 una mezcla de tetrahidrofurano y metanol a 0°C y después se añade una solución de 1,103 g (1,794 mmol) de oxona en 2 ml de agua. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se añade una porción adicional de 550 mg de oxona y luego el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Los disolventes se evaporaron y el medio de reacción se diluye con una solución de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar lugar a una mezcla de sulfona y sulfóxido correspondientes que se usaron sin purificación adicional en la etapa de desprotección.

20 Se añaden 0,373 ml de TFA en 4 ml de anhidro THF a 0°C a una solución de 600 mg de la mezcla obtenida anteriormente en 6 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y una porción adicional de 4 equivalentes de TFA en 4 ml de THF. Después de 1 hora de agitación, esta operación se repite y el medio de reacción se agita durante un tiempo total de 3h45. Los disolventes se evaporaron y el medio de reacción se diluye con una solución de carbonato de potasio, se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para resultar en una mezcla 1:1 de 5-(3,5-difluorofenilsulfinil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina y 5-(3,5-difluorofenilsulfinil)-1H-pirazolo[4,3-b]pirazin-3-amina. Esta mezcla se utiliza en las etapas siguientes sin purificación adicional.

30 Los siguientes compuestos también se obtuvieron por éste método:



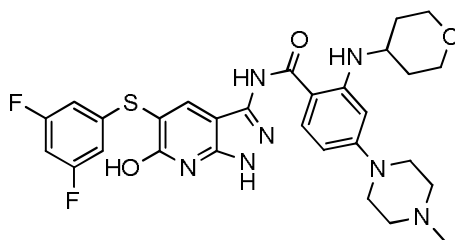
Ej.**	ArX	Y ₁ , Y ₄	Nombres del compuesto	Resultado	Masa MH ⁺
34bis-1		CH, N	5-(2,5-difluorofenilsulfinil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-amina	58% 3 etapas	(M+1) 310,9
34bis-2		CH, N	5-(3,5-diclorofenilsulfinil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-amina	38% 3 etapas	(M+1) 342,8
34bis-3		CH, N	5-(2,5-diclorofenilsulfinil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-amina	41% 3 etapas	(M+1) 342,9

Ej. **	ArX	Y ₁ , Y ₄	Nombres del compuesto	Resultado	Masa MH ⁺
34bis-4		CH, N	5-(3,5-difluorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-amina	58% 3 etapas	(M+1) 325,0
34bis-5		CH, N	5-(2,5-difluorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-amina	45% 3 etapas	(M+1) 325,0
34bis-6		CH, N	5-(2,5-difluorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-amina	5% 3 etapas	(M+1) 308,9
34bis-7		CH, N	5-(2,5-diclorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-amina	3% 3 etapas	NO DETERM.
34bis-8		CH, N	5-(2,5-diclorobencilosulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3-amina	18% 3 etapas	NO DETERM.

** ¹H NMR, DMSO-d₆, Ej.: 34bis-1: 12,31 (1H, sl, NH), 8,08-8,18 (1H, m, CHarom), 8,05 (1H, d, CHarom, J=11,6Hz), 7,97 (1H, d, CHarom, J=11,6Hz), 7,87-7,93 (1H, m, CHarom), 7,64-7,76 (1H, m, CHarom), 5,81 (2H, sl, NH₂), 34bis-2: 12,32 (1H, sl, NH), 7,94-8,11 (5H, m, CHarom), 5,85 (2H, sl, NH₂), 34bis-3: 12,34 (1H, sl, NH), 8,27 (1H, s, CHarom), 8,12 (1H, d, CHarom, J=11,6Hz), 8,01 (1H, d, CHarom, J=11,6Hz), 7,82-7,89 (1H, m, CHarom), 7,67 (1H, d, CHarom, J=11,2Hz), 5,70 (2H, sl, NH₂), 34bis-4: 12,28 (1H, sl, NH), 7,89 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,68 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,21 (1H, m, CHarom), 6,91-6,97 (2H, m, CHarom), 5,87 (2H, s, NH₂), 4,94 (2H, s, CH), 34bis-5: 12,28 (1H, sl, NH), 7,89 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,68 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,20-7,25 (2H, m, CHarom), 7,10-7,15 (1H, m, CHarom), 5,84 (2H, s, NH₂), 4,87 (2H, s, CH), 34bis-6: 12,04 (1H, s, NH), 7,87 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,40 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,10-7,25 (2H, m, CHarom), 6,90-6,97 (1H, m, CHarom), 5,61 (2H, s, NH₂), 4,47 (1H, d, CH, J=13,2Hz), 4,18 (1H, d, CH, J=13,2Hz), 34bis-7: 12,28 (1H, s, NH), 7,89 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,64 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,40-7,50 (3H, m, CHarom), 5,81 (2H, s, NH₂), 4,96 (2H, s, CH).

Ejemplo del método F4: desmetilación

Ejemplo 35: N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-6-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida



Se añaden 443 µl (3 eq) de una solución de 1 M tribromuro de boro en diclorometano a una solución de 90 mg (0,148 mmol) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (ejemplo 18) en 4 ml de 1,2-dicloroetano a 0°C. El medio de reacción se agita a 60°C durante 3 horas y luego se enfría en un baño de hielo antes de la adición de metanol. Los disolventes se evaporaron y el residuo se redisuelve en una mezcla de metano y acetato de etilo. El sólido formado se filtra, se redisuelve en 3 ml de tetrahydrofurano y se añade a 1 N solución de sosa. El medio de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajusta a 8-9 y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para resultar en 21 mg (24%) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-6-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de un polvo amarillo.

LCMS (EI, m/z): (M+1) 596,13.

¹H NMR: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,96 (1H, singlete ancho plano), 12,02 (1H, singlete ancho plano), 10,64 (1H, bs, NH), 8,46 (1H, bs), 8,09 (1H, bs), 7,72 (1H, d, CH_{arom}), 6,97-7,10 (1H, m, CH_{arom}), 6,60-6,74 (2H, m, CH_{arom}), 6,28 (1H, dd, CH_{arom}), 6,13 (1H, d, CH_{arom}), 3,80-3,90 (2H, m, CH_{piranone}), 3,65-3,77 (1H, m, CH_{piranone}), 3,50 (2H, t, CH_{piranone}), 3,25-3,32 (4H, m, 2*CH₂), 2,37-2,45 (4H, m, 2*CH₂), 2,22 (3H, s, CH₃), 1,91-2,00 (2H, m, CH_{piranone}), 1,28-1,43 (2H, m, CH_{piranone}).

II. Las pruebas biológicas de los compuestos de acuerdo con la invención

Pruebas para medir la inhibición de TrkA, TrkB o TrkC cinasa

Estas cinasas son producidas por Millipore o Kinome Scan (DiscoverX) y se tamizaron de acuerdo con los protocolos del fabricante.

Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

	Inhibición enzimática a 10 nM (%)				
	30	30-9	27-1	14-11	30-8
TrkA	93,8	55	97,8	97,4	99
TrkB	84	98	93	88	96,6
TrkC	64		96,8	93,4	97,3

Actividad analgésica *in vivo* contra la hiperalgesia inducida por NGF

Los compuestos de fórmula general (I), y en particular el compuesto 30 se han probado *in vivo* en el ratón que recibe una inyección intraplantar de NGF. Este tratamiento provoca la hiperalgesia térmica (Schuligoi *et al.*, 1998, *Neuroscience Letters* 252:147–149). Brevemente, los ratones macho recibieron una inyección subcutánea de 10 µl de NGFβ (1 µg; SIGMA) en la superficie plantar de la pata trasera derecha. Después de la inyección, los ratones fueron devueltos a sus jaulas. Cuarto horas después de la inyección de NGF, los ratones fueron colocados en el centro de la placa analgesímetro caliente (BIO-HC2.00, Bioseb, France), y se registrará el tiempo de latencia al primer levantamiento rápido o lamida de la pata trasera o salto. Se utiliza un tiempo máximo límite de 60 segundos para prevenir el daño tisular. Los resultados se dan como media ± s.e.m. del tiempo de latencia. A los compuestos de ensayo se les proporcionó 30 min antes de la inyección de NGF.

La figura 1 muestra que el compuesto 30 dependiente de la dosis inhibió la hiperalgesia NGF inducida, ya sea cuando se administra por vía intraperitoneal (Figura 1A) o vía oral (Figura 1B). La revisión completa o casi completa de la hiperalgesia inducida por NGF se produjo a dosis de 10 mg/kg e inferior (* P < 0,05 contra NGF sola por ANOVA).

Actividad analgésica *in vivo* en la prueba de formalina en ratas

El método fue adaptado de Wheeler-Aceto *et al.* (Pain, 1990, 40:229-38) y Bardin *et al.* (2003, *Pharmacology* 67: 182-194). En la segunda fase de la prueba, el Compuesto 30 inhibió el lamido de la pata en un 44% frente a animales tratados con el vehículo (P < 0,05 por ANOVA).

Actividad analgésica *in vivo* contra el dolor inflamatorio agudo y crónico inducido por adyuvante completo de Freund. (CFA)

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley [CrI:OFA(SD) Charles River Lyon, France] que pesan 160-180 g a su llegada. Las ratas fueron habituadas diariamente a la manipulación y al aparato de ensayo utilizado para los modelos von-Frey y la placa caliente una semana antes de la inducción de inflamación. El siguiente lunes fueron sometidos a pruebas nociceptivas para la determinación de las puntuaciones basales. Luego, las ratas se les dará una inyección subcutánea de 100µl de CFA (1mg/1ml; Sigma) en la superficie plantar de la pata trasera derecha (día 0: D0). Se inyectó solución salina por la misma vía en el grupo de placebo.

A continuación, se colocó cada rata en una malla de plástico elevada en una jaula de plástico transparente y el número de estremecimientos espontáneos (medición de dolor espontáneo) se registraron durante 10 min. La alodinia mecánica se evaluó mediante la prueba de pelo de von Frey. Cada rata se colocó en una malla de plástico elevada en una jaula transparente y se dejó que se adaptara al entorno de prueba durante, al menos, 5 min. Se aplicó la prueba de pelos von Frey (Semmes-Weinstein monofilaments, Stoelting IL, USA; 0,6, 1,4, 2, 4, 6, 8, 10 y 15 g) a la superficie plantar de la pata inyectada desde debajo del suelo de malla durante 1s en el orden ascendente. El umbral se determinó como la fuerza más baja que provocó una respuesta de retirada. La prueba se repitió tres veces con un intervalo de 5 minutos entre cada prueba. La puntuación de retirada de la pata al estímulo táctil se

determinó como la media de las 3 mediciones. Los animales recibieron inyecciones intraperitoneales o por vía oral de los compuestos de ensayo.

Los compuestos de fórmula general (I) mostraron la actividad analgésica en este ensayo a dosis de 0,5 a 20 mg/kg, tanto contra el dolor agudo inflamatorio (estremecimientos) y alodinia mecánica. Por ejemplo, el compuesto 30 dependiente de la dosis inhibió los estremecimientos después de la inyección intraperitoneal (Figura 2A) y la alodinia mecánica después de la administración oral (Figura 2B). El compuesto completamente o casi completamente invirtió el dolor espontáneo de 0,16 mg/kg y la alodinia mecánica a partir de 2,5 mg/kg.

Actividad analgésica *in vivo* contra el dolor crónico en un modelo de dolor de cáncer de hueso

El cáncer de hueso produce una de las afecciones más dolorosas que afectan tanto a los seres humanos y animales. También es el dolor más común en pacientes humanos con cáncer avanzado y sigue siendo difícil de tratar y contribuye significativamente al aumento de la morbilidad y la calidad de vida reducida. Se han desarrollado varios modelos de dolor inducido por osteosarcoma murino (Pacharinsak y Beitz, *Animal models of cancer pain*. Comp Med. 2008 Jun; 58:220-33.).

Se induce el dolor de cáncer de hueso mediante la implantación de 10 µl de PBS que contiene 2x10⁵ NCTC 2472 de células de fibrosarcoma osteolítica en la tibia de ratones de 5-6 semanas de edad C3H/HeNCrl bajo anestesia con isoflurano. La presencia de estas células induce lesiones osteolíticas en el hueso debido tanto a un aumento en el número de osteoclastos y su activación, lo que conduce a la destrucción del tejido óseo y la invasión de los tejidos blandos adyacentes y los comportamientos relacionados con el dolor. Se evaluaron los comportamientos relacionados con el dolor tanto antes y a los 3, 7, 10, 14 y 17 días después de la inyección de células tumorales. Se evaluaron los siguientes comportamientos:

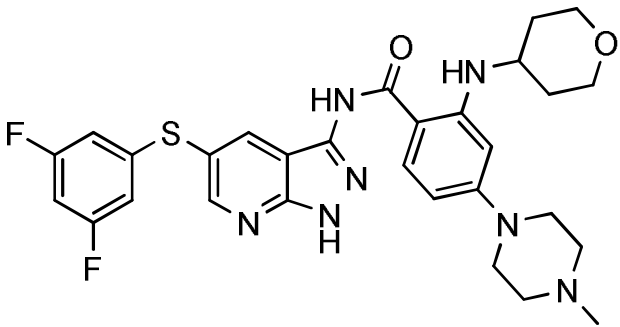
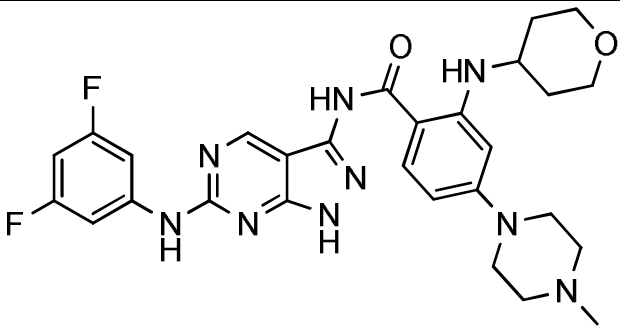
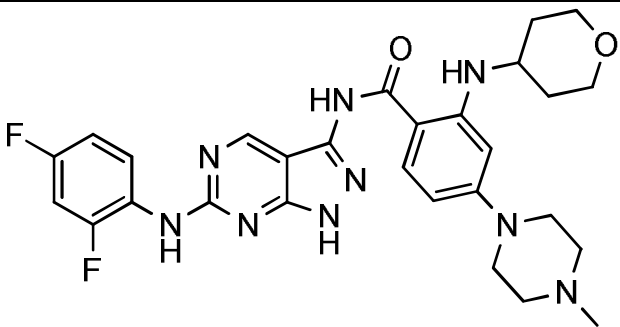
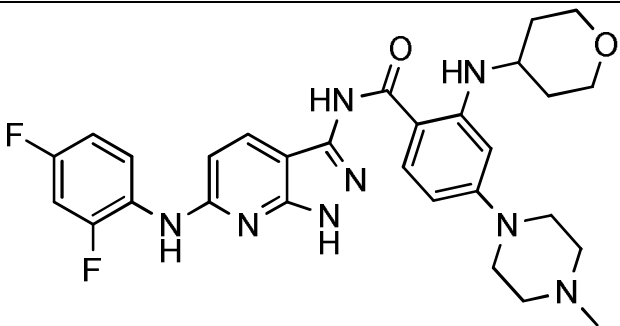
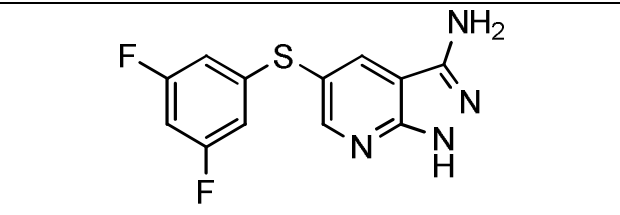
- Uso de las extremidades durante la deambulación espontánea en una escala de 0-4, donde 0 = uso normal y 4 = no utilización de la pata trasera inyectada;
- Dolor provocado por tacto ligero. Los estremecimientos inducidos por tacto ligero se midieron después del periodo de 1 min de estimulación no nociva del tumor de la pata inyectada con un pequeño pincel. El número de estremecimientos se registraron más de 5 min.

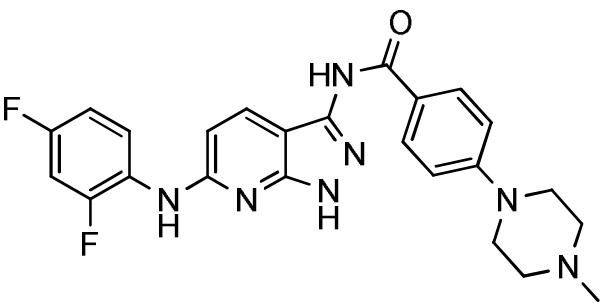
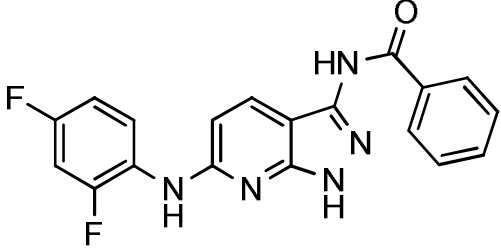
Para el tratamiento con medicamento, se trataron los animales crónicamente con el compuesto de ensayo o solución salina, administrados 30 antes de la prueba por vía i.p., a partir del día 7 después de la inyección de las células tumorales, cuando los comportamientos relacionados con el dolor eran claramente presentes. Como un ejemplo, el compuesto 30 en la dosis de 2,5 mg/kg, redujo significativamente la puntuación de utilización de la extremidad desde el día 10 (Figura 3A) y el estremecimiento provocado por tacto ligero desde el día 8 (Figura 3B).

Experimentos comparativos:

Se realizó un ensayo de cinasa basado en cinasa- glo (Promega) en un formato de placa de ensayo de 96 pocillos para evaluar las propiedades inhibitorias de los compuestos sobre tropomiosina relacionados con los receptores de cinasa (Trk) (TrkA (o NTRK1; 400 ng/wpocillo; Millipore) y TrkB (o NTRK2; 200 ng/pocillo; Invitrogen)). El ensayo se realizó en un volumen final de 50 µl que contiene 8 mM MOPS (pH 7,0), 0,2 mM EDTA, 40 mM Mg Acetato, 25 mM 2-glicerofosfato, 1 mM DTT, 2 mM Na Vanadato, 0,01 % Triton X-100, ya sea 1 (TrkA) o 2,5 (TrkB) mg/ml poli EY (poli Glu-Tyr 4:1; sustrato) y 30 (Trk A) o 40 (Trk B) µM ATP. Los compuestos de ensayo se disolvieron (10 mM), y diluyeron en 100 % DMSO a través de dilución en serie, con concentraciones de registro de un medio de prueba generalmente comprendido entre 1 y 30000 nM de concentración final (5% DMSO final), pero esta concentración se podría adaptar de acuerdo con la potencia del compuesto. La reacción se inició mediante la adición de ATP, y se incubaron las placas durante 2 horas a 30°C. Las placas se retiraron de la incubadora y se añadió 50 µl de cinasa glo plus a cada pocillo, seguido de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente. La luminiscencia inducida por luciferasa, que es proporcional a la ATP restante en el pocillo, se midió en un luminómetro. Los controles en cada placa incluyen los pocillos con la cinasa sola (consumo máximo de ATP o 0% inhibición), pocillos sin cinasa (señal ATP máxima o 100% inhibición), y pocillos con 20 µM estaurosporina (control positivo de inhibición). Una curva de inhibición de respuesta de concentración con K252a (concentraciones de registro de un medio 1 a 10000 nM) también se incluyó en cada placa. Los valores de pIC₅₀ procedían del ajuste de la curva de inhibición del consumo de ATP, utilizando el intervalo de luminiscencia 0-100% definido por los controles, con una ecuación de respuesta de dosis sigmoidal: %Inhibición=100-(100/(1+10^{(X+plC₅₀)^{n_H}))), donde X es el logaritmo de las concentraciones de compuesto. Bajo estas condiciones, K252a tiene un pIC₅₀ de 7,46 ± 0,07 en TrkA (media ± SD; N=42; IC₅₀ = 30 nM), y 7,16 ± 0,18 en TrkB (N=36; IC₅₀ = 74 nM), estos valores concuerdan con los datos de la literatura *in vitro* (Tapley *et al* (1992) *Oncogene* 7: 371-381, Tan *et al* (2007) *Mol Pharmacol* 72: 1440-1446).}

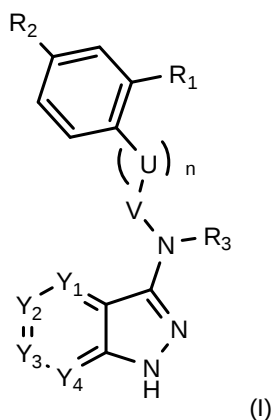
Los resultados obtenidos se presentan a continuación:

Estructura	Compuesto	IC ₅₀ (μM)	
		TrkA	TrkB
 <chem>C29H31F2N7O2S</chem>	30	0,045	0,031
 <chem>C28H31F2N9O2</chem>	A	aproximadamente 10	> 100
 <chem>C28H31F2N9O2</chem>	B	3,3	18
 <chem>C29H32F2N8O2</chem>	C	2,1	5,8
 <chem>C12H8F2N4S</chem>	D	22	35

Estructura	Compuesto	IC ₅₀ (μM)	
		TrkA	TrkB
 <chem>C24H22F2N6OS</chem>	E	0,04	0,048
 <chem>C19H12F2N4OS</chem>	F	0,31	0,31

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (I) siguiente:



o sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, tautómero del mismo, o estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo en cualquier proporción, tal como una mezcla de enantiómeros, particularmente una mezcla racémica,

en el que:

- Y₁ e Y₄ representan cada uno, independientemente uno del otro, un grupo CH o un átomo de nitrógeno con la condición de que por lo menos uno de Y₁ e Y₄ representen un átomo de nitrógeno,
- Y₂ representa un grupo de C-X-Ar,
- Y₃ representa un grupo de C-W,
- Ar representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), halotioalcoxi(C₁-C₆), CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₂, NR₁₃R₁₄, CO₂R₁₅, CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂NR₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃, NR₂₄SO₂R₂₅, y R₂₆NR₂₇R₂₈ y/o fusionado opcionalmente con un heterociclo,
- X representa un grupo divalente seleccionado de entre O, S, S(O), S(O)₂, NR₄, S(NR₄), S(O)(NR₄), S(O)₂(NR₄), NR₄S, NR₄S(O), NR₄S(O)₂, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, CH₂CH₂, CH=CH, C≡C, CH₂O, OCH₂, NR₄CH₂, y CH₂NR₄,
- W representa un grupo R₅, SR₅, OR₅ o NR₅R₆,
- U representa un grupo CH₂ o NH, uno o más átomos de hidrógeno que pueden ser sustituidos por un grupo alquilo(C₁-C₆),
- V representa C(O), C(S) o CH₂,
- n representa 0 o 1,
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo OR₇ o NR₇R₈,
- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un heterociclo sustituido opcionalmente, NO₂, OR₉ o NR₉R₁₀,
- R₃, R₄, R₁₁ a R₂₅ y R₂₇ a R₂₈ representan cada uno, independientemente de cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆),
- R₅ y R₆ representan cada uno, independientemente de cada uno, un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₆), arilo sustituido opcionalmente o un grupo bencilo sustituido opcionalmente,
- R₇, R₈, R₉ y R₁₀ representan cada uno, independientemente de cada uno, un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente o un grupo cicloalquilo(C₃-C₁₂) o un heterociclo sustituido opcionalmente, y
- R₂₆ representa un grupo alquilo(C₁-C₆),

para una utilización en el tratamiento o la prevención del dolor.

2. Compuesto para una utilización según la reivindicación 1, caracterizado por que el dolor es un dolor nociceptivo, un dolor inflamatorio, un dolor neuropático, un dolor idiopático, o un dolor psicógeno, preferentemente un dolor inflamatorio o dolor neuropático.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que el dolor es debido al cáncer, a una lesión nerviosa o a enfermedades reumáticas.

4. Compuesto para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que:

- $Y_1 = \text{CH}$ o N , e
- $Y_4 = \text{N}$.

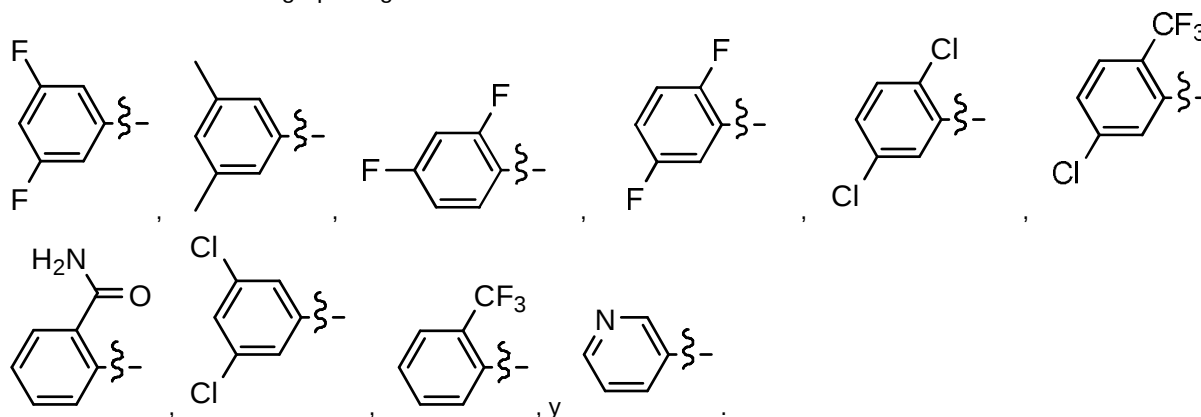
5. Compuesto para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que:

- Y_1 representa un grupo CH , e
- Y_4 representa un átomo de nitrógeno.

6. Compuesto para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que X representa un grupo divalente seleccionado de entre S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, NR_4 , CH_2 , CH_2S , $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$, CH_2O , CH_2NR_4 , $\text{NHS}(\text{O})_2$, SCH_2 , $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$, OCH_2 , NR_4CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, y $\text{C}\equiv\text{C}$; particularmente de entre S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, NR_4 , CH_2 , SCH_2 , $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$, CH_2CH_2 , $\text{C}\equiv\text{C}$, OCH_2 , y NR_4CH_2 ; en particular de entre S, $\text{S}(\text{O})_2$, CH_2 , SCH_2 , $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$, CH_2CH_2 , y $\text{C}\equiv\text{C}$, en el que el primer átomo de estos grupos está unido al átomo $\underline{\text{C}}$ de la cadena $\underline{\text{C}}-\text{X}-\text{Ar}$.

7. Compuesto para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que Ar representa un grupo arilo, tal como fenilo, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, alquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), haloalcoxi(C_1-C_6), halotioalcoxi(C_1-C_6), CN , NO_2 , OR_{11} , SR_{12} , $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, CO_2R_{15} , y $\text{CONR}_{16}\text{R}_{17}$, SO_2R_{18} , $\text{SO}_2\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, COR_{21} , $\text{NR}_{22}\text{COR}_{23}$ o $\text{NR}_{24}\text{SO}_2\text{R}_{25}$; o un grupo piridina.

8. Compuesto para una utilización según la reivindicación 7, caracterizado por que Ar representa un grupo seleccionado de entre los grupos siguientes:



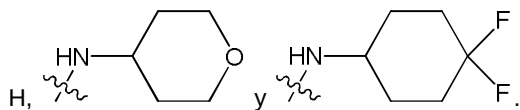
9. Compuesto para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que W representa un grupo R_5 , SR_5 , OR_5 o NR_5R_6 , con R_5 y R_6 representando, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6).

10. Compuesto para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que:

- $\text{R}_3 = \text{H}$,
- $\text{U} = \text{CH}_2$ o NH ,
- $\text{V} = \text{C}(\text{O})$ o $\text{C}(\text{S})$, y particularmente $\text{C}(\text{O})$, y
- $n = 0$ o 1 , y particularmente 0 .

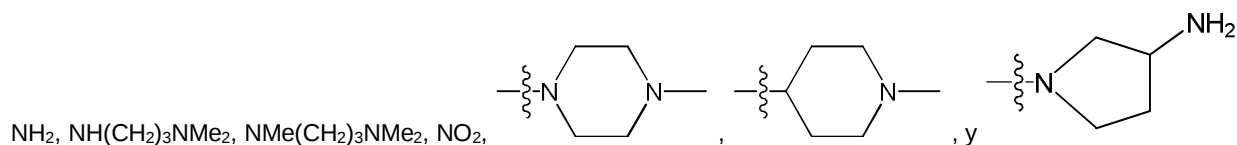
11. Compuesto para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo NR_7R_8 , con R_7 representando un átomo de hidrógeno y R_8 representando un grupo cicloalquilo(C_3-C_{12}) sustituido opcionalmente o un heterociclo sustituido opcionalmente.

12. Compuesto para una utilización según la reivindicación 11, caracterizado por que R₁ representa uno de los grupos siguientes:



13. Compuesto para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que R₂ representa NO₂, NR₉R₁₀ o un heterociclo sustituido opcionalmente con alquilo(C₁-C₆) o NH₂.

14. Compuesto para una utilización según la reivindicación 13, caracterizado por que R₂ representa uno de los grupos siguientes:



15. Compuesto para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por que se selecciona de entre los compuestos siguientes:

14-2		14-10	
14-11		15	
26-4		26-8	
27		27-1	
28		29	

29-a		30	
30-1		30-3	
30-4		30-5	
30-8		30-9	
30-10		30-11	
30-12		30-a	
31		32	

32-1		33	
35		26-12	
30-69		27-2	
27-3		14bis	
30-72		31-1	
30-13		30-14	
30-15		30-16	

30-17		30-18	
30-19		30-20	
30-21		30-22	
30-23		30-24	
30-25		30-26	
30-27		30-28	
30-29		30-30	

30-31		30-32	
30-33		30-34	
30-35		30-36	
30-37		30-38	
30-39		30-40	
30-41		30-42	
30-43		30-44	

30-45		30-46	
30-47		30-48	
30-49		30-50	
30-51		30-52	
30-53		30-54	
30-55		30-56	

30-57		30-58	
30-59		30-60	
30-61		30-62	
30-63		30-64	
30-65		30-66	
30-67		30-68	

16. Composición farmacéutica que contiene por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 como principio activo, para la utilización como un tratamiento o una prevención del dolor.

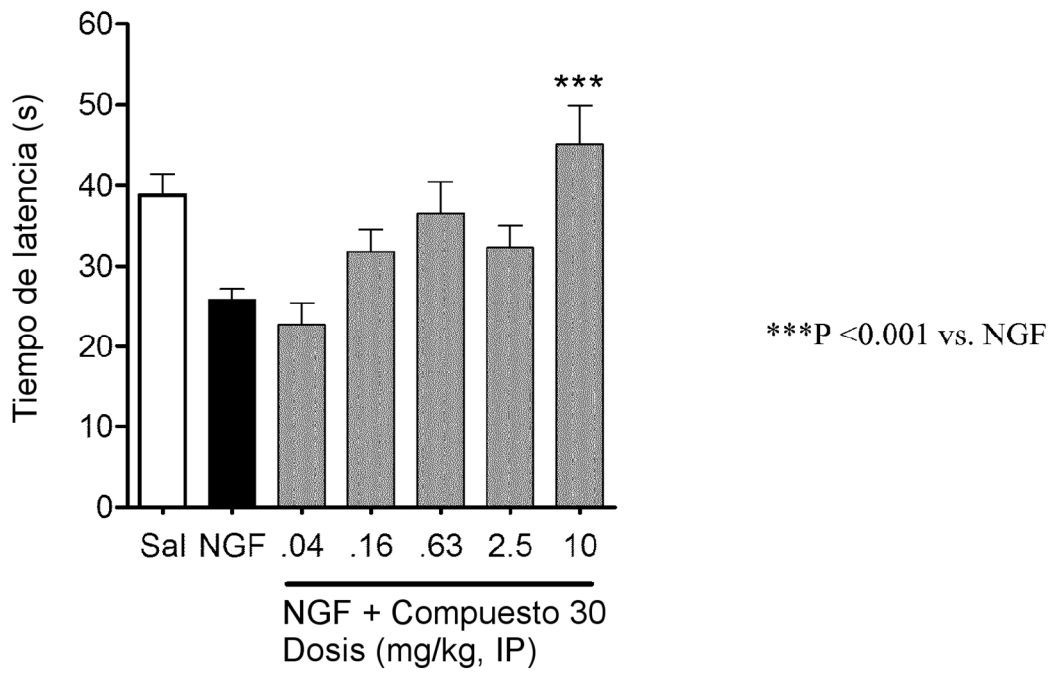


Figura 1A

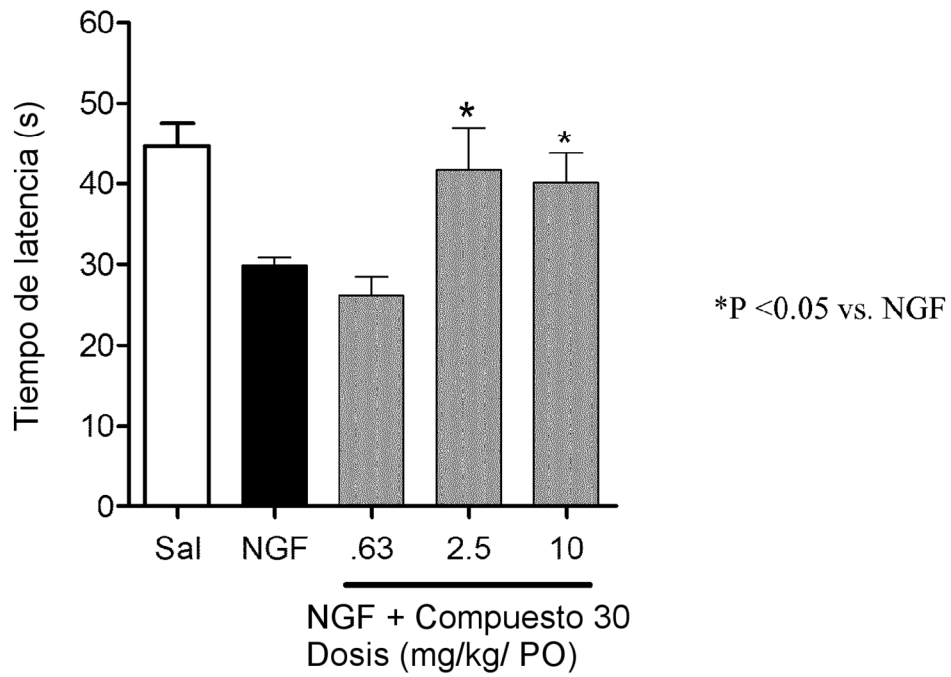


Figura 1B

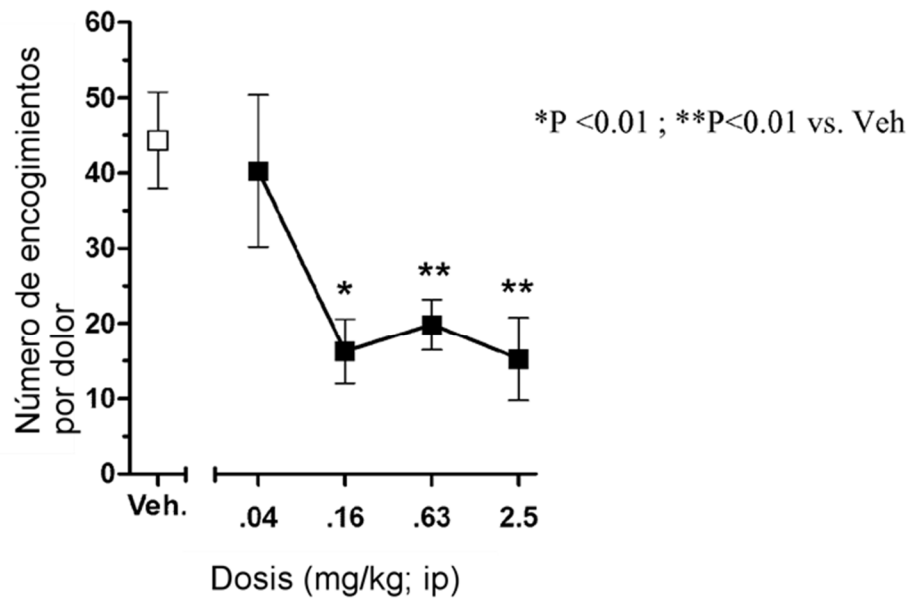


Figura 2A

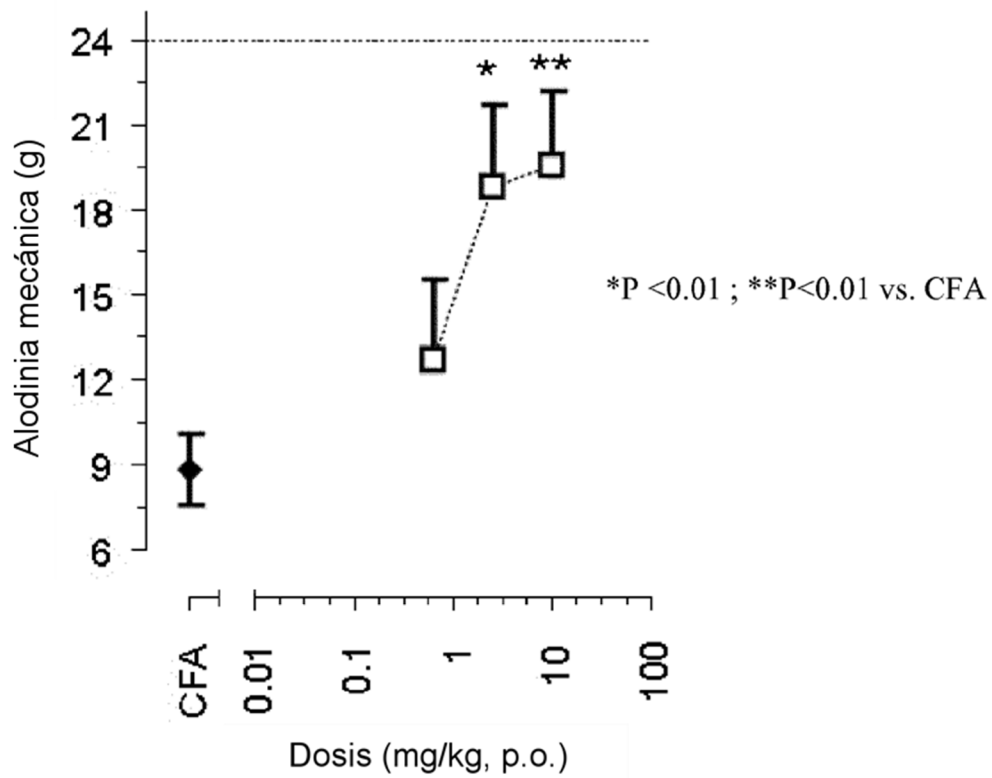


Figura 2B

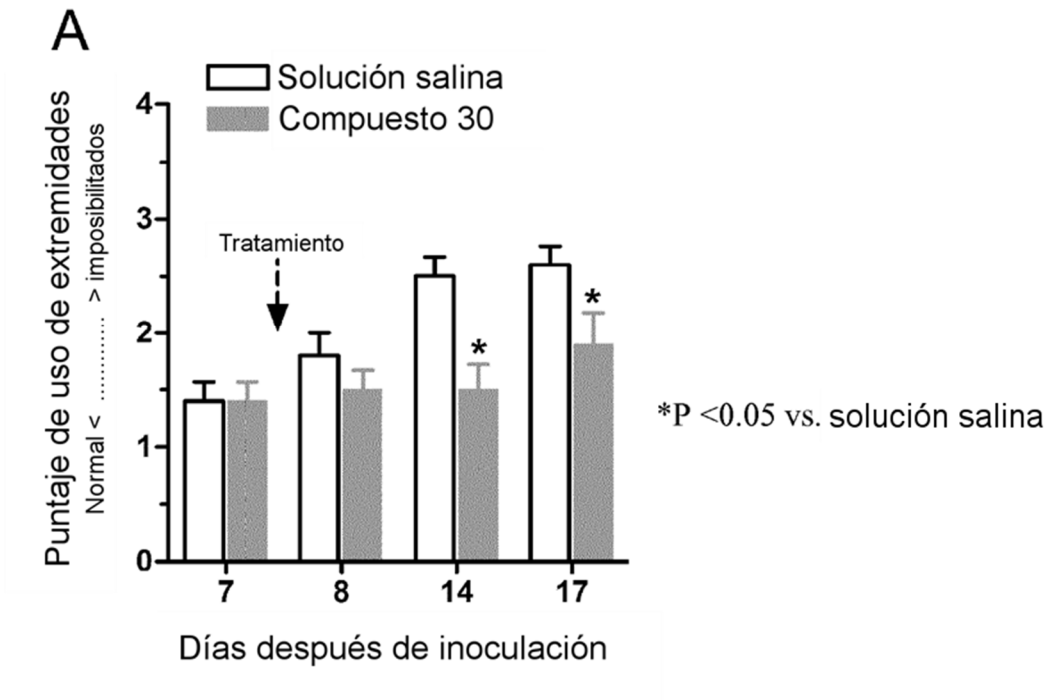


Figura 3A

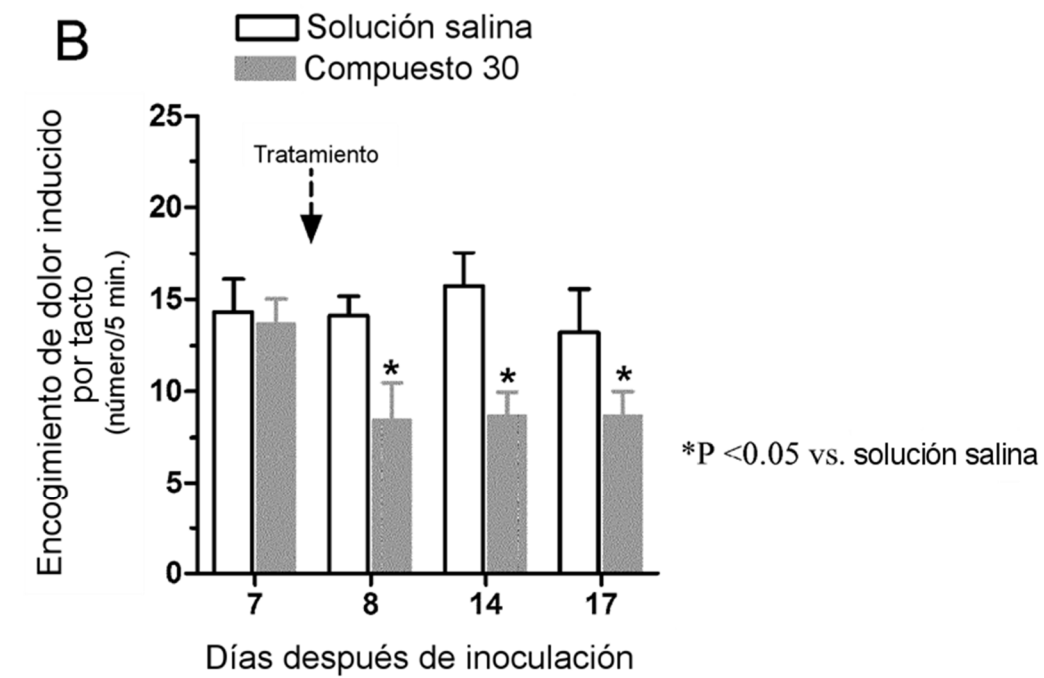


Figura 3B